

**POTENSI SENYAWA AKTIF BUAH PARE (*Momordica Charantia L.*)  
GOLONGAN KUGUACIN SEBAGAI INHIBITOR DIPEPTIDYL  
PEPTIDASE-IV (DPP-IV) ANTIDIABETES TIPE-2 MENGGUNAKAN  
DOCKING MOLEKULER**

**SKRIPSI**

**Oleh:  
SAFIRA ARDILLA  
NIM. 18630004**



**PROGRAM STUDI KIMIA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2023**

**POTENSI SENYAWA AKTIF BUAH PARE (*Momordica Charantia L.*)  
GOLONGAN KUGUACIN SEBAGAI INHIBITOR DIPEPTIDYL  
PEPTIDASE-IV (DPP-IV) ANTIDIABETES TIPE-2 MENGGUNAKAN  
DOCKING MOLEKULER**

**SKRIPSI**

**Oleh:  
SAFIRA ARDILLA  
NIM. 18630004**

**Diajukan kepada:  
Fakultas Sains dan Teknologi  
Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang  
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam  
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)**

**PROGRAM STUDI KIMIA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2023**

**HALAMAN PERSETUJUAN**

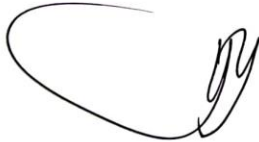
**POTENSI SENYAWA AKTIF BUAH PARE (*Momordica Charantia L.*)  
GOLONGAN KUGUACIN SEBAGAI INHIBITOR DIPEPTIDYL  
PEPTIDASE-IV (DPP-IV) ANTIDIABETES TIPE-2 MENGGUNAKAN  
DOCKING MOLEKULER**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**SAFIRA ARDILLA**  
NIM. 18630004

**Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji  
Tanggal:**

**Pembimbing I**



**Himmatul Barroroh, M.Si**  
NIP. 19750730 200312 2 001

**Pembimbing II**



**A. Ghanaim Fasva, M.Si**  
NIP. 19820616 200604 1 002

**Mengetahui**  
**Ketua Program Studi Kimia**  
  
**Rachmatwati M. Si**  
NIP. 19810811 200801 2 010

**HALAMAN PENGESAHAN**

**POTENSI SENYAWA AKTIF BUAH PARE (*Momordica Charantia L.*)  
GOLONGAN KUGUACIN SEBAGAI INHIBITOR DIPEPTIDYL  
PEPTIDASE-IV (DPP-IV) ANTIDIABETES TIPE-2 MENGGUNAKAN  
DOCKING MOLEKULER**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**SAFIRA ARDILLA**  
NIM. 18630004

**Telah dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan  
Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan  
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)  
Tanggal: 12 Mei 2023**

**Penguji Utama : Eny Yulianti, M.Si**  
**Utama NIP. 19760611 200501 2 006**

(.....)

**Ketua : Ahmad Hanapi, M.Sc**  
**Penguji NIDT. 19851225 20160801 1 069**

(.....)

**Sekretaris : Himmatul Barroroh, M.Si**  
**Penguji NIP. 19750730 200312 2 001**

(.....)

**Anggota : A. Ghanaim Fasya, M.Si**  
**Penguji NIP. 19820616 200604 1 002**

(.....)

**Mengesahkan,  
Ketua Program Studi Kimia**

  
**Rachmawati Ningsih, M.Si**  
NIP. 19810811 200801 2 010

## SURAT PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Safira Ardilla

NIM : 18630004

Program Studi : Kimia

Fakultas : Sains dan teknologi

Judul Penelitian : Potensi Senyawa Aktif Buah Pare (*Momordica Charantia L.*)  
Golongan Kuguacin Sebagai Inhibitor Dipeptidyl Peptidase-  
IV (DPP-IV) Antidiabetes Tipe-2 Menggunakan Docking  
Molekuler

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi yang saya tulis merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan, atau pikiran orang lain, kecuali dalam bentuk kutipan yang sudah disebutkan sumbernya. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia mempertanggungjawabkannya sesuai peraturan yang berlaku.

Malang, 12 Mei 2023

Membuat pernyataan



Safira Ardilla  
NIM.1863004

## PERSEMBAHAN

Dengan penuh rasa syukur dan Bahagia skripsi ini penulis dedikasikan kepada:

- ❖ Ayahanda Zainal Arifin dan Ibunda Siti Waqiah yang merupakan dua orang hebat dalam hidup saya. Terima kasih atas segala pengorbanan, keringat, nasihat dan doa baik yang tanpa henti kalian berikan kepadaku, dan terima kasih telah sabar menunggu saya untuk lulus, berkat doa dan setiap sujudmu telah membuahkan hasil yang memuaskan, suatu hari nanti saya akan balas dengan kesuksesanku.
- ❖ Keluarga besar saya Adi Bakry, Bani Hasbullah yang telah memberikan motivasi dan dukungan yang tidak ada henti-hentinya.
- ❖ Dosen-dosen yang mengajariku, dosen wali sekaligus dosen pembimbingku yaitu ibu Himmatul Barroroh, M.Si., bapak A. Ghanaim Fasya, M.Si. dan pengujiku ibu Eny Yulianti, M.Si., bapak Ahmad Hanapi, M.Sc. yang telah sabar membimbing, mengarahkan, dan selalu memberikan saran dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini. Semoga ilmu yang diberikan menjadi ilmu yang berkah dan bermanfaat ke depannya.
- ❖ Kakak tingkatku khususnya kak Vina serta teman-teman komputasi yang telah mengajariku banyak hal tentang komputasi.
- ❖ Sahabat MAYONAS yang menemani saya membuat skripsi ini sampai selesai dan yang selalu memberi motivasi dan nasihat yang tidak ada henti-hentinya.
- ❖ Calon kakak ipar saya yaitu Murni, terima kasih telah senang sentosa mendampingi saya dikala galau mengerjakan skripsi ini.

## **MOTTO**

**“Boleh jadi kamu membenci sesuatu padahal ia amat baik bagimu, dan boleh jadi pula kamu menyukai sesuatu padahal ia amat buruk bagimu, Allah mengetahui sedangkan kamu tidak mengetahui”**

**(QS. Al-Baqarah: 216)**

**“Maka, sesungguhnya bersama kesulitan pasti ada kemudahan”**

**(QS. Al-Insyirah:5)**

**“Tidak ada kesuksesan tanpa kerja keras. Tidak ada keberhasilan tanpa kebersamaan. Tidak ada kemudahan tanpa doa”**

**(Ridwan Kamil)**

**“If we never try, how will we know?”**

**(Stacey Ryan)**

## KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Puji syukur ke hadirat Allah SWT, karena atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan proposal yang berjudul “**Potensi Senyawa Aktif Buah Pare (*Momordica Charantia L.*) Golongan Kuguacin Sebagai Inhibitor *Dipeptidyl Peptidase-IV* (DPP-IV) Antidiabetes Tipe-2 Menggunakan Docking Molekuler**”. Sholawat serta salam, tidak lupa penulis ucapkan kepada Nabi besar Muhammad SAW. yang telah menunjukkan jalan kebenaran melalui ajaran agama Islam.

Proposal ini disusun untuk memulai penelitian skripsi dalam Jurusan Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Penulis sadar bahwa masih banyak kesalahan dan kekurangan yang tidak lain disebabkan oleh keterbatasan pengetahuan penulis. Sehingga penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya jika dalam proposal yang telah disusun terdapat banyak kesalahan dan kekurangan.

Pada kesempatan ini juga tidak lupa penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ayah serta Ibunda tercinta yang senantiasa mendukung penulis tanpa henti, seluruh keluarga yang senantiasa memberikan doa serta restunya kepada penulis dalam menuntut ilmu
2. Prof. Dr. M. Zainuddin, MA selaku Rektor UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Sri Harini, M.Si. selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Ibu Rachmawati Ningsih, M.Si. selaku ketua Jurusan Kimia UIN Maulana Malik Ibrahim Malang..
5. Dosen Pembimbing Ibu Himmatul Barroroh, M.Si. selaku pembimbing I dan Bapak A. Ghanaim Fasya, M.Si. selaku pembimbing II, karena atas bimbingan, pengarahan, dan kesabaran beliau-beliau penulisan proposal penelitian ini dapat terselesaikan.



6. Semua pihak yang memberikan bantuan dalam menyelesaikan penelitian dan laporan hasil penelitian ini

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan proposal penelitian ini masih terdapat kekurangan. Penulis hanya berharap semoga proposal penelitian ini dapat memberikan manfaat kepada para pembaca khususnya penulis secara pribadi.  
*Amin Yaa Robbal Alamin.*

Malang, 13 September 2022

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>SKRIPSI</b> .....	<b>i</b>
<b>PERSEMBAHAN</b> .....	<b>v</b>
<b>MOTTO</b> .....	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xiii</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>xiv</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xv</b>
<b>مستخلص البحث</b> .....	<b>xvi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumus Masalah .....	5
1.3. Tujuan.....	6
1.4. Manfaat.....	6
1.5. Batasan Penelitian .....	6
<b>BAB II TINJUAN PUSTAKA</b> .....	<b>7</b>
2.1. Tanaman Pare ( <i>Momordica Charantia</i> L.).....	7
2.2. Kandungan Senyawa Aktif Buah pare sebagai Antidiabetes .....	8
2.3. Diabetes .....	10
2.4. Antidiabetes Oral Golongan DPP-IV .....	12
2.5. Target Antidiabetes tipe-2 .....	14
2.6. Penambatan Molekul (Molecular Docking) .....	15
2.7. Interkasi Protein-Ligan .....	20
2.8. Optimasi Hasil Docking .....	24
2.9. Database .....	25
2.9.1. Protein Data Bank (PDB).....	25
2.9.2. PubChem.....	26
2.9.3. PASS Online ( <i>Prediction of activity Spectra for Substances</i> ) .....	26
2.9.4. SwissADME.....	27
2.10. Software yang Digunakan.....	28
2.10.1. Autodock .....	28
2.10.2. Discovery Studio Visuallizer.....	29
2.10.3. YASARA ( <i>Yet Another Scientific Reality Application</i> ).....	29
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	<b>31</b>
3.1. Waktu dan Tempat Penelitian .....	31
3.2. Alat dan Bahan .....	31
3.2.1. Alat.....	31
3.2.2. Bahan.....	31
3.3. Rancangan Penelitian .....	32
3.4. Tahap Penelitian .....	33
3.5. Prosedur penelitian .....	34

3.5.1.	Preparasi Struktur Reseptor.....	34
3.5.2.	Preparasi Struktur Ligan .....	35
3.5.3.	Validasi Metode / Redocking.....	35
3.5.4.	Docking .....	36
3.5.5.	Visualisasi Interaksi Ligand dengan Reseptor .....	39
3.5.6.	Optomasi Konformasi Terpilih Hasil Docking .....	39
3.5.7.	Analisis Data .....	40
3.5.8.	Uji Kemiripan Obat dengan SwissADME .....	40
3.5.9.	Prediksi Aktivitas Antidiabetes Tipe-2 dengan PASS Online .....	41
<b>BAB V PENUTUP.....</b>		<b>42</b>
5.1.	Kesimpulan.....	42
5.2.	Saran .....	42
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>43</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>49</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Buah Pare .....	7
Gambar 2. 2 LAF237 (Vildagliptin) .....	13
Gambar 2. 3 Posis DPP-IV di dalam tubuh.....	13
Gambar 3. 1 pengaturan grid docking.....	36
Gambar 3. 2 Autogrid4.exe -p file.gpf -l file.glg.....	37
Gambar 3. 3 Autodock4. exe -p lig.dpf -l lig.dlg .....	38
Gambar 4. 1 (a) DPP-IV terikat dengan ligan (b) DPP-IV tanpa ligan . <b>Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.</b>	
Gambar 4. 2 Visualisasi interaksi vildagliptin (a) cluster 1 (b) cluster 2 ..... <b>Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.</b>	
Gambar 4. 3 Visualisasi 3 Dimensi interaksi Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV) dan vildagliptin alam (magenta), vildagliptin redocking cluster pertama (orange) dan redocking cluster kedua (kuning) <b>Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.</b>	
Gambar 4. 4 Visualisasi interaksi kompleks hasil optimasi vildagliptin dengan DPP-IV .....	<b>Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.</b>
Gambar 4. 5 Empat ligan Kuguacin menempati ruang sisi aktif vildagliptin yaitu vildagliptin (merah): kuguacin D cluster1 (biru); kuguacin N cluster1 (pink); kuguacin O cluster 1 (olive); kuguacin S cluster 2(orange).....	<b>Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.</b>
Gambar 4. 6 Empat ligan Kuguacin menempati ruang sisi aktif vildagliptin yaitu vildagliptin (merah): kuguacin D cluster1 (cyans); kuguacin J cluster1 (hijau); kuguacin Q (violet); kuguacin S cluster2 (orange).....	<b>Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.</b>
Gambar 4. 7 Posisi kugucin N, O cluster 1, dan kuguacin I cluster 2 yang menempati ruang sisi aktif vildagliptin sebelum optimasi dan sesudah optimasi.....	<b>Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.</b>

## DAFTAR TABEL

- Tabel 4. 1 Klasifikasi makromolekul 6B1E ..... **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Tabel 4. 2 Ligan Uji dan Ligan Natif yang Ditambahkan pada Makromolekul ..... **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Tabel 4. 3 Hasil redocking DPP-IV dengan ligan natif yaitu vildagliptin ..... **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Tabel 4. 4 Data perbandingan residu Vildagliptin Redocking ..... **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Tabel 4. 5 Data hasil nilai  $\Delta G_{\text{bind}}$  interaksi ligan uji kuguacin dengan DPP-IV ..... **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**
- Tabel 4. 6 Hasil Energi interaksi<sub>R-L</sub> golongan kuguacin ..... **Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.**

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Rancangan Penelitian .....	49
Lampiran 2 Diagram Alir .....	50
Lampiran 3 Struktur Reseptor Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-IV).....	53
Lampiran 4 Struktur 3D ligan uji .....	53
Lampiran 5 Hasil visualisasi docking senyawa uji golongan kuguacin yang berinteraksi dengan DPP-IV menggunakan DSV .....	55
Lampiran 6 Data interaksi residu asam amino senyawa kuguacin sebelum optimasi .....	60
Lampiran 7 Rumus Energi Interaksi .....	62
Lampiran 8 Data hasil uji sifat fisikokimia pada senyawa uji golongan Kugucin dengan para meter ADME.....	62
Lampiran 9 Data hasil interaksi residu asam amino setelah dioptimasi .....	63
Lampiran 10 Data hasil senyawa uji aktivitas antidiabetes tipe-2 golongan kuguacin di PASSOnline .....	66

## ABSTRAK

Ardilla, Safira. 2023. **Potensi Senyawa Aktif Buah Pare (*Momordica Charantia L.*) Golongan Kuguacin Sebagai Inhibitor Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV) Antidiabetes Tipe-2 Menggunakan Docking Molekuler.** Skripsi. Program Studi Kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I : Himmatul Barroroh, M.Si.; Pembimbing II: A. Ghanaim Fasya, M.Si

---

**Kata kunci:** Docking Molekuler, Diabetes tipe-2, *Momordica charantia L.*, Autodock4, YASARA

Salah satu reseptor yang menjadi target pengobatan diabetes tipe-2 adalah enzim Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi senyawa golongan kuguacin buah pare sebagai obat anti diabetes tipe-2 melalui interaksi dengan target enzim DPP-IV dan prediksi probabilitas senyawa uji golongan kuguacin. Kandungan golongan kuguacin buah pare pada yaitu kuguacin A, kuguacin B, kuguacin C, kuguacin D, kuguacin E, kuguacin F, kuguacin G, kuguacin H, kuguacin I, kuguacin J, kuguacin K, kuguacin L, kuguacin M, kuguacin N, kuguacin O, kuguacin P, kuguacin Q, kuguacin R, kuguacin S.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu penambatan molekul (molecular docking) yang menginteraksikan senyawa-senyawa aktif buah pare golongan kuguacin sebagai ligan uji dengan DPP-IV sebagai enzim target menggunakan algoritma GA-LGA. Konformasi hasil docking dioptimasi menggunakan medan gaya NOVA. Obat referensi yang digunakan adalah Vildagliptin. Aplikasi yang digunakan untuk preparasi dan tampilan adalah Autodock tools, Discovery Studio dan Pymol. Docking dilakukan menggunakan Autodock 4.2. Optimasi konformasi hasil docking menggunakan YASARA. Prediksi probabilitas senyawa uji dapat digunakan sebagai obat oral dilakukan dengan SwissADME. Prediksi sifat antidiabetes menggunakan PASSOnline.

Hasil docking menggunakan senyawa golongan kuguacin A-S memiliki  $\Delta G_{\text{binding}}$  dengan nilai rentang -6,01 kkal/mol sampai -8,61 kkal/mol, sementara energi interaksi vildagliptin dengan DPP-IV adalah -7,87 kkal/mol, untuk mendapatkan nilai energi yang memiliki makna secara fisik maka dilakukan optimasi konformasi hasil docking dengan medan gaya NOVA, diperoleh nilai energi interaksi ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) dengan rentang -31,76 kkal/mol sampai -49,52 kkal/mol. Hasil analisis interaksi ligan-DPP-IV menunjukkan bahwa senyawa golongan kuguacin A-S kurang berpotensi sebagai antidiabetes tipe-2. Hasil prediksi probabilitas menggunakan SwissADME menunjukkan semua senyawa golongan kuguacin memiliki probabilitas yang baik untuk digunakan sebagai obat oral sesuai aturan Lipinski. Hasil prediksi aktivitas biologi antidiabetes tipe-2 menggunakan PASSOnline menunjukkan bahwa senyawa golongan kuguacin buah pare tidak memiliki aktivitas antidiabetes tipe-2 sementara vildagliptin memiliki aktivitas antidiabetes tipe-2 yang paling tinggi dengan nilai  $P_a$  0,951.

## ABSTRACT

Ardilla, Safira. 2023. **Potency of Pare Fruit Active Compound (*Momordica Charantia L.*) Kuguacin Group as Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV) Antidiabetic Type-2 Inhibitor Using Molecular Docking**. Thesis. Chemistry Study Program, Faculty of Science and Technology, State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisor I: Himmatul Barroroh, M.Si.; Supervisor II: A. Ghanaim Fasya, M.Si.

---

**Key words:** Docking Moleculer, Type-2 diabetes, *Momordica charantia L.*, Autodock, YASARA

One of the receptors that is the target of type-2 diabetes treatment is the Dipeptidyl Peptidase-IV (DPP-IV) enzyme. The purpose of this study was to determine the potential of bitter melon compounds as anti-diabetic type-2 through interactions with DPP-IV enzyme targets and predict the probability of compounds tested in the kuguacin class. The content of the pare fruit kuguacin class is kuguacin A, kuguacin B, kuguacin C, kuguacin D, kuguacin E, kuguacin F, kuguacin G, kuguacin H, kuguacin I, kuguacin J, kuguacin K, kuguacin L, kuguacin M, kuguacin N, kuguacin O, kuguacin P, kuguacin Q, kuguacin R, kuguacin S.

The method used in this research is molecular docking which interacts with the active compounds of bitter melon group, the kuguacin group, as a test ligand with DPP-IV as the target enzyme using the GA-LGA algorithm. The docked conformation was optimized using the NOVA force field. The reference drug used is Vildagliptin. The applications used for preparation and display are Autodock tools, Discovery Studio and Pymol. Docking was done using Autodock 4.2. Optimization of the conformation of the docking results using YASARA. Prediction of the probability of the test compound being used as an oral drug was carried out by SwissADME. Prediction of antidiabetic properties using PASSOnline.

The docking results using the compound A-S kuguacin have  $\Delta G_{\text{binding}}$  with values ranging from -6.01 kcal/mol to -8.61 kcal/mol, while the interaction energy of vildagliptin with DPP-IV is -7.87 kcal/mol, to obtain the energy value which has a physical meaning, optimization of the conformation results of docking with the NOVA force field is carried out, interaction energy values ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) are obtained in the range -31.76 kcal/mol to -49.52 kcal/mol. The results of the analysis of the ligand-DPP-IV interaction showed that the compound A-S of the kuguacin group had less potential as a type-2 anti-diabetic. The probability prediction results using SwissADME showed that all compounds of the kuguacin class had a good probability to be used as oral drugs according to Lipinski's rule. The results of the prediction of type-2 anti-diabetic biological activity using PASSOnline showed that the compound of the bitter melon class of kuguacin did not have type-2 anti-diabetic activity while vildagliptin had the highest type-2 anti-diabetic activity with a Pa value of 0.951.



## مستخلص البحث

أردبلا، سفيرة. ٢٠٢٣. "إمكانية المركبات النشطة من القرع المر (*Momordica Charantia L.*) مجموعة Kuguacin كمثبطات ثنائي بيتيديل بيتيداز-٤ (DPP-IV) مضادة لمرض السكر من النوع-٢ باستخدام الالتحام الجزئي". البحث الجامعي. قسم الكيمياء، كلية العلوم والتكنولوجيا بجامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرفة الأولى: همة البرة الماجستير؛ المشرف الثاني: أحمد غنائم فاشا، الماجستير.

الكلمات الرئيسية: الالتحام الجزئي، مرض السكري من النوع-٢، القرع المر، YASARA.

أحد المستقبلات المستهدفة لعلاج مرض السكري من النوع-٢ هو إنزيم مثبطات ثنائي بيتيديل بيتيداز-٤ (DPP-IV). كان الهدف من هذا البحث هو معرفة إمكانية مركب النشط من القرع المر kuguacin كأدوية مضادة للسكري من النوع الثاني من خلال التفاعل مع إنزيم DPP-IV والتنبؤ بإمكانية مركبات اختبار مجموعة kuguacin. محتوى مجموعة القرع المر هو؛ kuguacin A، kuguacin B، kuguacin C، kuguacin D، kuguacin E، kuguacin F، kuguacin G، kuguacin H، kuguacin I، kuguacin J، kuguacin K، kuguacin L، kuguacin M، kuguacin N، kuguacin O، kuguacin P، kuguacin Q، kuguacin R، kuguacin S.

منهج البحث المستخدم في هذا البحث هو الالتحام الجزئي الذي يتفاعل مع المركبات النشطة لمجموعة kuguacin للقرع المر كروابط اختبار مع DPP-IV كإنزيم مستهدف باستخدام خوارزمية GA-LGA. تم تحسين تشكيل نتائج الإرساء باستخدام مجال قوة NOVA. الدواء المرجعي المستخدم هو فيلداجليبتين. التطبيقات المستخدمة للتحضير والعرض هي أدوات *Autodock* و *Discovery Studyi* و *Pymol*. يتم تنفيذ الإرساء باستخدام ٤.٢ التحسين المطابق لنتائج الإرساء باستخدام YASARA. يتم إجراء التنبؤ باحتمال استخدام مركب اختبار كدواء عن طريق الفم باستخدام *SwissADME*. التنبؤ بخصائص المضادة لمرض السكر باستخدام *PASSOnline*.

نتائج الالتحام باستخدام مركبات مجموعة kuguacin أس لها  $\Delta G_{\text{binding}}$  بقيم تتراوح من -٦.٠١ كيلو كالوري / مول إلى -٨.٦١ كيلو كالوري / مول، في حين أن طاقة تفاعل فيلداجليبتين مع DPP-IV هي -٨٧.٧ كيلو كالوري / مول، للحصول على قيم الطاقة التي لها معنى مادي، تم تحسين التشكيل لنتائج الالتحام مع مجال قوة Nova، يتم الحصول على قيمة طاقة التفاعل ( $\Delta G_{\text{binding}}$ ) بنطاق من -٣٧.٧٦ كيلو كالوري / مول إلى -٥٢.٤٩ كيلو كالوري / مول. أظهرت نتائج تحليل تفاعل روابط DPP-IV أن مركبات مجموعة kuguacin أس أقل فعالية كمضادة لمرض السكر من النوع-٢. وأظهرت نتائج التنبؤ بالاحتمالات باستخدام *SwissADME* أن جميع مركبات مجموعة kuguacin لديها إمكانية جيدة لاستخدامها كعقاقير عن طريق الفم وفقا لقاعدة ليبينسكي الخمسة. أظهرت نتائج التنبؤ بالنشاط البيولوجي مضادة لمرض السكر من النوع-٢ باستخدام *PASSOnline* أن مركبات مجموعة kuguacin من القرع المر لم يكن لها نشاط مضادة لمرض السكر من النوع-٢، بينما كان لفيلداجليبتين أعلى نشاط مضادة لمرض السكر من النوع-٢ بقيمة Pa تبلغ ٠.٩٥١.

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

Perubahan pola hidup di negara Indonesia sudah meningkatkan penyakit degeneratif, salah satu penyakit yang sering terjadi di masyarakat yaitu diabetes mellitus. Diabetes melitus merupakan penyakit kronis di mana produksi insulin oleh organ pankreas tidak mencukupi, atau insulin yang diproduksi tidak bisa dipakai secara maksimal oleh tubuh, yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar gula dalam darah sehingga semakin lama dapat mengakibatkan komplikasi pada jantung, mata, saraf, pembuluh darah serta ginjal (WHO, 2020).

Umumnya pengobatan yang dilakukan untuk penderita diabetes melitus yaitu dengan cara suntikan insulin dan pemberian obat oral anti diabetes, tapi penggunaan insulin dan obat-obatan bisa menyebabkan keadaan hipoglikemia. Salah satu obat oral untuk anti diabetes yaitu inhibitor DPP-IV (*dipeptidyl peptidase-IV*). Inhibitor DPP-IV merupakan kelas farmakologi terbaru yang digunakan untuk mengobati diabetes yang mengarah pada peningkatan kadar insulin dan aktivitas terhadap glukagon-Like peptide-1 (GLP-1) berkepanjangan dan polipeptida penghambat lambung (GIP) yang efektif dalam kontrol glikemik (Pantalea~o, dkk, 2015). Pengobatan suntikan insulin dan pemberian obat oral antidiabetes membutuhkan biaya yang mahal sehingga banyak penderita diabetes menurunkan kadar glukosa darahnya dengan cara pengobatan tradisional, oleh karena itu, tumbuhan herbal digunakan untuk pilihan pengobatan alternatif bagi masyarakat yang tumbuhan herbal ini mudah didapat, harganya murah, dan efek

sampingnya ringan. Umumnya tanaman herbal digunakan secara langsung untuk pengobatan dan sebagiannya juga dapat di buat untuk bahan baku pembuatan obat-obatan yang diolah dengan cara teknologi.

Tanaman pengobatan di seluruh dunia sebanyak 250.000 spesies, kandungan yang dimiliki tanaman herbal sebagai obat alternatif untuk semua penyakit termasuk diabetes. Hal ini telah dijelaskan dalam Al-Quran Asy-Syu'ara' ayat 7: Allah SWT berfirman:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ ﴿٧﴾

Artinya: *Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya tumbuhan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik?.*

Lafadz *أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى* menunjukkan kepada manusia manfaat pada tumbuhan yang diciptakan oleh Allah SWT. Lafadz *زَوْجٍ كَرِيمٍ* dalam tafsir Al-Misbah berasal dari kata *زَوْج* yang artinya pasangan dan *كَرِيمٍ* artinya baik. Yang dimaksud pasangan dalam ayat ini yaitu karena tumbuhan muncul di celah-celah tanah yang terhampar di bumi, dengan demikian ayat ini mengisyaratkan bahwa tumbuh-tumbuhan pun memiliki pasangan-pasangan guna pertumbuhan dan perkembangannya. Ada tumbuhan yang memiliki benang sari dan putik sehingga menyatu dalam diri pasangannya dan dalam penyerbukannya ia tidak membutuhkan pejantan dari bunga lain, dan ada juga yang hanya memiliki salah satunya saja sehingga membutuhkan pasangannya. Yang jelas, setiap tumbuhan memiliki pasangannya dan itu dapat terlihat kapan saja, bagi siapa yang ingin menggunakan matanya. Karena itu ayat di atas memulai dengan pertanyaan apakah mmka tidak melihat,

pertanyaan yang mengandung unsur keheranan terhadap mereka yang tidak memfungsikan matanya untuk melihat bukti yang sangat jelas. Kata كَرِيمٌ dalam ayat ini digunakan untuk menggambarkan segala sesuatu yang baik bagi setiap objek yang disifatinya. Tumbuhan yang baik, paling tidak adalah yang subur dan bermanfaat (Shihab, 2002). Ayat ini menjelaskan pembuktian keniscayaan Allah SWT, di mana Allah SWT sudah menumbuhkan macam-macam tumbuhan yang baik terdapat tumbuhan yang subur dan kaya manfaatnya.

Dalam sebuah hadis dijelaskan:

*Artinya: Sesungguhnya Allah menurunkan penyakit dan obatnya dan menjadikan bagi setiap penyakit ada obatnya. Maka berobatlah kalian, dan jangan kalian berobat dengan yang haram.”* (HR. Abu Dawud dari Abu Darda).

Banyak sekali tanaman herbal yang terbukti dimanfaatkan sebagai bahan baku antidiabetes, disebabkan tumbuhan mempunyai senyawa yang berkhasiat menurunkan glukosa darah dalam tubuh, salah satu tanaman herbal yang banyak digunakan oleh masyarakat yaitu tanaman pare (*Momordica Charantia.L*) (Kirwanto, 2014). Buah pare sering digunakan sebagai bahan pangan dan bahan obat tradisional dikarenakan tanaman ini harganya relatif murah dan mudah diperoleh. Buah pare mengandung beberapa senyawa aktif, yaitu glikosida, triterpenoid, flavonoid, karantin, resin, steroid, saponin, dan alkaloid yang berfungsi sebagai anti mikrob dan insektisida (Prakoso, dkk., 2016).

Berdasarkan penelitian Ainia (2017) hasil uji fitokimia infusa pekat buah pare mengandung alkaloid, tanin, saponin dan terpenoid. Terapi infusa pekat buah pare menunjukkan adanya pengaruh lama terapi terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus yang diinduksi aloksan. Ekstrak buah pare (*Momordica Chanrantia. L*) 2% pada dosis 50 mg/kg BB, maupun dosis 100 mg/kg BB, dapat

menurunkan kadar glukosa darah. Ekstrak etanol buah pare (*M. charantia*) 2% pada dosis 100 mg/kg BB memiliki efek sebanding dengan glibenklamid sebagai penurun glukosa darah (Yuda, dkk, 2013).

Berdasarkan penelitian Saifi, dkk, 2014 skrining fitokimia menunjukkan ekstrak hidroalkohol *M. charantia* mengandung alkaloid, tanin, gugus fenolik, protein dan asam amino, saponin, karbohidrat, steroid, triterpenoid, dan flavonoid. Penurunan kadar glukosa darah oleh ekstrak hidroalkohol *M. charantia* menunjukkan meningkatkan sekresi insulin dan meningkatkan jumlah sel B pankreas di pulau Langerhans..

Berdasarkan penelitian Afifah (2017) ekstrak etanol 96% buah pare dosis 150 mg/kg BB, 300 mg/kg BB dan 600 mg/kg BB mampu menurunkan kadar gula darah, kandungan senyawa yang terdapat pada ekstrak etanol 96% buah pare adalah saponin steroid, flavonoid, fenolik dan alkaloid. Berdasarkan penelitian Inayati (2021) menunjukkan pose 3D,  $\Delta G_{\text{bind}}$ , dan interaksi antara ligan dan protein maka kuguacin D, I, K, S cluster 1 dan kuguacin G-I, N, R-S cluster 2 berpotensi sebagai pengganti ligan natif glibenklamid sebagai obat anti diabetes.

Hasil isolasi pada tanaman pare diperoleh beberapa senyawa triterpenoid, salah satunya yaitu Kuguacin A-S. Golongan triterpenoid tetrasiklik yang tersebar luas di berbagai tanaman obat seperti pare yang dapat digunakan sebagai pengobatan diabetes dan komplikasinya (Hamid, dkk., 2015). Dilakukan penelitian ini untuk mempromosikan bahan alam sebagai obat terapi yang memiliki efek samping yang jauh lebih sedikit dan tidak mahal.

Mekanisme interaksi antara golongan senyawa kuguacin dengan reseptor DPP-IV dapat disimulasikan menggunakan metode komputasi, molekuler docking

merupakan prosedur komputasional yang mencoba untuk memprediksi ikatan non kovalen antara makromolekul (target) dengan molekul kecil (ligan) secara efisien. Tujuan metode komputasi adalah untuk memprediksi konformasi ikatan yang terjadi dan juga memprediksi afinitas ikatan yang terbentuk. Hal ini sangat penting dikarenakan digunakan sebagai *virtual screening* untuk senyawa yang memiliki potensi sehingga dapat dikembangkan menjadi obat baru (Trott dan Olson, 2009). Metode ini dipilih karena waktu yang dibutuhkan lebih singkat dan hemat biaya dibandingkan menggunakan metode *in vitro* serta *in vivo*. *Screening data Base* molekul dari senyawa model dapat dijadikan metode alternatif dalam desain obat baru (Ekins, dkk, 2007)

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini akan dilakukan secara komputasi dengan metode docking yang dilanjutkan dengan optimasi hasil docking untuk memperoleh struktur kompleks DPP-IV - kuguacin yang paling stabil. Melalui penelitian ini dilakukan untuk memahami bentuk-bentuk interaksi dari kandungan senyawa aktif buah pare (*Momordica charantia L.*) golongan kuguacin yang berfungsi sebagai *inhibitor dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-4) anti diabetes tipe-2.

## 1.2. Rumus Masalah

Rumusan masalah yang terdapat dalam penelitian ini yaitu:

1. Golongan kuguacin apa saja yang bisa menghambat *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-4)?
2. Bagaimanakah prediksi kesesuaian sifat farmakokinetika senyawa golongan kuguacin tersebut?

### 1.3. Tujuan

Adapun tujuan dalam penelitian ini adalah

1. Untuk mengetahui golongan kuguacin yang bisa menghambat *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-4).
2. Untuk mengetahui kesesuaian sifat farmakokinetika senyawa golongan kuguacin

### 1.4. Manfaat

Manfaat dari penelitian ini adalah memberikan informasi tentang interaksi antar molekul yaitu senyawa aktif buah pare golongan kuguacin yang berpotensi sebagai anti diabetes tipe-2 dengan reseptor secara efisien melalui praktikum kering yaitu menggunakan komputer, di mana tidak membutuhkan biaya yang sangat mahal.

### 1.5. Batasan Penelitian

Adapun batasan masalah yang terdapat dalam penelitian ini yaitu:

- a) Senyawa aktif golongan kuguacin merupakan kandungan dari buah pare.
- b) Penelitian anti diabetes ter fokuskan ke penyakit diabetes tipe-2
- c) Reseptor *Dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV) sebagai target anti diabetes tipe-2
- d) Parameter uji hasil penambatan molekul yaitu dilihat dari nilai RMSD, nilai energi bebas Gibbs, dan interaksi ligan dengan molekul protein.

## BAB II

### TINJUAN PUSTAKA

#### 2.1. Tanaman Pare (*Momordica Charantia L.*)

Pare (pariya) merupakan tanaman yang tumbuh di daerah tropis, tepatnya di daerah Amazon. Tanaman pare terdapat di seluruh daerah Indonesia sehingga dikenal banyak nama lokanya. Pare (*Momordica Charantia.L*) termasuk dalam family *cucurbitaceae*, biasanya di manfaatkan sebagai sayuran maupun bahan pengobatan. Buah pare mempunyai kegunaan yang luas, diantaranya-Nya mengobati berbagai penyakit salah satunya yaitu penyakit diabetes, sehingga membuat pare digolongkan ke dalam obat-obatan tradisional. Dalam percobaan dengan hewan pare terbukti memiliki mekanisme mirip dengan insulin dalam menurunkan kadar gula darah (Subahar, 2004).



Gambar 2. 1 Buah Pare

Tanaman pare merupakan tanaman tahunan yang memanjat, biasanya tumbuh hingga ketinggian 5 m. Mempunyai daun sederhana dan berselang-seling, bunganya berwarna kuning. Menghasilkan buah memanjang dengan permukaan menonjol dan pada kulit buahnya terdapat bintil-bintil besar, berwarna hijau tua, dan mempunyai rasa yang pahit (Kumar, dkk., 2010). Semua bagian tanaman,



termasuk buahnya, rasanya pahit. Rasa pahit dari buah dan daunnya disebabkan momordicin dan charantin.

Tanaman Pare (*Momordica Charantin. L*) di klasifikasikan sebagai berikut:  
(Rukmana, 2007)

Kingdom	: Plantae
Divisi	: Tracheophyta
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Cucurbitales
Famili	: Cucurbitaceae
Genus	: Momordica
Spesies	: <i>Momordica charantia L.</i>

## **2.2. Kandungan Senyawa Aktif Buah pare sebagai Antidiabetes**

Pare banyak mengandung senyawa metabolit sekunder diantaranya adalah turunan triterpenoid, flavonoid dan steroid (Taupik, dkk, 2021). Buah pare memiliki efek hipoglikemik dengan cara menurunkan kadar glukosa darah melalui proses penghambatan glukoneogenesis di hati, melindungi sel  $\beta$ -pankreas, meningkatkan sensitivitas insulin, dan mengurangi stres oksidatif (Afifah, 2017). Mekanisme kerja buah pare dalam menurunkan glukosa darah pada hewan percobaan dengan cara mencegah penyerapan glukosa pada usus (Yuda, 2013).

Senyawa terpenoid yang terkandung dalam buah pare merupakan triterpenoid jenis cucurbitane diantara-Nya yaitu charantin, kuguacins A-S, momordicine (I, II, dan III), charantosides I-VIII, charantosides (A, B dan C), momordicosides (U, V dan W) dan lainnya (Joseph B, dkk, 2013). Triterpenoid

adalah senyawa yang kerangka karbonnya berasal dari enam satuan isoprena dan secara biosintesis diturunkan dari hidrokarbon C<sub>30</sub> asiklik, yaitu skualen. Senyawa ini berstruktur siklik yang relatif rumit, kebanyakan berupa alkohol, aldehida atau asam karboksilat. Mereka berupa senyawa tanpa warna, berbentuk kristal, sering kali bertitik leleh tinggi dan aktif optik. Triterpenoid dibagi menjadi 4 golongan senyawa yaitu triterpen sebenarnya, steroid, saponin dan glikosida jantung (Harbone, 1987). Yang sering dijumpai bentuk siklik triterpenoid yaitu triterpene, tetra, dan penta siklik. Triterpenoid yang sering dijumpai di berbagai tanaman obat seperti pare yang digunakan sebagai pengobatan diabetes dan pengobatan komplikasinya yaitu golongan tripenoid tetrasiklik (Hamid, dkk., 2015).

Golongan triterpenoid tetrasiklik yang diisolasi dari pare yaitu golongan Kuguacin. Kuguacin ini bisa diisolasi dari buah (Chen, dkk., 2015), daun (chen, dkk., 2009), tangkai (Chen, dkk., 2008) dan akar tanaman pare (chen, dkk., 2008). Adapun Struktur dari senyawa kuguacins terdapat lampiran 4.

Kuguacin merupakan salah satu dari beberapa senyawa kimia yang diisolasi dari tanaman pare (*Momordica charantia L.*). Senyawa ini tergolong tetra triterpenoid yang umumnya membentuk cabang carbon yang berikatan dengan atom O pada C-17 tetra siklik. Atom O pada kuguacin juga terikat pada atom C lainnya pada senyawa kuguacin baik membentuk ikatan rangkap maupun ikatan tunggal (Chen, 2008). Kuguacin H menunjukkan ikatan hidrogen dengan Lys554 dan interaksi hidrofobik dengan Tyr 752 di DPP-IV. Kedua residu sangat penting untuk aktivitas DPP-IV (Sette de Souza, dkk, 2021).

### 2.3. Diabetes

Diabetes mellitus adalah merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia (kadar glukosa darah tinggi) akibat kekurangan hormon insulin (Afifah, 2017). Kontrol DM yang buruk dapat mengakibatkan hiperglikemia dalam jangka panjang, yang menjadi pemicu beberapa komplikasi baik makro vaskular maupun mikro vaskular prifer seperti penyakit jantung, penyakit vaskular prifer, gagal ginjal, kerusakan syaraf dan kebutaan (Astuti, 2017). Jenis penyakit diabetes terdapat beberapa jenis salah satunya yaitu diabetes tipe-2. Menurut data IDF tahun 2019 jenis diabetes melitus yang paling umum terjadi yaitu diabetes melitus tipe-2, yang mana prevalensinya mencapai angka 90% yang terjadi didunia diantara semua jenis diabetes melitus yang lainnya.

Diabetes melitus (DM) tipe 2 adalah penyakit diabetes yang terjadi karena adanya jaringan tubuh yang resisten terhadap aksi insulin. Setiap individu memiliki kadar resistensi terhadap insulin berlebih atau mungkin memiliki defisiensi terhadap sel  $\beta$  berbeda-beda, dan bisa menyebabkan kelainan ringan maupun berat. Meskipun sel  $\beta$  tubuh pasien tetap memproduksi insulin, akan tetapi insulin tersebut tidak mencukupi untuk mengatasi resistensinya dan menyebabkan peningkatan glukosa dalam darah. Terhambatnya kerja dari insulin dapat berdampak ke proses metabolisme lemak, menyebabkan fluks asam lemak bebas dan kadar trigliserida meningkat dan menyebabkan kadar *High-density lipoprotein* (HDL) menurun (Katzung, dkk, 2012).

Pada diabetes melitus tipe 2, insulin yang disekresi mungkin dapat terjadi normal atau bahkan bisa berlebih, namun insulin yang dihasilkan tersebut tidak cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin. Mayoritas pasien yang menderita

diabetes melitus tipe-2 mengalami obesitas dan pada pasien yang tidak obesitas umumnya mempunyai kapasitas memproduksi insulin yang rendah dibandingkan dengan besarnya resistensi insulinnya. Diabetes melitus tipe-2 jarang terjadi pada remaja dan anak-anak, tetapi dapat berisiko terjadi apabila mengalami obesitas (Brayfield, dkk, 2014). Pasien penderita diabetes melitus tipe-2 tidak perlu terapi insulin untuk mengontrol kadar gula darahnya, akan tetapi dengan terapi insulin dapat meningkatkan manfaat sebanyak 30% atau lebih dalam mengontrol gula darahnya (Katzung, dkk., 2012).

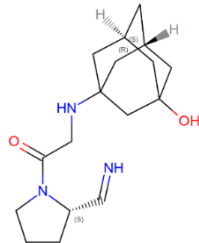
Etiologi penyakit diabetes melitus tipe-2 saat ini belum diketahui secara pasti dikarenakan banyak sekali faktor-faktor penyebabnya. Salah satu faktor terbesar penyebab diabetes melitus tipe-2 yaitu karena faktor keturunan (genetik) dan juga faktor lingkungan dan faktor lain yaitu obesitas, jarang berolahraga dan diet tinggi lemak dan rendah serat (Hartanti, dkk, 2013). Umumnya tidak semua pasien diabetes melitus tipe-2 penyebabnya obesitas, akan tetapi kelebihan berat badan itu memungkinkan terjadinya resistensi insulin. Apabila penderita diabetes tipe-2 tidak ada gejala akan berisiko terjadi komplikasi makro vaskular maupun mikro vaskular. Resistensi insulin dan tidak berfungsinya sel- $\beta$  pankreas yaitu dua patofisiologi yang menyebabkan terjadinya penyakit diabetes melitus tipe-2. Insulin tidak bisa berfungsi secara maksimal di sel hati, lemak, dan otot sehingga menekan organ pankreas untuk menghasilkan insulin lebih banyak. Saat insulin yang dihasilkan sel- $\beta$  tidak kuat untuk mengkompensasi tingginya resistensi insulin, akan menyebabkan meningkatnya kadar glukosa darah. Penyebab hiperglikemia yaitu saat sel beta yang tidak kuat dikarenakan menurunnya fungsi sel  $\beta$  pankreas hingga 50% (Decroli, 2019).

Dasar dalam manajemen terapi yang direkomendasikan oleh IDF (2019) yaitu dengan intervensi gaya hidup diantaranya dengan diet sehat, berolahraga secara rutin, berhenti merokok, dan memelihara berat badan yang sehat. Jika dengan intervensi gaya hidup tidak dapat untuk mengontrol gula darah, maka selanjutnya akan diberikan terapi dengan obat oral yaitu inhibitor *dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4). Ketika terapi menggunakan obat oral tidak bisa mengontrol kadar gula darah ke kadar yang diinginkan maka diperlukan terapi dengan suntik insulin.

#### **2.4. Antidiabetes Oral Golongan DPP-IV**

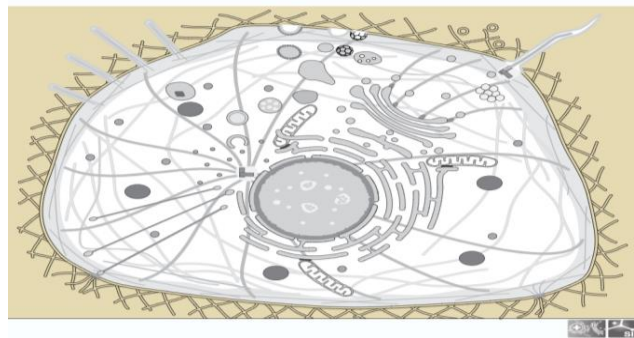
LAF237 (Vildagliptin) merupakan agen anti diabetes baru yang termasuk dalam inhibitor *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV) dan bekerja pada sistem inkretin (Kleppinger, dkk, 2007). *Glukagon-like peptide-1* (GLP-1) yang merupakan hormon inkretin dilepaskan dari sel-L di dinding usus setelah konsumsi makanan. GLP-1 merangsang sekresi insulin dan menghambat sekresi glukagon, tetapi dieliminasi dengan cepat oleh DPP-IV (Baggio dan Drucker, 2007). Oleh karena itu, penghambatan DPP-IV oleh vildagliptin menghasilkan konsentrasi GLP-1 aktif yang lebih tinggi dan penurunan konsentrasi glukosa. Inhibitor DPP-IV tersedia dalam bentuk oral dengan berat molekul yang rendah dengan bioavailabilitas oral yang tinggi. Cara kerja obat ini bersifat kompetitif dan reversibel menghambat 90 % aktivitas DPP-IV dalam plasma selama 12 jam. Penghambatan DPP-IV terlihat dapat meningkatkan sekitar dua kali lipat bentuk aktif GIP dan GLP-1 endogen dalam sirkulasi darah. Vildagliptin akan mengikat

DPP-IV, sehingga GLP-1 tetap aktif. dan pankreas akan meningkatkan pelepasan insulin dan menurunkan pelepasan glukagon (Hinnen, Deborah dkk, 2006).



Gambar 2. 2 LAF237 (Vildagliptin)

Vildagliptin telah menunjukkan kemampuan untuk menghambat DPP-IV, meningkatkan konsentrasi plasma utuh GLP-1 dan peptida insulinotropic tergantung glukosa, menurunkan glukosa puasa dan postprandial, dan menekan glukagon plasma dalam uji klinis pada pasien dengan diabetes tipe-2.



Gambar 2. 3 Posis DPP-IV di dalam tubuh

Gambar 2.3 menunjukkan posisi enzim *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV) didalam tubuh, pada data Base UniProt dengan ID P27487 diperoleh posisi DPP-IV berada di membran plasma apikal, permukaan sel, vesikel endositik, eksosom ekstraseluler, wilayah ekstraseluler, adhesi fokus, komponen integral membran, kanalikulus antar sel, lamellipodium, membran lamellipodium, membran lisosom, membran, rakit membran, membran plasma.

## 2.5. Target Antidiabetes tipe-2

Enzim *Dipeptidyl Peptidase-IV* (DPP-IV) merupakan salah satu enzim yang berperan dalam pengendalian kadar glukosa darah. DPP-IV berfungsi sebagai salah satu enzim yang memotong alanin dan prolin dari peptida *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1). Pada keadaan diet tinggi glukosa DPP-IV akan meningkat, peningkatan DPP-IV akan mengaktivasi dari GLP-1 sehingga sekresi insulin akan menurun (Röhrborn, dkk, 2015). Peningkatan DPP-IV akan meningkatkan enzim SDF-1 $\alpha$  sehingga proliferasi pada sel  $\alpha$  pankreas akan meningkat dan menyebabkan sekresi glukagon akan meningkat, glukagon akan bekerja di hepar dan terjadilah gluconeogenesis sehingga menyebabkan diabetes mellitus tipe 2. Secara alami enzim *Dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV) berada dalam tubuh yang berperan untuk menurunkan aktivitas 2 jenis hormon inkretin utama yaitu *Glucagon -Like Peptide-1* (GLP-1) dan *Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide* (GIP) yang berada dalam tubuh. Hormon (GLP-1) dan (GIP) bersifat insulinotropik yang kuat, di mana apabila kedua hormon itu dihambat kerjanya maka aktivitasnya juga ikut terhambat dalam merangsang sekresi insulin. Maka dari itu, peningkatan aktivitas GLP-1 dan GIP menjadi target terapi untuk pasien penderita diabetes tipe-2 (Simatupang, 2019). Menurut penelitian Elekofehinti, dkk. (2018), tikus Wistar setelah diberi ekstrak buah pare mengalami peningkatan sekresi GLP-1 sebesar 295,7% dengan penurunan sekresi DPP-IV sebesar 87,2% dengan 20% inklusi dalam diet tikus.

Mekanisme enzim DPP-IV yaitu pada saat makanan masuk ke dalam lambung hormon GLP-1 dan GIP akan aktif bergerak menuju sel  $\beta$ , tujuannya untuk memberi informasi pada sel  $\beta$  supaya memproduksi insulin, akan tetapi

pada saat proses tersebut tubuh mengeluarkan enzim DPP-IV, di mana enzim ini menyebabkan menghambat kerjanya GLP-1 yang mengakibatkan insulin tidak produksi, untuk menghambat enzim DPP-IV membutuhkan inhibitor DPP-IV dengan tujuan GLP-1 dan GIP tetap bekerja menuju sel  $\beta$  untuk merangsang pankreas melepaskan insulin. Namun golongan DPP-IV inhibitor mempunyai efek samping yaitu dapat menyebabkan reaksi anaphylaxis, dan angioedema (Abu Khalaf, dkk, 2015).

## **2.6. Penambatan Molekul (Molecular Docking)**

Docking molekuler adalah simulasi secara komputasi yang digunakan untuk memprediksi ikatan antara obat/ligan dan reseptor/protein dengan memasang suatu molekul kecil (ligan) pada sisi aktif dari reseptor, docking molekuler saat ini banyak digunakan dalam proses penemuan dan pengembangan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik (Pratama, dkk, 2017). Tujuan dilakukan docking ini adalah untuk teknik penempatan ligan ke dalam sisi aktif reseptor dengan cara mengatur gridbox parameter untuk menentukan ruang rotasi ligan terhadap posisi reseptor, pengaturan gridbox dilakukan untuk menempatkan posisi ligan uji sama dengan posisi ligan natifnya yang mengikat sisi aktif reseptor dan dilanjutkan dengan evaluasi molekul berdasarkan konformasi struktur dan sifat interaksinya (Athharani, dkk, 2021). Fungsi utama dari docking yaitu mencakup pembuatan konformasi ligan-reseptor yang disebut “posisi/pose” pada kantung ikatan protein. Umumnya program penambatan dilakukan proses pencarian posisi dengan pola ligan yang fleksibel dan protein yang kaku, di mana disetiap posisi dinilai



berdasarkan bentuk dan karakteristiknya seperti elektrotatik yang digunakan untuk menemukan posisi yang paling disukai.

AutoDock memerlukan peta kisi yang telah dihitung sebelumnya, satu untuk setiap jenis atom yang ada dalam ligan yang ditambahkan. Ini membantu membuat perhitungan docking menjadi sangat cepat. Peta ini dihitung oleh AutoGrid. Kisi-kisi energi interaksi dihitung dengan menempatkan atom probe pada titik-titik diskrit dalam ruang di sekitar protein target dan menetapkan nilai energi interaksi antara probe dan atom protein sekitarnya ke titik grid. Kisi nilai energi interaksi ini kemudian dapat digunakan sebagai tabel pencarian untuk mempercepat simulasi docking (sterberg, dkk, 2001).

Keberhasilan pada program docking tergantung dua komponen yaitu fungsi algoritma/docking pose dan fungsi scoring. Algoritma docking akan menjelaskan kemungkinan bentuk pengikatan ligan dan reseptor untuk mendapatkan penentuan konformasi paling stabil dari kompleks ligan-protein yang terbentuk dari pencari konformasi/orientasi ligan terhadap daerah tambatan reseptor. Ikatan molekuler akan terbentuk dari gugus fungsional ligan yang berinteraksi dengan residu-residu asam amino protein reseptor. Terdapat empat algoritma berbeda yang tersedia di autodock yaitu SA (Simulated Annealing Monte Carlo), GA (Algoritme Genetika, LS (Local Search) dan LA-GA (Algorithm Lamarckian Genetika) metode pencarian yang paling efisien dari ketiga algoritma (Morris, G.M, dkk., 2008).

Analisis docking telah menunjukkan bahwa LGA adalah metode pencarian yang paling efisien dari tiga algoritma AutoDock dalam hal energi terendah yang ditemukan di sejumlah evaluasi fungsi energi. LGA gabungan dari pencarian lokal (LS) dan algoritma genetika (GA). Algoritma genetika (GA) meniru

karakteristik evolusi Darwin, di mana evolusi Darwin menerapkan genetika Mandel yang diilustrasikan pada pola transfer dari genotipe ke fenotipe, akan tetapi terdapat fungsi pemetaan yang terbalik yang akan diselesaikan dengan pencarian lokal, dengan mengganti si individu, pencarian lokal mempresentasikan algoritma genetika lamarcikan (LGA), ini bisa dijelaskan menggunakan karakteristik fenotipik (Morris, dkk, 1998).

Algoritma Genetika Lamarckian (LGA) digunakan untuk mempelajari generasi posisi ligan pada bentang energi tertentu yang dijelaskan oleh fungsi penilaian. LGA menggabungkan suatu pencarian global berdasarkan algoritma genetika (GA) dengan pengulangan pencarian lokal (LS) untuk memperbaiki posisi yang diidentifikasi oleh GA. Posisi yang diperbaiki dengan metode LS diperkenalkan kembali ke populasi GA (disebut denominasi Lamarckian). Semua posisi dihitung membentuk populasi, di mana setiap anggota, yaitu individu diwakili oleh vektor gen (yaitu, genotipe). LGA mengoptimalkan jumlah interaksi antarmolekul (ligan-reseptor) dan intramolekul (ligan-ligan) yang dijelaskan oleh fungsi penilaian ( $f$ ), dan mengembalikan posisi terbaik (nilai terendah) yang bisa ditemukan (Santos-Martins, dkk, 2019).

Fungsi scoring bagian paling penting dalam molekul docking, karena berfungsi untuk menghitung energi ikatan dalam pembuatan obat yang berbasis struktur. Dalam bidang kimia komputasi dan pemodelan, fungsi scoring adalah metode matematis yang digunakan untuk memperkirakan kekuatan binding affinity antara dua molekul setelah proses docking, dua molekul yang dimaksud yaitu obat dan target obat (reseptor protein). Sebagian besar fungsi penilaian atau fungsi scoring merupakan medan gaya mekanika molekuler berbasis fisika yang

memperkirakan energi pose, di mana energi yang rendah (negatif) menunjukkan sistem yang stabil dan interaksinya meningkat. Fungsi scoring dalam molekuler mempunyai tiga aplikasi penting yang pertama adalah penentuan mode pengikatan dan situs ligan pada protein, yang kedua adalah memprediksi afinitas ikatan mutlak antara protein dan ligan, yang sangat penting dalam optimasi lead, yang terakhir yaitu untuk mengidentifikasi potensi obat hit / lead untuk target protein yang diberikan dengan mencari data Base ligan besar, yaitu penyaringan data Base virtual (Mukesh dan Rakesh, 2011).

Fungsi penilaian atau scoring function mempunyai 3 jenis yaitu: *Force field-based*, *Empirical*, *Knowledge-based*. Pada program Autodock menggunakan jenis fungsi scoring *Force field-based*. Fungsi scoring *Force field-based* klasik menilai energi ikatan dengan menghitung jumlah Interaksi *Van der Waals*, dan Interaksi elektrostatika. Interaksi *Van der Waals* dijelaskan oleh fungsi potensial *Lennard-Jones* yang mengadopsi set parameter yang berbeda dapat mengontrol jarak antara protein dan ligan. Interaksi elektrostatika dihitung menggunakan rumusan *Coulomb* (Meng dkk., 2011). *Force field* sendiri meliputi evaluasi (V) pada enam pasangan atom dan perkiraan entropi konformasi yang hilang saat pengikatan ( $\Delta S_{conf}$ ) (Huey, dkk., 2007).

Persamaan untuk menghitung nilai  $\Delta G$  pembentukan kompleks ligan-protein target dapat dilihat pada persamaan 2.1

$$\Delta G = (V_{bound}^{L-L} - V_{unbound}^{L-L}) + (V_{bound}^{P-P} - V_{unbound}^{P-P}) + (V_{bound}^{P-L} - V_{unbound}^{P-L} + \Delta S_{conf}) \dots \dots \dots (2.1)$$

Berdasarkan persamaan di atas L adalah ligan dan P adalah protein (reseptor dalam kompleks protein ligan). Persamaan rumus berlaku untuk semua jenis

molekul dalam kompleks. Persamaan di atas terdapat energi intramolekul dan energi antarmolekul, di mana energi intramolekul terdapat di kurung satu dan dua yaitu energi intramolekul untuk ligan dengan keadaan terikat (bond) dan tidak terikat (Unbond), berikutnya yaitu energi intramolekul untuk protein (reseptor) dengan keadaan terikat (bound) dan tidak terikat (unbound). Dalam kurung ketiga terdapat energi antarmolekul antara keadaan terikat (bound) dan tidak terikat (unbound). Maka, dapat di artikan bahwasanya kedua molekul cukup jauh yang satu dengan lain dalam keadaan tidak terikat sehingga adalah  $V_{unbound}^{P-L} = 0$ , sehingga keadaan terikat protein identik dengan keadaan tidak terikat protein, dan perbedaan energi intra molekulernya=0. Istilah atom berpasangan mencakup evaluasi untuk disperse atau penolakan, ikatan hidrogen, elektrostatika, dan desolvasi (Huey, dkk., 2007).

Fungsi penilaian yang digunakan Autodock4 yaitu *semiempirical free energy force-field* yang menggabungkan mekanika molekuler *force-field* tradisional dengan bobot empirik dan bentuk fungsional empiris. Adapun persamaan rumusan evaluasi fungsi scoring (V) dapat dilihat di persamaan 2.2

$$V = W_{vdw} \sum_{i,j} \left( \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right) + W_{vdw} \sum_{i,j} E(t) \left( \frac{C_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{D_{ij}}{r_{ij}^{10}} \right) + W_{elec} \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\epsilon(r_{ij}) r_{ij}} + W_{sol} \sum_{ij} (S_i V_j + S_j V_i) e^{(-r_{ij}^2/2\sigma^2)} \dots\dots\dots(2.2)$$

Dimana, V merupakan Fungsi scoring; vdw: Van der Waals; W: Faktor bobot; hbound: ikatan hidrogen; i,j: Atom; elec: elektrostatik; sol: desolvasi. Adapun persamaan untuk menghitung entropi torsional ( $\Delta S_{conf}$ ) dapat dilihat pada persamaan 2.3 di saat pengikatan berbanding lurus dengan jumlah ikatan yang dapat diputar dalam molekul (Ntors) yang meliputi keseluruhan derajat kebebasan torsi.

$$\Delta S_{\text{conf}} = W_{\text{conf}} N_{\text{tors}} \quad \dots\dots(2.3)$$

*force-field* baru-baru ini kinerjanya meningkat, meliputi perombakan model termodinamika pada proses pengikatan, adanya model desolvasi penuh serta penggabungan model pada evaluasi ikatan hidrogen (Huey, dkk, 2007).

## 2.7. Interkasi Protein-Ligan

Docking molekul obat terdapat istilah ligan dan reseptor. Ligan merupakan senyawa aktif yang terikat pada asam-asam amino suatu protein, dan ligan berupa molekul organik. Sedangkan reseptor merupakan molekul tempat terikatnya ligan, umumnya memiliki ukuran molekul yang besar, contohnya adalah enzim dan protein. Interaksi ikatan antara ligan dengan reseptor (protein) akan menciptakan kompleks. Interaksi ikatan intermolekuler yang tergabung melibatkan banyak energi diantara-Nya yaitu: ikatan hidrogen, ikatan Van Der Waals, interaksi hidrofobik, dan elektrostatik.

### 1. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan suatu ikatan yang terjadi antara atom H (hidrogen) yang mempunyai muatan parsial dengan atom-atom lain bersifat elektronegatif yang mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet lengkap seperti F, O, dan N (Bruice, 2003). Adanya ikatan hidrogen ini mempengaruhi sifat fisika kimia obat, ikatan ini berperan penting terhadap aktivitas biologis obat. Terdapat 2 Ikatan hidrogen yaitu ikatan hidrogen in termolekul yang terjadi dalam satu molekul dan ikatan hidrogen intermolekuler yang terjadi antara molekul-molekul. Dalam kekuatannya ikatan in termolekul lebih lemah dibandingkan

dengan intramolekul (Siswandono, 2016). Adapun jenis ikatan hidrogen menurut Gomez-Jeria, dkk. (2020) yaitu ikatan hidrogen konvensional, ikatan hidrogen karbon non-klasik, ikatan hidrogen  $\pi$ -donor non-klasik, jembatan garam (*Salt-Bridge*).

a. Ikatan Hidrogen Konvensional

Adanya atom donor ikatan hidrogen yang berikatan dengan akseptor yang sangat kuat sehingga terjadi yang namanya ikatan hidrogen konvensional. Biasanya yang terhubung dengan atom hidrogen adalah N, O, S, dan P adalah atom donor ikatan hidrogen klasik atau konvensional, dengan adanya pasangan elektron bebas pada atom dapat dianggap sebagai akseptor. Atom akseptor dari ikatan hidrogen biasanya adalah atom F, Cl, Br, dan I, jarak yang dibutuhkan terjadinya ikatan hidrogen klasik yaitu 3,4 Å

b. Ikatan Hidrogen Karbon Non-Klasik

Ikatan hidrogen karbon non-klasik dapat terjadi jika atom karbon terpolarisasi dan akseptor. Syarat terjadinya ikatan ini ketika atom C dalam gugus asetilena atau berdekatan dengan atom O atau N atau antar gugus pi dan atom pemberi, dengan jarak yang ditentukan sebesar 3,8 Å.

c. Ikatan Hidrogen  $\pi$ -donor non-klasik

Ikatan hidrogen  $\pi$ -donor non-klasik dapat terjadi ketika atom donor ikatan hidrogen dan cincin  $\pi$  berfungsi sebagai akseptor, dengan jarak yang ditentukan sebesar 4,2 Å.

d. Jembatan Garam (*Salt-Bridge*)

Ikatan jembatan garam yaitu ikatan yang dapat terjadi ketika pasangan gugus bermuatan yang berlawanan serta diantarnya juga terjadi ikatan hidrogen.

Ikatan hidrogen ini relatif sangat kuat oleh adanya interaksi non-ikatan, dengan jarak sebesar 4 Å.

## 2. Ikatan Ionik (Elektrostatik)

Ikatan ionik merupakan interaksi yang menghasilkan daya tarik menarik elektrostatika antara muatan ion-ion yang berlawanan. Daya tarik menarik akan semakin berkurang jika jarak antar ion semakin jauh, di mana pengurangan tersebut akan berbanding terbalik dengan jaraknya. Energi elektrostatika diperoleh dari interaksi yang terjadi antara satu molekul dengan molekul yang lainnya tanpa melalui ikatan (Siswandono, 2016). Perhitungan energi interaksi elektrostatika dihitung menurut hukum Coulomb sesuai persamaan berikut:

$$E_{\text{elektrostatik}} = \sum_{i=1}^n \frac{q_i q_j}{D r_{ij}} \dots \dots \dots (2.4)$$

Berdasarkan persamaan di atas  $E_{\text{elektrostatik}}$  adalah energi interaksi elektrostatika Coulomb,  $q_i$  adalah muatan atom parsial atom  $i$ ,  $q_j$  adalah muatan probe atom,  $D$  adalah konstanta dielektrik, sedangkan  $R_{ij}$  yaitu jarak antara atom  $i$  dari molekul dan grid point  $j$  di mana terdapat probe atom. Adapun jenis ikatan elektrostatika menurut Gomez-Jeria, dkk. (2020) yaitu interaksi muatan tarik-menarik, salt-bridge atau jembatan garam, interaksi  $\pi$ -kation dan  $\pi$ -anion.

### a. Interaksi Muatan Tarik-Menarik

Interaksi muatan tarik-menarik terjadi apabila atom pembawa muatan formal penuh atau muatan yang berlawanan, dengan jarak interaksi sebesar 5,6 Å

### b. Jembatan Garam (*Salt-Bridge*)

Interaksi jembatan garam diklasifikasikan menjadi interaksi elektrostatika, dan bisa diakui sebagai bagian dari yang kedua.

c. Interaksi  $\pi$ -kation dan  $\pi$ -anion

Interaksi  $\pi$ -kation dan  $\pi$ -anion terjadi ketika antara atom dengan muatan positif dan elektron oleh sistem pi yang terdelokalisasi.

3. Ikatan *Van der Waals*.

Ikatan Van der Waals adalah daya tarik menarik antar molekul tidak bermuatan yang letaknya berdekatan. Ikatan tersebut terjadi karena mempunyai sifat kepolaran molekul atom (siswandono, 2016). Apabila 2 atom mendekati ke satu sama lain, maka kedua atom membentuk gaya tarik lemah dan non spesifik menyebabkan interaksi Van Der Waals, ikatan ini kekuatannya berkurang banyak ketika jarak molekulnya meningkat sehingga ikatan ini hanya terbentuk ikatan atom-atom terletak dekat. Apabila jarak atom terlalu dekat, maka atom-atom saling tolak menolak dikarenakan terdapat muatan negatif pada kulit elektron terluarnya (Lodish, dkk, 2000). Perhitungan energi Van Der Waals menggunakan potensial Lennard-Jones dengan persamaan rumus:

$$E_{vanderwaals} = \sum_{i=1}^n (A_i r_{ij}^{-12} - C_i r_{ij}^{-6}) \dots \dots \dots (2.5)$$

Berdasarkan persamaan di atas  $E_{vdw}$  yaitu energi interaksi Van der Waals,  $R_{ij}$  yaitu jarak antara atom  $i$  molekul dan grid point  $j$  terdapat probe atom,  $A_i$  dan  $C_i$  yaitu konstanta yang bergantung pada jari-jari Van Der waals.

4. Interaksi Hidrofobik

Interaksi hidrofobik dapat terjadi karena adanya suatu gaya sehingga senyawa non polar mampu mengatur dirinya sedemikian rupa sehingga meminimalkan kontak dengan air atau senyawa amphipatik, membentuk struktur



seperti misal di dalam air. Protein yang membentuk misal sebagian besar rantai sampingnya yang bersifat non polar akan menjauhi kontak dengan air, maka adanya interaksi hidrofobik dapat mendukung kestabilan suatu protein (Voet and Judith, 2011). Adapun jenis ikatan elektrostatika menurut Gomez-Jeria, dkk. (2020) yaitu interaksi alkil, interaksi  $\pi$ - $\sigma$ , interaksi  $\pi$ -alkil.

a. Interaksi alkil

Interaksi ini terjadi pada gugus alkil non-polar dalam sistem non- $\pi$  dengan sidechain adalah asam amino alifatik. Dengan jarak sebesar 5,5 Å

b. Interaksi pi-alkil

Interaksi ini akan terjadi pada saat cincin pusat serta gugus alkil berada dalam pusat alkil dan mempunyai satu pasang atom yang sama yaitu  $\pi$ - $\pi$  yang paling dekat.

c. Interaksi pi-sigma

Interaksi ini terjadi pada atom hidrogen dengan sistem cincin  $\pi$ . Dengan syarat hidrogen sebagai pemberi dan berupa implisit atau eksplisit yang harus terkoneksi ke karbon non-aromatik. Dengan jarak sebesar 4,1 Å.

## 2.8. Optimasi Hasil Docking

Optimasi (rescoring) docking secara signifikan meningkatkan hasil docking molekuler. Dilakukan optimasi hasil docking dengan perhitungan ulang yang memposisikan ligan berinteraksi dalam pelarut (Santoso, 2019 dan Roldan, dkk., 2018). Metode perhitungan yang digunakan yaitu medan gaya NOVA (protein dan nukleotida dalam vakum). NOVA menyerupai medan gaya dinamika molekul umum tetapi telah secara otomatis di parameterisasi dengan tujuan utama yaitu :

1. Tidak memperburuk struktur sinar-x resolusi tinggi
2. Meningkatkan model homologi yang dibangun oleh WHAT IF

Untuk lebih mengurangi kebutuhan komputasi, algoritma minimisasi mencari minimum terdekat NOVA. Oleh sebab itu, NOVA memiliki minimum yang mendekati struktur protein nyata. Medan gaya NOVA (optimasi nukleotida protein dalam vakum) telah ditetapkan sebagai bagian dari program dinamika molekul interaktif real-time yang baru dikembangkan YASARA (Krieger dkk, 2002).

## **2.9. Database**

Data Base terdapat di media internet, apabila kita mencari ligan dan reseptor bisa menggunakan data Base, adapun data Base yang digunakan adalah:

### **2.9.1. Protein Data Bank (PDB)**

Protein Data Bank (PDB) merupakan sebuah dokumen data eksperimental struktur tiga dimensi dari makromolekul biologis. Dokumen data berisi koordinat atom, struktur kristalografi, dan data eksperimen yang mengenai NMR, masing-masing data memiliki nama molekul, informasi-informasi mengenai struktur utama dan tambahan keterangan sekuens database, beserta informasi tentang ligannya (Zuchrian, M. R., 2010). RCSB mempunyai tujuan yaitu untuk menciptakan sumber berdasarkan teknologi modern sehingga data digunakan untuk analisis struktur secara biologis (*Protein Data Bank Contents Guide:Atomic Coordinate Entry Format Description Version 3.20*, 2008).

### 2.9.2. PubChem

PubChem merupakan data Base molekul kimia dan aktivitasnya terhadap pengujian biologis. PubChem berkembang menjadi basis pengetahuan utama yang melayani komunitas penelitian biomedis dibanyak bidang termasuk bidang kimia, biologi kimia, kimia obat dan penemuan obat (Kim, S., dkk. 2019).

PubChem mengatur datanya menjadi tiga yang saling terkait data Base: Substansi, Senyawa, dan BioAssay. Itu Substansi arsip arsip deposan-sumbangan deskripsi bahan kimia. Basis data Senyawa menyimpan struktur kimia unik yang diekstraksi dari basis data Zat melalui standarisasi struktur. Basis data BioAssay berisi deskripsi dan pengujian hasil percobaan uji biologi. Ikhtisar dari ketiga database ini diberikan dalam makalah kami sebelumnya yang diterbitkan dalam edisi Data Base Penelitian Asam Nukleat (Kim, S., dkk, 2016).

### 2.9.3. PASS Online (*Prediction of activity Spectra for Substances*)

PASS Online merupakan sumber daya web yang tersedia secara gratis. PASS Online (*Prediction of activity Spectra for Substances*) merupakan produk perangkat lunak yang dirancang sebagai alat untuk mengevaluasi potensi biologis umum dari molekul mirip obat organik (G. Valli, dk., 2012). PASS memberikan prediksi simultan dari berbagai jenis aktivitas biologis berdasarkan struktur senyawa organik. PASS Online memprediksi lebih dari 1500 efek farmakologis, mekanisme aksi molekuler dan toksisitas berdasarkan deskriptor struktural senyawa. PASS Online dapat digunakan untuk memperkirakan profil aktivitas biologis untuk molekul virtual, sebelum sintesis kimia dan pengujian biologisnya (G. Valli, dkk, 2012).

Prediksi aktivitas spektrum senyawa kimia terdapat *probable activity value* ( $P_a$ ) dan *probable inactivity value* ( $P_i$ ).  $P_a$  memperkirakan kemungkinan bahwa senyawa yang dipelajari termasuk dalam sub-kelas senyawa aktif menyerupai struktur molekul, yang paling khas dalam sub-set aktif dalam set pelatihan PASS.  $P_i$  (probabilitas untuk menjadi tidak aktif) memperkirakan kemungkinan bahwa senyawa yang dipelajari termasuk dalam sub-kelas senyawa tidak aktif menyerupai struktur molekul, yang paling khas dalam sub-kumpulan tidak aktif dalam set pelatihan PASS (G. Valli, dkk, 2012).

Nilai  $P_a$  dan  $P_i$  bermacam-macam dari 0,000 hingga 1,000 dan secara umum  $P_a + P_i \neq 1$ . Interpretasi dari hasil prediksi PASS adalah, (i) hanya senyawa dengan nilai  $P_a > P_i$  yang memiliki kemungkinan sebagai senyawa yang baik, (ii) jika nilai  $P_a > 0,7$  maka kemungkinan aktivitas senyawa secara eksperimental tinggi, (iii) jika nilai  $0,5 < P_a < 0,7$  maka kemungkinan aktivitas senyawa secara eksperimental rendah dan tidak seimbang dengan obat yang sudah dikenal dan (iv) jika  $P_a < 0,5$  maka kemungkinan aktivitas senyawa tersebut sangat rendah (Ruriasri, C., dkk, 2021).

#### **2.9.4. SwissADME**

Swiss ADME dijalankan oleh *institut bioinformatika Swiss* (SIB) yang menyediakan layanan dan sumber daya bioinformatika bagi para ilmuwan di seluruh dunia. SwissADME mempromosikan penilaian parameter ADME kandidat dan molekul obat yang memberikan informasi dalam menyetujui penentuan ke tidak pastian, penemuan obat sebelumnya dilihat aturan lima Lipinski (Lipinski, dkk, 2004) tujuannya untuk dilakukan ini untuk mengetahui

probabilitas suatu senyawa menjadi obat oral atau menyerupai obat oral, kemiripan obat meliputi Berat Molekul (BM): 130-725 g/mol, Hydrogen Bond Donor (HBD): 0-6, Hydrogen Bond Acceptors (HBA): 2-20, logP: -2 sampai 6.5, dan yang terakhir jumlah torsi: 0 sampai 15 (Chander, dkk., 2017).

## **2.10. Software yang Digunakan**

### **2.10.1. Autodock**

AutoDock adalah perangkat lunak simulasi penambatan molekul yang efektif untuk docking ligan protein secara cepat dan akurat. Yang menyiapkan dan menjalankan AutoDock yaitu AutoDockTools yang biasanya disingkat ADT (El-Hachem, dkk, 2017). AutoDockTools dirancang untuk memprediksi interaksi protein dengan molekul kecil seperti molekul obat dan substrat. Aplikasi alat ini sangat luas, mulai dari desain obat berbasis struktur, optimasi molekul timbal, docking protein-ligan, docking protein-protein, analisis dan validasi mekanisme aksi molekul obat, dll., AutoDock memiliki dua versi, yaitu, AutoDock4 dan AutoDock Vina (Ravi dan K, 2016).

AutoDock menganalisis interaksi molekul ligan di situs target protein yang ditentukan. Penggunaan dapat menentukan situs target khusus ini dengan menggunakan GridBox. AutoDock memiliki dua program utama yang harus dijalankan, yaitu Autogrid dan AutoDock. Autogrid menyiapkan peta kisi dari asam amino yang ada di dalam GridBox yang ditentukan oleh pengguna. AutoDock kemudian menganalisis interaksi asam amino tersebut dengan molekul ligan. AutoDock memiliki opsi untuk mengatur molekul protein menjadi kaku atau fleksibel. Sementara, molekul ligan secara otomatis dianotasi untuk

ikatannya yang dapat diputar dan tidak dapat diputar dan menentukan fleksibilitasnya (Ravi dan K, 2016).

### **2.10.2. Discovery Studio Visuallizer**

Discovery Studio Visuallizer merupakan penampilan gratis yang dapat digunakan sebagai membuka, mengedit data serta alat untuk melakukan analisis data yang dihasilkan oleh perangkat lunak lain. Discovery Studio Visuallizer dirancang untuk memberikan gambaran yang interaktif untuk melihat dan mengedit struktur molekul, urutan, data refleksi X-ray, script, dan data lainnya. Discovery Studio Visuallizer dapat digunakan pada Windows dan Linux dan terintegrasi dengan desktop yang menyediakan akses ke fitur sistem operasi standar seperti sistem berkas, clipboard, dan percetakan (Accelys Enterprise Platform, 2005).

### **2.10.3. YASARA (*Yet Another Scientific Reality Application*)**

YASARA merupakan program molekul grafis, modeling dan simulasi struktur tiga dimensi yang berisi analisis protein dan asam nukleat. YASARA untuk minimalisasi protein secara online dengan medan gaya Assisted Model Building with Energy Refinement (AMBER) adalah NOVA (*Protein + nucleotide Optimization in Vacuo*). Medan gaya Amber merupakan program mekanika molekul yang didesain untuk perhitungan asam nukleat dan peptida. Parameter digunakan dalam optimasi berupa interaksi tak berikatan dengan pelarut dan penggunaan 38 metode atom kelompok. Visualisasi dengan YASARA dianjurkan untuk mendownload aplikasi YASARA View (Krieger, dkk, 2002).

#### 2.10.4. PyMOL

PyMOL merupakan suatu program yang digunakan untuk memeriksa molekul tiga dimensi untuk menggambarkan struktur kimia secara tiga dimensi struktur protein, asam nukleat (RNA, DNA, tRNA), molekul kecil dalam penentuan obat, inhibitor, metabolit, dan ligan lain seperti garam anorganik. PyMOL dapat menjelaskan hubungan stereokimia secara tiga dimensi, peta densitas elektron, peta potensial electrostatic, dan kumpulan data volumetrik lainnya (*Pymol Molecular Viewer.*, 2009).

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Waktu dan Tempat Penelitian**

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan September-November 2022 di Laboratorium Komputasi Universitas Islam Negri Maulana Malik Ibrahim Malang

#### **3.2. Alat dan Bahan**

##### **3.2.1. Alat**

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini dibagi menjadi dua bagian yaitu perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras berupa Komputer dengan merek Asus X415 dengan spesifikasi *Random Acces Memory* (RAM) 4GB, prosesor Intel Core i3-4005U, 1.7 GHz. Sedangkan perangkat lunak berupa *Autodock tool*, *Discovery Studio Visuaalizer*, *protein data bank* (PDB), *SwissADME*, *Swiss Online*, *SwissTargetPrediction*, *Pubchen*, *Chimera*, dan *Yasara*.

##### **3.2.2. Bahan**

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu struktur tiga dimensi reseptor dan struktur tiga dimensi ligand. Struktur tiga dimensi reseptor yang dipakai yaitu *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV) yang diunduh dari [www.pdb.org](http://www.pdb.org), dalam format (.pdb) dengan kriteria pemilihan kata PDB dengan ID 6B1E: Struktur dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) dalam kompleks dengan Vildagliptin. Gambar struktur terlampir di halaman lampiran 3. Struktur tiga dimensi ligan



yang dipakai untuk senyawa uji ligan yaitu 18 senyawa golongan kuguacin diantaranya kuguacin (A-S) yang dapat diunduh dari <http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov> dengan format (.sdf). gambar struktur terlampir dihalaman lampiran 4.

### 3.3. Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan komputer. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu struktur tiga dimensi ligan dari 19 senyawa aktif golongan kuguacin yang terdapat dalam buah pare yaitu kuguacin A, kuguacin B, kuguacin C, kuguacin D, kuguacin E, kuguacin F, kuguacin G, kuguacin H, kuguacin I, kuguacin J, kuguacin K, kuguacin L, kuguacin M, kuguacin N, kuguacin O, kuguacin P, kuguacin Q, kuguacin R, kuguacin S yang diunduh di PubChem dan struktur tiga dimensi reseptor *dipeptidyl peptidase-IV* (DPP-IV) diunduh dari RCSB dengan ID 6B1E. Pada proses preparasi ligan dan reseptor yaitu meliputi menghilangkan molekul H<sub>2</sub>O, penataan atom hidrogen, penambahan muatan atomik, penentuan torsi pada ligan, dan Set Rigid Filename pada makromolekul molekul. Docking molekuler menggunakan aplikasi Autodock4.2. Validasi docking dengan meredocking reseptor dan ligan natif yang diunduh dari PDB dengan ID 6B1E, nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*)  $\leq 2\text{\AA}$  sebagai acuan validasi. Docking molekuler senyawa uji DPP-IV dilakukan sesuai dengan metode validasi, gridbox ditempatkan di situs aktif terikatnya vildagliptin pada DPP-IV. Gridbox dibuat untuk menghitung energi. Docking dengan pemilihan parameter *Genetic Algorithm* (GA) dan *Lamarckian GA* (LGA). Running dilakukan dengan eksekusi docking dengan jumlah sampling GA 200.

Hasil docking molekuler dianalisis dengan AutodockTools dan Discovery Studio. Analisis menggunakan AutodocTools akan diperoleh dari beberapa konformasi pada energi binding yang berbeda. Pilih beberapa molekul yang berdasarkan energi binding terendah dari setiap kluster untuk divisualisasi menggunakan Discovery Studio. Visualisasi bertujuan untuk mengetahui interaksi antara ligan dan reseptor. Interaksi dibandingkan dengan literatur.

Kompleks molekul reseptor dan ligan dari dua konformasi energi yang terendah dari kluster yang berbeda dari hasil docking di optimasi menggunakan YASARA. Tujuan optimasi untuk didapatkan hasil energi interaksi yang stabil dari proses sebelumnya yang menggunakan medan gaya NOVA. Analisa RMSD dilakukan untuk membandingkan jarak antara atom kompleks DPP-IV-ligan natifnya dengan hasil docking yang teroptimasi kompleks DPP-IV-molekul uji. Data deskriptif untuk setiap molekul dapat dianalisis untuk energi dan jenis ikatan konformasi pada masing-masing molekulnya.

Diuji farmakokinetika menggunakan SwissADME (*absorption, distribution, metabolism and excretion*). Tujuan SwissADME untuk memastikan bahwa molekul sudah memenuhi sifat farmakokinetika Lipinski five rules. Antivitas anti diabetes tipe-2 diuji menggunakan PASS Online dan Swiss Target Prediction, tujuannya untuk pembanding hasil docking molekuler.

### **3.4. Tahap Penelitian**

Adapun langkah dalam penelitian ini adalah:

1. Preparasi ligan dan reseptor
2. Validasi metode/redocking (IDE 6B1E)

3. Proses Penambatan Molekul (*Molekuler Docking*)
4. Visualisasi interaksi dan Analisa energi ligan reseptor
5. Optimasi konformasi terpilih hasil docking
6. Analisis Data
7. Uji kemiripan obat dengan SwissADME
8. Prediksi aktivitas antidiabetes tipe-2 dengan PASSOnline

### 3.5. Prosedur penelitian

#### 3.5.1. Preparasi Struktur Reseptor

DPP-IV diunduh dari PDB dengan ID 6B1E adalah makromolekul kompleks dengan beberapa chains, ligan, reseptor dan residu. Terlebih dahulu dipisahkan ligan dan residu dengan reseptor. pemisahan menggunakan Discoveri Studio Visualizer, adapun langkah-langkahnya yaitu:

1. Buka file PDB dari reseptor yang didownload menggunakan DSV
2. Klik Scripts → selection → select water molecule/residu ligan → delete.
3. Pastikan sudah tidak ada residu lainnya. Apabila masih ada residu, select menggunakan cursor dan delete sehingga tersisa DPP-IV saja.
4. Disimpan dengan format (.pdb).
5. Dilakukan persiapan reseptor menggunakan ADTools dengan Langkah sebagai berikut: buka ADTools → *Preferences* → *set* (folder penyimpanan) → *dismiss*. Kemudian, Klik *file* → *read molecule* → dipilih reseptor file.pdb → *edit* → *charges* → *kollman charges* → *hydrogen* → *polar only* → ok
6. Klik *grid* → *macromolecule* → choose reseptor → save file.pdbqt

### 3.5.2. Preparasi Struktur Ligan

Terlebih dahulu buat *folder* khusus kerja untuk menyimpan file-file yang diperlukan dalam proses *docking* tujuan untuk mempermudah kerja proses *docking*. Selanjutnya menggunakan program ADTools. Langkah-langkah preparasi ligan yaitu diunduh struktur 3D ligan di PubChem Struktur ligan diunduh melalui basis data PubChem pada situs (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dalam format (.sdf). Struktur ligan yang telah diunduh diubah ke dalam format .pdb menggunakan Discovery studio Visuaalizer. Kemudian dilakukan preparasi menggunakan aplikasi AutoDockTools dengan Langkah berikut:

1. Klik file → read molecule → dipilih ligan file.pdb → edit → charges → compute gasteiger → hydrogen → add → all hydrogen.
2. Klik ligand → input → choose ligan →
3. Klik ligand → torsion tree → choose Root → Detect Root → choose Torsions → ok
4. Klik ligand → Output → save file pdbqt

### 3.5.3. Validasi Metode / Redocking

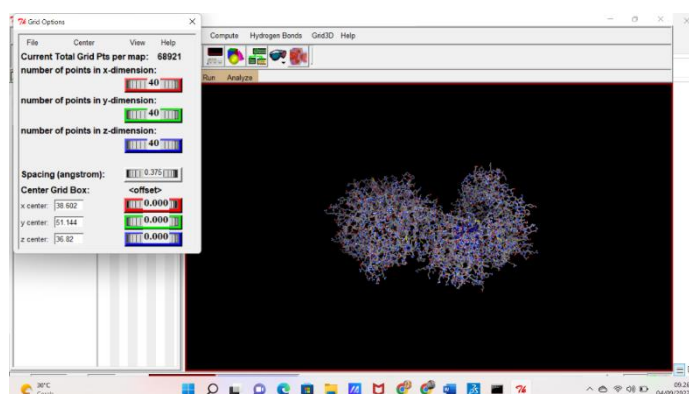
Metode docking yang digunakan harus dibuktikan validitasnya melalui tahapan validasi metode. Tahapan validasi dilakukan dengan menambatkan kembali ligan murni terhadap reseptor yang telah dipisahkan. Metode docking terbilang bagus jika memiliki nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yang dihasilkan  $\leq 2 \text{ \AA}$ .

### 3.5.4. Docking

#### 3.5.4.1. Pembuatan file gpf

DPP-IV dan ligan yang telah dipreparasi, dilanjutkan dengan pengaturan grid docking yaitu:

1. Klik *grid* → *Macromolecule* → *Open* → dipilih reseptor.pdbqt
2. Klik *grid* → *Set Map Types* → *Open ligan.pdbqt*
3. Klik *grid* → *Grid Box* → *center* → *center on ligand* → disesuaikan dengan hasil validasi DPP-IV – vildagliptin → *file* → *close saving current*.
4. Klik *grid* → *Output* → *save GPF*. penentuan grid box parameter yang terdiri dari ukuran (size x,y,z) yaitu 40, 40, 40 dan koordinat (center x,y,z) grid box 38.602, 51.144, 36.82 dengan spacing 0.375 Å disesuaikan dengan hasil validasi yaitu tempat/sisi aktif dari ikatan ligan yang kompleks dengan DPP-IV pada database RCSB seperti gambar 3.2



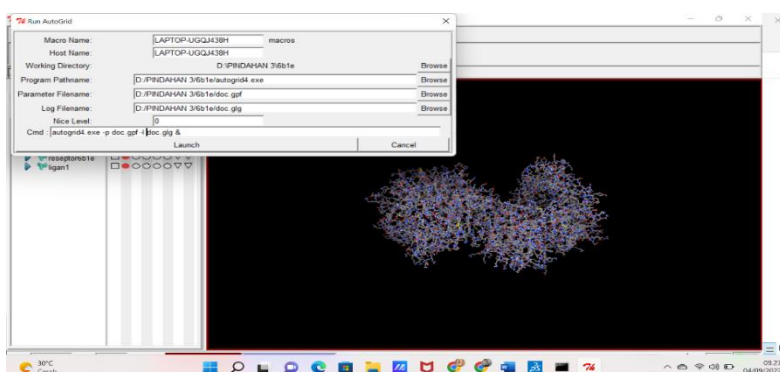
Gambar 3. 1 pengaturan grid docking

Grid docking untuk pembatasan area ligan berikatan pada sisi aktif DPP-IV. Pada penentuan grid ini diperoleh file dalam format \*.gpf untuk menyatakan lokasi DPP-IV, ukuran dan jenis atom dalam menghitung peta grid. Autogrid yang

terdapat dalam ADTools mengambil parameter dari file gpf dan menghasilkan peta grid untuk digunakan autogrid4.

### 3.5.4.2. Pembentukan file GLG

Ligan dan reseptor yang sudah tersimpan dengan format \*.pdbqt beserta file gpf, autogrid4.exe dari autodock dijadikan dalam satu folder. Setelah itu, dijalankan Autogrid4 sesuai perintah yang terdapat pada menu “RUN” seperti Gambar 3.3.



Gambar 3. 2 Autogrid4.exe -p file.gpf -l file.glg

Pada running tersebut terbentuk file .glg (file log grid) yang berisi ringkasan dari running autogrid4.

### 3.5.4.3. Pembentukan file DPF

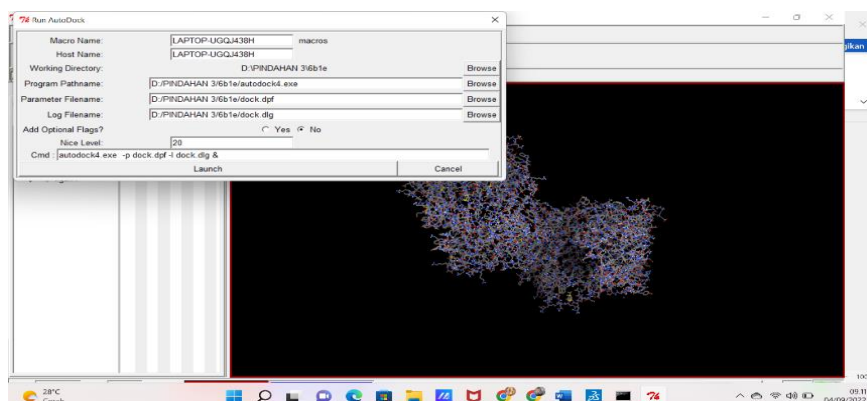
File DPF dibuat untuk menjalankan docking karena berisi parameter-parameter yang digunakan untuk docking molekul. Langkah-langkahnya sebagai berikut:

1. Klik docking → macromolecule → Set Rigit Filename →Dipilih reseptor.pdbqt
2. Klik docking → ligand → dipilih ligand.pdbqt

3. Klik docking → search parameters → Genetic Algorithm
4. Klik docking → docking parameters → default → accept
5. Klik docking → Output → Lamarckian GA(4.2) → save doc.dpf

#### 3.5.4.4. Pembentukan file DLG

Pembentukan file dlg. dilakukan dengan menempatkan file dpf, ligan.pdbqt, DPP-IV .pdbqt, dan Autodock4.exe dalam satu folder. Pengoperasian docking antara reseptor dan senyawa aktif buah pare dapat dilakukan ketika sudah terbentuk file glg. selanjutnya, dijalankan Autodock4 sesuai perintah yang terdapat pada menu “RUN” seperti Gambar 3.4.



Gambar 3. 3 Autodock4. exe -p lig.dpf -l lig.dlg

Dari running autodock4 diperoleh file .dlg yang berisi hasil energi dari setiap konformasi yang terbentuk beserta informasi tentang nilai RMSD atas konformasi-konformasi yang terbentuk, nilai  $\Delta G_{bind}$  serta peringkat dari konformasi yang terbentuk.

### 3.5.5. Visualisasi Interaksi Ligand dengan Reseptor

Visualisasi interaksi ligan dan reseptor menggunakan autodockTools dan discovery studio Visuaalizer untuk melihat interaksi yang terjadi antara ligan dan reseptor. Visualisasi menggunakan AutodockTools untuk mengetahui konformasi dan energi binding tiap ligan uji. Program AutodockTools di buka dan klik *Analyze* → *Dockings* → *Open* (format file dalam bentuk dlg.). Selanjutnya klik *Analyze* → *Macromolecule* → *Open*. Langkah terakhir yaitu klik *Analyze* → *Conformations* → *Play* → *Load*. Simpan molekul docking dengan beberapa cluster konformasi tiap ligan uji dalam format file PDB dengan cara membuka file format .dlg hasil docking dan dipilih molekul dengan energi bebas Gibbs paling rendah dan disimpan dalam bentuk .pdb.

Discovery Studio Visuaalizer digunakan untuk mengetahui jarak dan jumlah ikatan hidrogen, elektrostatik, interaksi phi-phi, interaksi phi-alkil, interaksi phi-kation dan lain-lain. Caranya yaitu dibuka program DSV, lalu hasil kompleks penambatan molekul dibuka dengan klik file format pdb. Kemudian, pilih ligan-interaksikan untuk menampilkan visualisasi dalam bentuk 2D dan 3D. Selain itu, DSV juga menampilkan nama residu-residu asam amino yang terbentuk antara ligan dan reseptor.

### 3.5.6. Optomasi Konformasi Terpilih Hasil Docking

Optimasi dilakukan pada kompleks docking reseptor dan ligan dari dua konformasi energi terendah dari kluster yang berbeda hasil docking yang telah dipilih berdasarkan nilai energi ikatan terendah pada senyawa golongan kuguacin menggunakan YASARA (<http://www.yasara.org/minimizationserver.htm>)



sehingga dihasilkan file YASARA scene dan diperoleh energi. Cara hitung energi sistem menggunakan YASARA *force field* : MM

1. Hitung single point YASARA : Analyze → energy → potential → object → pilih obyeknya. Objeknya yaitu data 6B1E dari PDB asli, sebelum minimasi. Kemudian, klik Ok. Lalu, dipilih semua komponen energi dan klik Ok. Sehingga diperoleh hasil.
2. Minimization: Option → choose experiment → minimization. Minimisasi energi berakhir.
3. Hitung energy single point struktur setelah minimasi: analyze → energi → Potential → object → pilih objeknya. Diperoleh hasil energi setelah optimasi.

### 3.5.7. Analisis Data

Analisis interaksi dilakukan untuk meninjau nilai energi bebas Gibbs ikatan ligan ( $\Delta G$ ), konstanta inhibisi ligan, jenis interaksi yang terbentuk dan binding site similarity (BSS). Data analisis interaksi akan digunakan untuk menentukan potensi ligan uji sebagai inhibitor DPP-IV. Proses analisis dilakukan satu per satu untuk setiap ligan yang memenuhi kriteria sebagai obat sesuai dengan aturan Lipinski.

### 3.5.8. Uji Kemiripan Obat dengan SwissADME

Kemiripan obat dilakukan pada semua ligan dengan memperhatikan aturan obat yang baik (*Lipinski's rule of Five*) yaitu meliputi berat molekul < 500 g/mol, lipofilitas < 5, donor ikatan hidrogen < 5, akseptor ikatan hidrogen < 10, dan

refractory molar antara 40-130. Parameter aturan Lipinski's Rule of Five dapat ditentukan dengan software MarvinSketch / SwissADME (Tambunan, dkk, 2012).

### **3.5.9. Prediksi Aktivitas Antidiabetes Tipe-2 dengan PASS Online**

Prediksi aktivitas anti diabetes tipe-2 menggunakan PassOnline pada website (<http://way2drug.com/PassOnline/>) dan *SwissTargetPrediction*. Dengan mencari SMILES dari senyawa uji (kuguacin) di PubChem dengan website (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Setelah itu, dibuka website PassOnline dengan memasukkan SMILES senyawa uji. Kemudian dilakukan prediksi aktivitas dengan klik Get prediction. Data Base bertujuan untuk membuktikan kandungan senyawa pare dan informasi tentang fungsi dari senyawa tersebut serta sebagai pembanding hasil uji docking.

## **BAB V**

### **PENUTUP**

#### **5.1. Kesimpulan**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwasanya:

1. Berdasarkan hasil docking senyawa golongan kuguacin kurang potensial terkena diabetes tipe-2 karena senyawa golongan kuguacin terikat dengan salah satu kunci asam amino DPP-IV yang sama dengan interaksi vildagliptin yaitu Glu<sup>205</sup>, jadi senyawa kuguacin belum bisa menggantikan vildagliptin.
2. Hasil prediksi kesesuaian pada sifat fisikokimia dengan swissADME menunjukkan bahwasanya senyawa golongan kuguacin A-S memenuhi syarat hukum Lipinski. Sementara hasil prediksi aktivitas biologis anti diabetes tipe-2 menunjukkan bahwasanya kuguacin A-S tidak memiliki aktivitas antidiabetes tipe-2 karena nilai Pa vildagliptin lebih besar sebesar 0,951.

#### **5.2. Saran**

Dapat dilakukan penelitian menggunakan kandungan senyawa aktif buah pare yang lain untuk mengetahui kandidat anti diabetes tipe-2.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abu Khalaf R., dkk. 2015. Pharmacophore Modeling and Molecular Docking Studies of Acridines as Potential DPP-IV Inhibitors. *Canadian Journal of Chemistry* 93(7): 721–29.
- Afifah U.N. 2017. Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol 96% Buah Pare (*Momordica charantia* L.) terhadap Tikus Jantan Galur Wistar yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. Surakarta: Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Ainia, Nurul. 2017. Uji Fitokimia Infusa Pekat Buah Pare (*Momordica charantia* L.) dan Pengaruh Lama Terapi dengan Variasi Dosis terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Aloksan. *Skripsi*. Malang: Program Studi Kimia. Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Astuti, Anita. 2017. Pengaruh Aktivitas Fisik Terhadap Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Melitus Di Poli Penyakit Dalam RSUD Jombang. *Skripsi*. Jombang: STIKES Insan Cendekia Medika Jombang
- Athharani, Nabila S., dkk. 2021. *Studi Penambatan Molekul Senyawa Curcuma longa pada Bakteri Resisten Carbapenem Acinetobacter Baumannii dengan Metode In Silico*. Jurnal Integrasi Kesehatan dan Sains (JKS). Vol. 3 No. 1. 3(1):124-130.
- Baggio L.L dan Drucker D.J. 2007. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 132: 2131-57.
- Berger, J. P. 2018. A comparative study of the binding properties, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitory activity and glucose-lowering efficacy of the DPP-4 inhibitors alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin and vildagliptin in mice. *Endocrinology, Diabetes Metabolism*.
- Brayfield, A., Cadart, E., Eager, K., Foan, E., & Gibbons, A. G. 2014. Martindale: The Complete Drug Reference (Thirty-eig). London: Pharmaceutical Press
- Bruice P. Y. 2003. *Organic Chemistry*. Edisi Keempat: Prentice Hall.
- Chagas, C. M., Moss, S., & Alisaraie, L. 2018. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International journal of pharmaceutics*, 549(1-2), 133–149.
- Chander S., dkk. 2017. Synthesis and Study of Anti-HIV-1 RT Activity of 5-benzoyl-4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one derivatives.

- Chelliah, D. A. (2008). Biological Activity Prediction of an Ethno Medicinal Plant *Cinnamomum camphora* Through Bio-informatics. In *Ethnobotanical Leaflets* (Vol. 12).
- Chen, Jian-chao, dkk. 2008. Trinorcucurbitane and cucurbitane triterpenoids from the roots of *Momordica charantia*. *Journal Phytochemistry* 1043-1048.
- Chen, Jian-chao, dkk. 2015. The Antigliconeogenic Activity of Cucurbitacins from *Momordica charantia* 81: 327-332
- Decroli, E. 2019. *Diabetes Melitus Tipe 2*. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang: Penerbit Bagian Pusat Ilmu Penyakit Dalam
- Damayanti S, dkk. 2021. Antiviral Activity and Toxicity Prediction of Compounds Contained in Figs (*Ficus carica* L.) by In Silico Method. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*
- Ekins S., dkk. 2007. In Silico Pharmacology For Drug Discovery: Methods For Virtual Ligand Screening And Profiling. *British Journal of Pharmacology* 152, 9-20
- Elekofehinti, Olusola.O., dkk. 2018. Potential Use of Bitter Melon (*Momordica Charantia* L) Derived Compounds As Antidiabetics: In Silico And In Vivo Studies. *Journal Pathophysiology*.
- El-Hachem, N., dkk. 2017. AutoDock and AutoDockTools for Protein-Ligand Docking: Beta-Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1(BACE1) as a Case Study. *Neuroproteomics: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. vol. 1598.
- Ferencz L dan Muntean. 2015. Identification of new superwarfarin-type rodenticides by structural similarity. The docking of ligands on the vitamin K epoxide reductase enzyme's active site. *Acta Universitatis Sapientiae Agriculture And Environment*, 7, 108-122
- Filimonov, D. A. 2014. Prediction Of The Biological Activity Spectra Of Organic Compounds Using The Pass Online Web Resource. In *Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Vol. 50, Issue 3).
- Forli S., dkk. 2016. Computational Protein-Ligand Docking And Virtual Drug Screening With The Autodock Suite. *Nature Protocols* Volume.11. No.5.
- Gomez-Jeria, Juan S., dkk. 2020. Some Remarks about the Relationships between the Common Skeleton Concept within the Klopman-Peradejordi-Gomez QSAR Method and the Weak Molecule-Site Interactions. *Chemistry Pharmaceuticl Design*. 13(20): 2045-2056.

- G, Valli, dkk. 2012. Salicylaldehyde Schiff bases Bioactivity Prediction by Insilico Approach. *Research. Journal Science and Tech.* 4(5): 192-196.
- Harbone J.B. 1987. Metode Fitokimia. Terjemah Kasasih Padmawinata, dan Iwang Soediro. Edisi Kedua Bandung: Penerbit ITB: Hal.147-148.
- Hartanti, Pudjibudojo, J. K., Aditama, L., & Rahayu, R. P. 2013. Pencegahan dan Penanganan Diabetes Melitus: Pendekatan Medis, Farmakologis, dan Psikologis. Surabaya: Fakultas Psikologi Universitas Surabaya.
- He, Handan, dkk. 2008. Absorption, Metabolism, and Excretion of [<sup>14</sup>C] Vildagliptin, a Novel Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, in Humans. *Journal The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.* Volume: 37 No.3
- Hinnen D., dkk. 2006. Incretin Mimetics and DPP-IV Inhibitor: New Paradigmsfor the Treatment of Type 2 Diabetes. 612-620.
- Huey, Written R., dan Morris, Garrett M. 2007. Using Autodock with Autodocktools: A Tutorial. *The Scripps Research.*
- Huey, R., Morris, G. M., dan Forli, S. 2012. Using AutoDock 4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: A Tutorial. The Scripps Research Institute. California.
- IDF. One adult in ten will have diabetes by 2030. 5th edition Diabetes Atlas, 2019.
- Joseph B dan Jini D. 2013. Antidiabetic effects of Momordica charantia L (bitter melon) and its medicinal potency. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease.* 3 (2), pp. 93-102
- Katzung, B., dkk. 2012. Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical, p363-372
- Kim S., dkk. 2019. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Research.* Vol. 47.
- Kirwanto A. 2014. Upaya Pengendalian Kadar Gula darah Dengan Menggunakan Modfikasi Diet Pare Pada Penderita Diabetes Millitus di Klinik Sehat Migunani Klaten. *Jurnal Terpadu Ilmu Kesehatan.* Volume 3, No 2, November.
- Kleppinger E.L dan Helms K. 2007. The role of vildagliptin in the management of type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother.* 41: 824-32.

- Krieger E., dkk. 2002. Increasing the Precision of Comparative Models with YASARA NOVA-a Self- Parameterizing Force Field. *PROTEINS: Structure, Function, and Genetics*. 47, 393-402
- Kumar K.P.S dan Bhowmik D. 2010. Traditional Medicinal Uses and Therapeutic Benefits of *Momordica Charantia* Linn. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. Volume 4, Issue 3. ISSN 0976-044.
- Lipinski C. A. 2004. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug discovery today. Technologies*, 1(4), 337–341
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S., Matsudaira, P., Baltimore, D., & Darnell, J. (2000).
- Luanphaisarnnont T. 2009. Intermolecular Forces: Van der Waals Interaction *Molecular Cell Biology* 4th Edition. W.H Freeman Company. New York.
- Melina D.S. 2021. Penafsiran Kh. Bisri Musthofa Tentang Ayat-Ayat Pelestarian Lingkungan. *Skripsi*. Ponorogo: Program Studi Ilmu Al-Qur'an Dan Tafsir Fakultas Ushuluddin, Adab, Dan Dakwah Institut Agama Islam Negeri
- Morris, Garrett M., dkk. 1998. Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function. *Journal of Computational Chemistry*. Vol. 19, No. 14, 1639-1662.
- Morris, Garrett M dan Lim-Wilby, M. 2008. Molecular Docking. From: Methods in Molecular Biology. vol. 443. *Molecular Modeling of Proteins* Edited by Andreas Kukol c Humana Press, Totowa, NJ.
- Mukesh B dan Rakesh K. 2011. Molecular Docking: A Review. *Internasional Journal of Research in ayurveda & Pharmacy*. 1746-1751.
- Muttaqin, F. Z., Fakhri, T. M., & Muhammad, H. N. 2017. Molecular docking, molecular dynamics, and in silico toxicity prediction studies of coumarin, N-Oxalylglycine, organoselenium, organosulfur, and pyridine derivatives as histone lysine demethylase inhibitors. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 10(12), 212–215.
- Otto, Sijbren dan Engberts. 2003. Hydrophobic Interactions and Chemical Reactivity *Org. Biomol. Chem*. 1, 2809-2820
- Pantaleão S.Q., dkk. 2015. Molecular docking studies and 2D analyses of DPP-4 inhibitors as candidates in the treatment of diabetes. *Molecular BioSystems*.
- Prakoso G., dkk. 2016. Uji Efektivitas Ekstrak Buah Pare (*Momordica Charantia* L) Pada Mortalitas Larva *Aedes Aegypti*. *Jurnal Profesi Medika*. ISSN 0216-3438 Vol.10, No.1

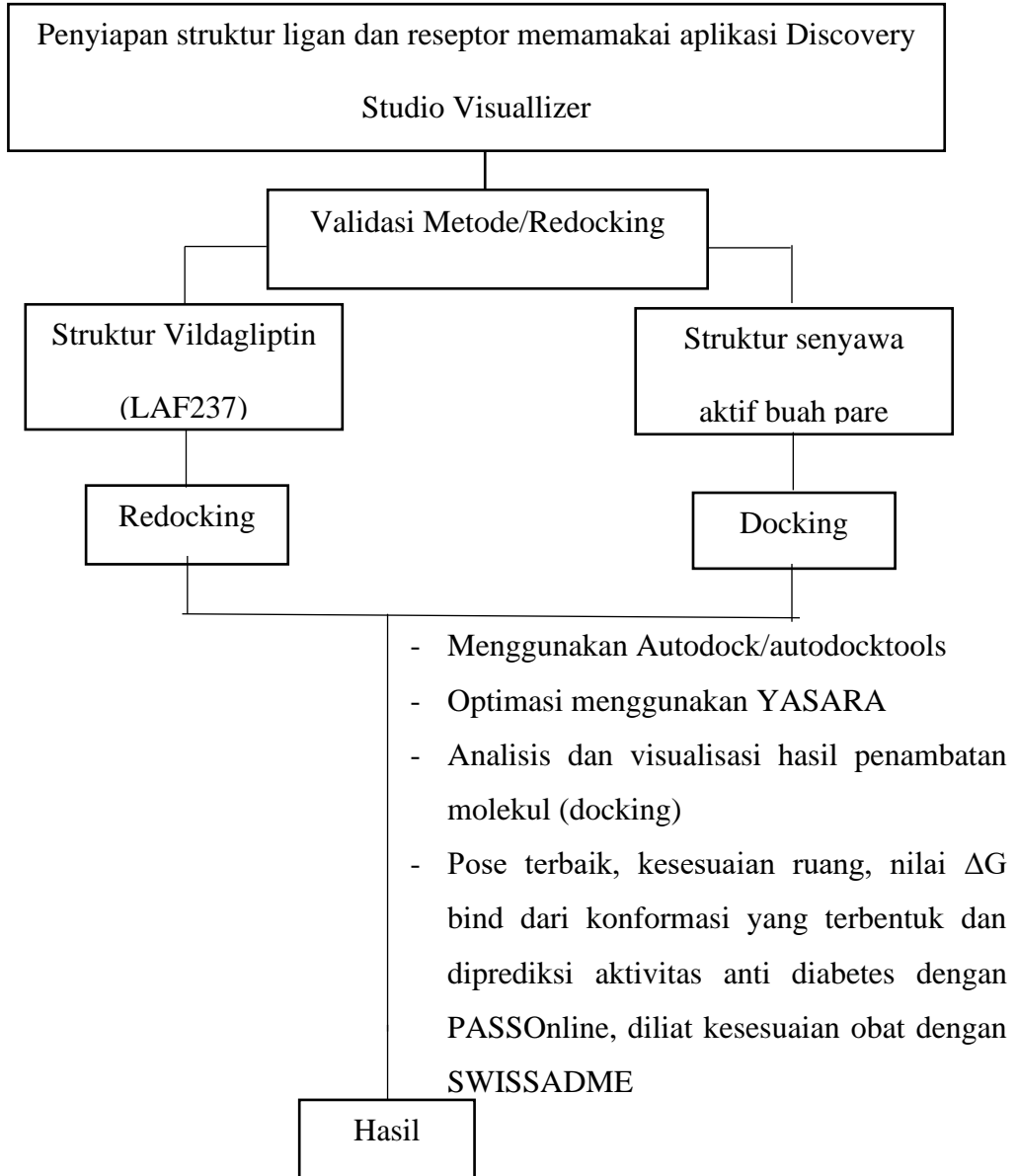
- Pratama A. A., dkk. 2017. *Docking Molekuler Senyawa 5,5'-Dibromometilsesamin*. Majalah Farmasi Farmakologi Fakultas. 21(3):67-69.
- Protein Data Bank Contents Guide:Atomic Coordinate Entry Format Description Version 3.20., 2008
- Ravi, Lokesh dan K, Kannabiran. 2016. A Handbook On Proteinligand Docking Tool: Autodock4. *Innovare Journal of Medical Science*, Vol 4, Issue 3, 1-6.
- Röhrborn D., dkk. 2015. DPP-IV in Diabetes. *Front. Immunol.* 6:386.
- Rukmana. 2007. *Teknik Budidaya Pare*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Ruriasri C. dkk., 2021. *Identifikasi Senyawa Bioaktif Moringa Oliefera Lam. Sebagai Antioksidan Melalui Ligan Pada Mammalian Target of Rapamycin (Mtor) Parthway Untuk Prediksi Pencegahan Stunting Secara In Silico*. Prosiding Semnas Biologi ke-9.
- Santos-Martins D., dkk. 2019. Accelerating AUTODOCK4 with GPUs and Gradient-Based Local Search.
- Santoso B., dkk. 2016. *Kemampuan Interaksi 3d Turunan Zerumbon Dengan Protein Tyrosine Phosphatase 1b (PTP1B)*.
- Sari, Wulan I., dkk. 2020. Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus B.*) Pada Reseptor  $\alpha$ -Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*. Vol. VII No.2.
- Sette-de-Souza, Pedro H., dkk. 2021. Kuguacin: biological activities of triterpenoid from *Momordica charantia*-a scoping review. *Journal Advances in Traditional Medicine*
- Shihab M.Q. 2002. *Tafsir Al Mishbah: Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati.
- Simatupang A. 2019. *Monografi Farmakologi Klinik Obat-Obatan Diabetes Mellitus Tipe 2*. Jakarta: FK UKI. pp. 18-19.
- Siswandono. 2016. *Kimia Medisinal*. Edisi Ke-2. Surabaya: Airlangga University Press.
- Sterberg, Fredrik O., dkk. 2001. Docking Otomatis ke Beberapa Struktur Target: Penggabungan Mobilitas Protein dan Air Struktural Heterogenitas di AutoDock. *PROTEIN: Struktur, Fungsi, dan Genetika*. 46:34-40.
- Subahar TS. 2004. *Khasiat dan Manfaat Pare*. Jakarta: Penerbit Agromedia Pustaka.



- Syahputra, Gita. 2015. Peran Bioinformatika Dalam Desain Kandidat Molekul Obat. *BioTrends* Volume.1 No.1.
- Taupik, Muhammad., dkk. Kajian Fitokimia dan Identifikasi Senyawa Metaboli Sekunder Daun Pare (*Momordica Charantia L.*). Volume: 9: 170-181.
- Trott, Oleg dan Olson, Arthur J. 2009. Software News And Update Autodock Vina: Improving The Speed And Accuracy Of Docking With A New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. Vol. 31, No. 2.
- Voet D. dan Judith G.V. 2011. *Biochemistry Fourth Edition*. USA: John Wiley & Sons Inc.
- Wati, Widia, dkk. 2020. Prediction of Pharmacokinetics Parameter and Molecular Docking Study of Antidiabetic Compounds from *Syzygium polyanthum* and *Syzygium cumini*. *Journal of Scientific and Applied Chemistry*. 189-195.
- Yuda I. K. A., dkk. 2013. Identifikasi Golongan Senyawa Kimia Ekstrak Etanol Buah pare (*Momordica Charantia L.*) dan Pengaruhnya Terhadap penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus Novergicus*) yang Diinduksi Aloksan *Buletin Veteriner Udayana*. ISSN: 2085-2495. Vol. 5 No. 2:87-95.
- Zuchrian M. R. 2010. Penambatan Molekuler Beberapa Senyawa Xanton Dari Tanaman *Garcinia mangostana* Linn. Pada Enzim Plasmepsin Dan Reduktase Protein Pembawa Enoil Asil Plasmodium falciparum. *Skripsi*. Depok: Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Departemen Farmasi, Depok.

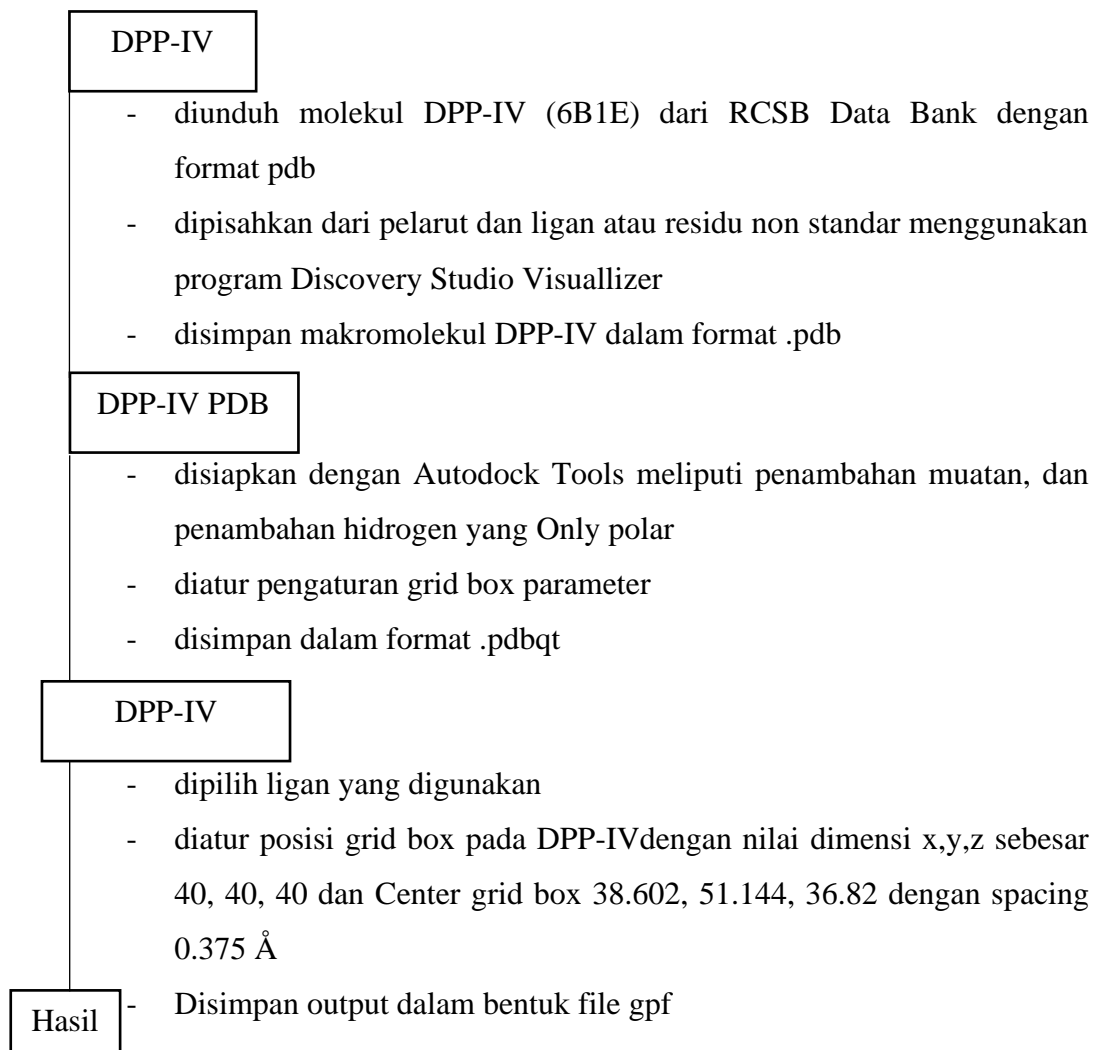
## LAMPIRAN

### Lampiran 1 Rancangan Penelitian

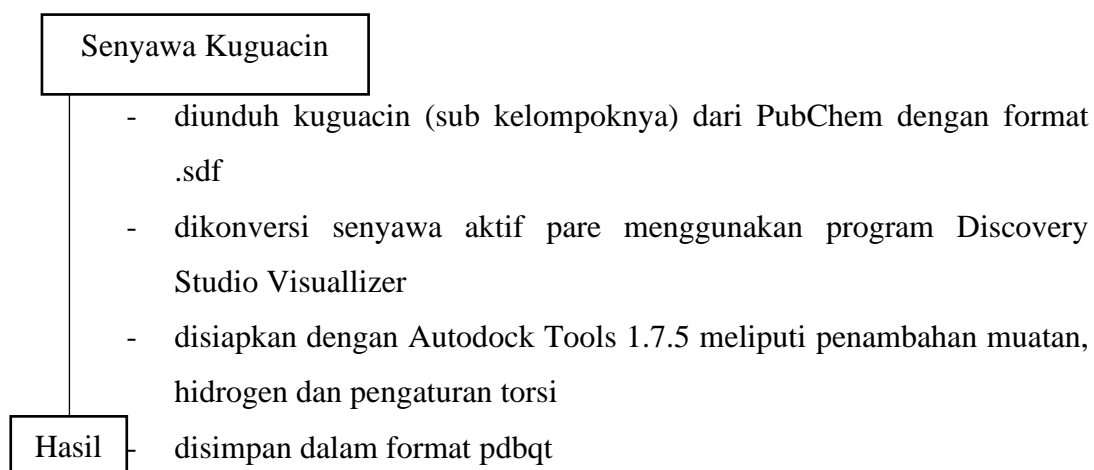


## Lampiran 2 Diagram Alir

## 1. Preparasi Struktur Molekul DPP-IV

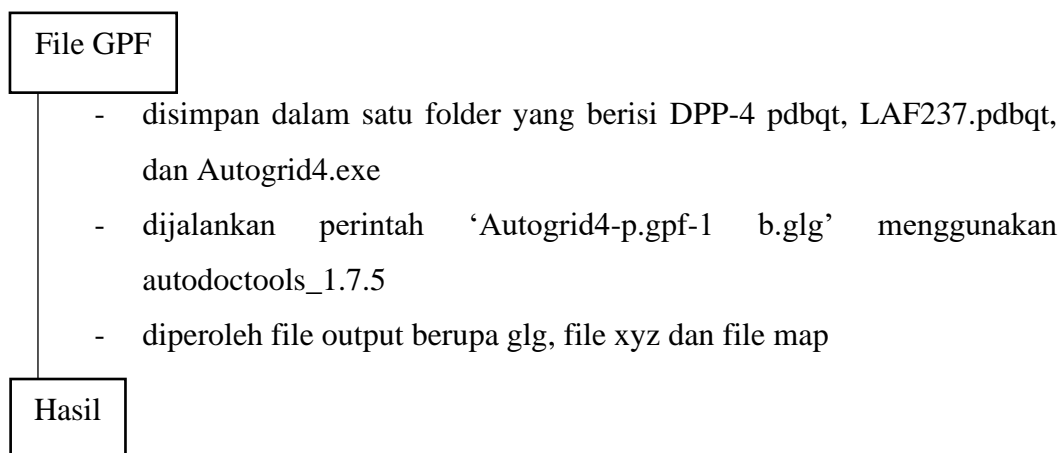


## 2. Preparasi Struktur ligan

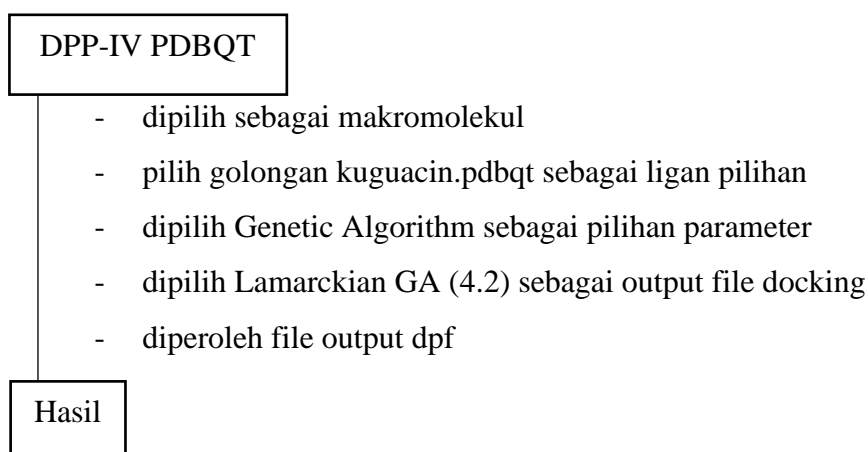


### 3. Penambatan Molekul dengan Autodocktools\_1.7.5

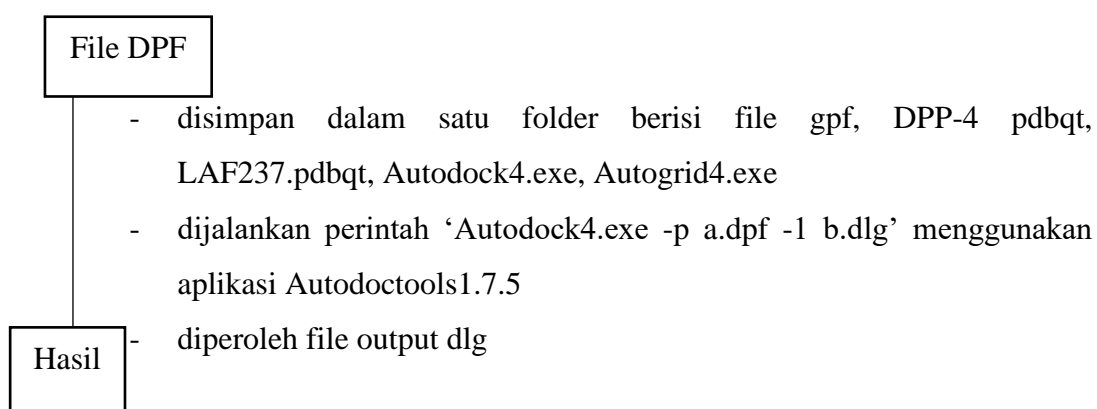
#### 3.1. pembentukan File GLG



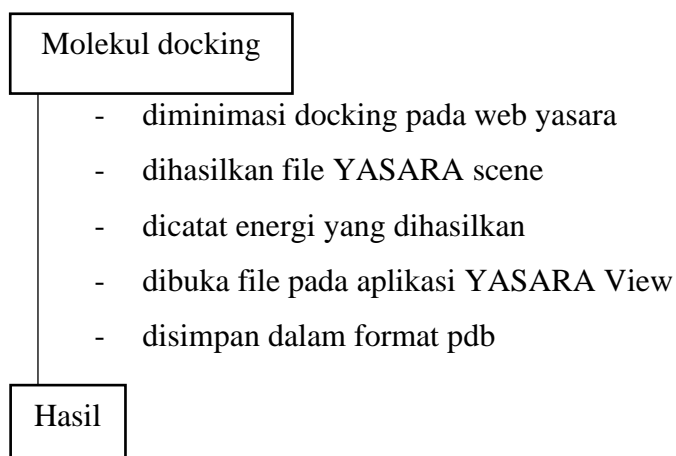
#### 3.2 Pembentukan File DPF



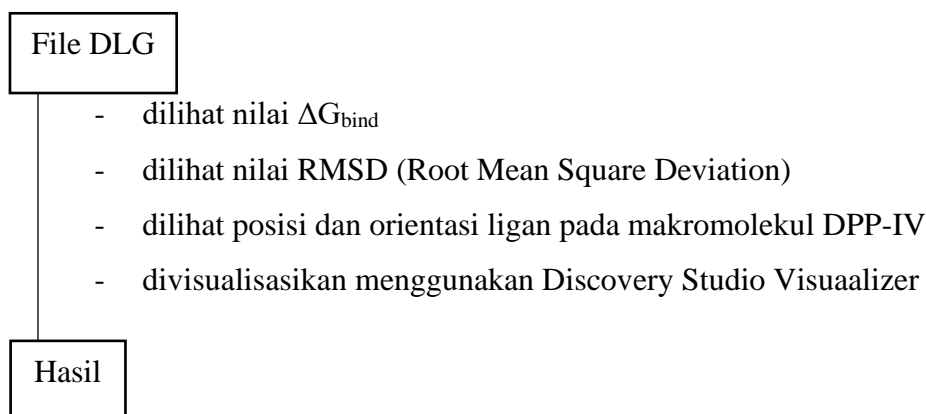
#### 3.3 Pembentukan file DLG



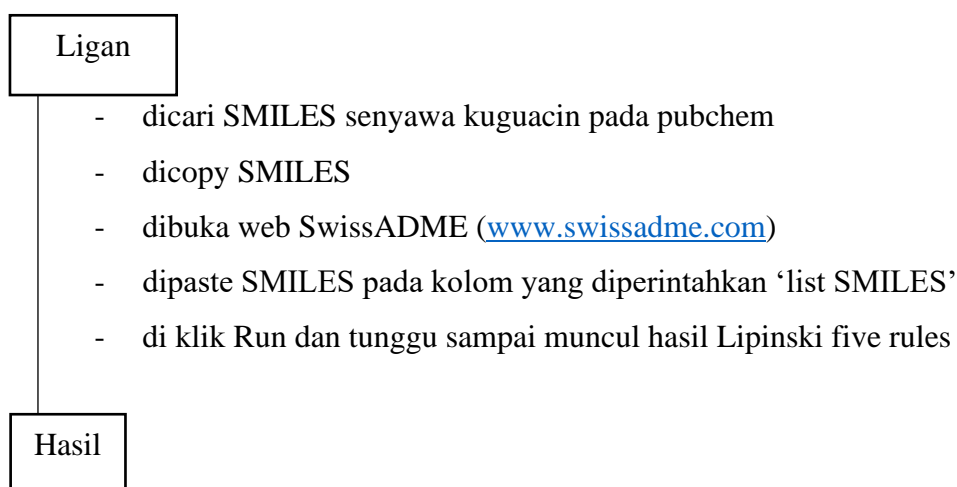
#### 4. Optimasi molekul docking



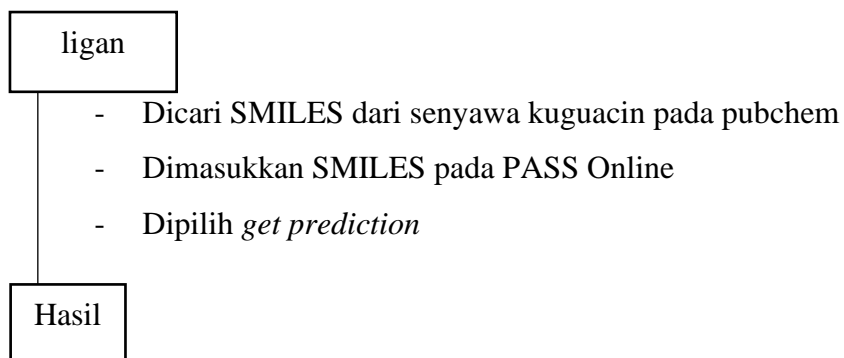
#### 6. Analisis dan Visualiasi Penambatan Molekul



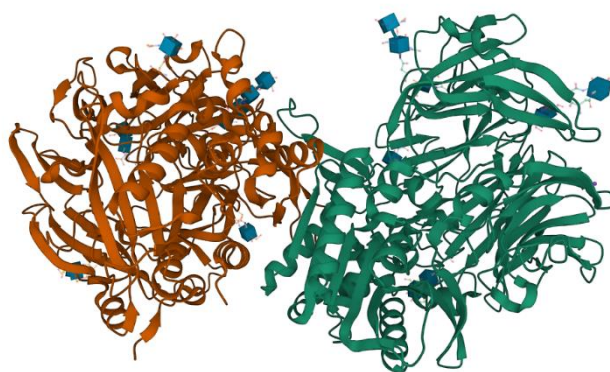
#### 7. Uji kemiripan obat dengan SwissADME



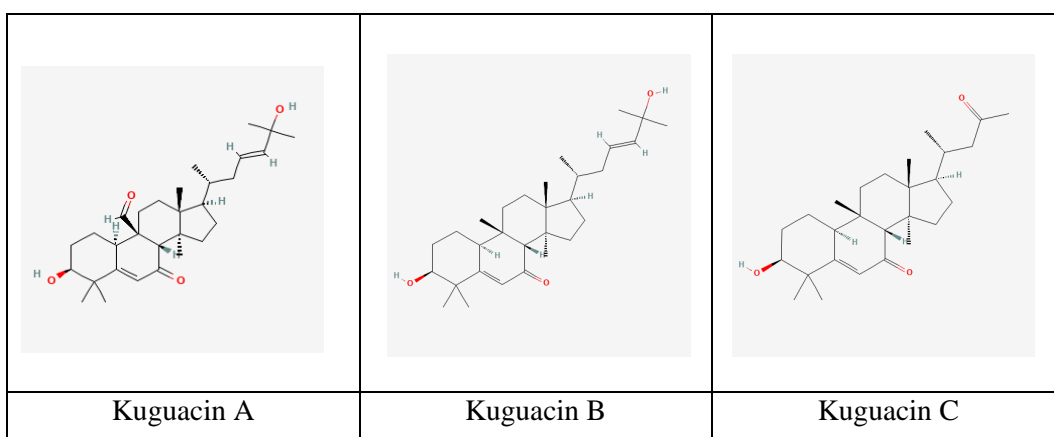
## 8. Prediksi aktivitas anti diabetes menggunakan PASS Online

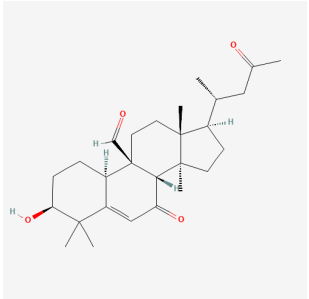
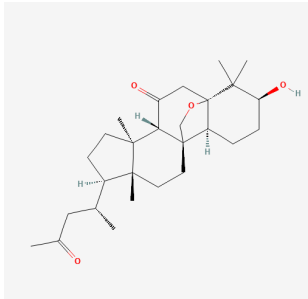
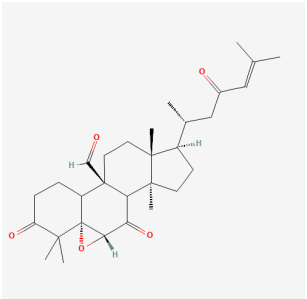
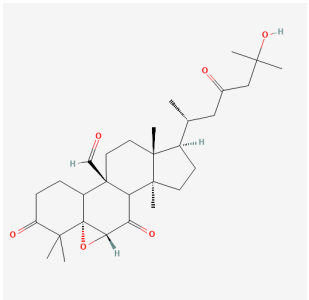
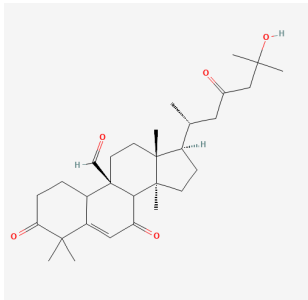
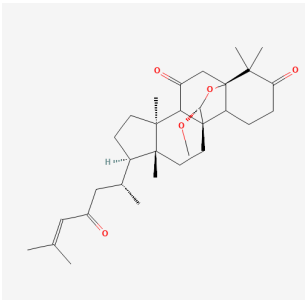
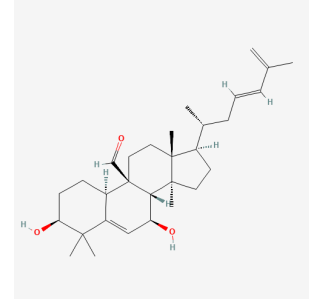
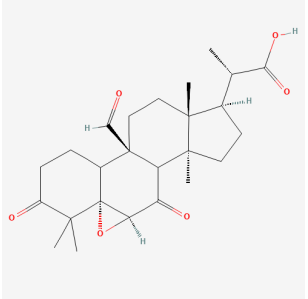
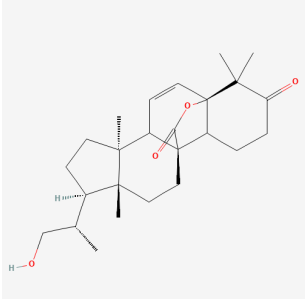
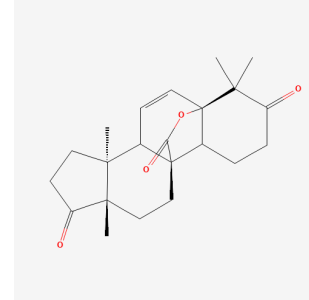
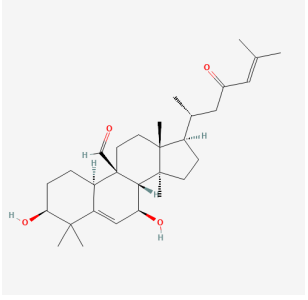
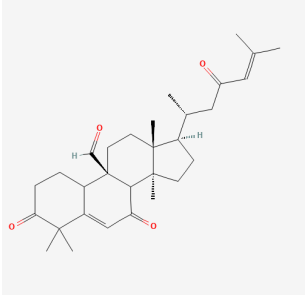


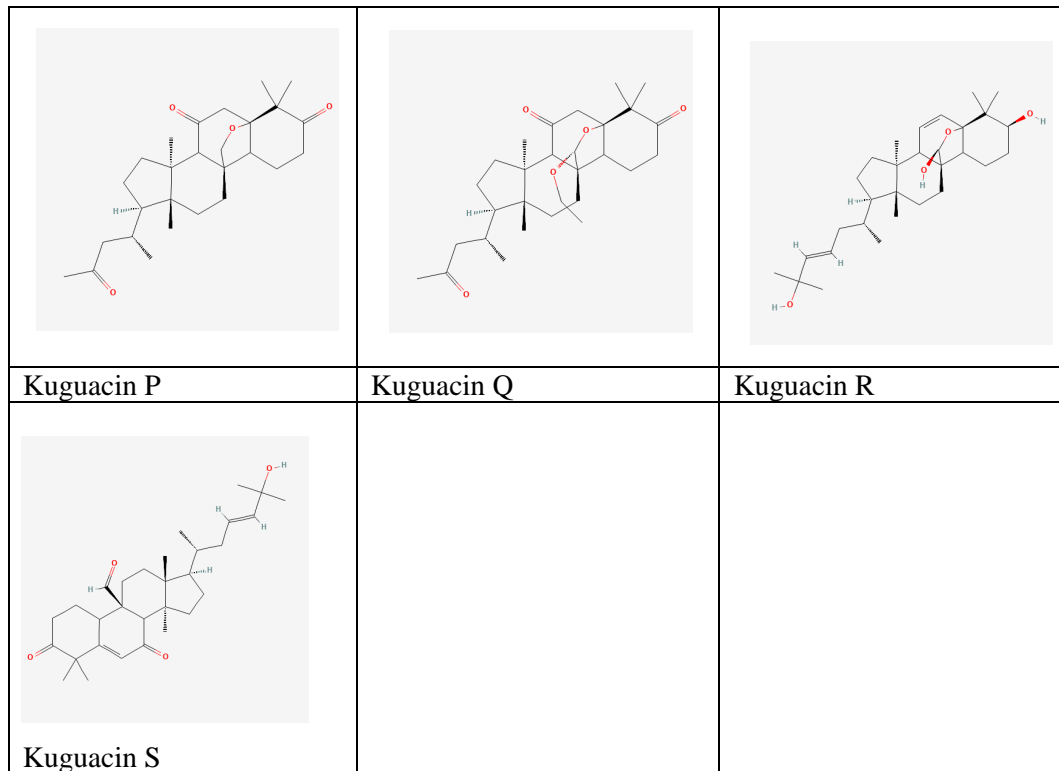
## Lampiran 3 Struktur Reseptor Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-IV)



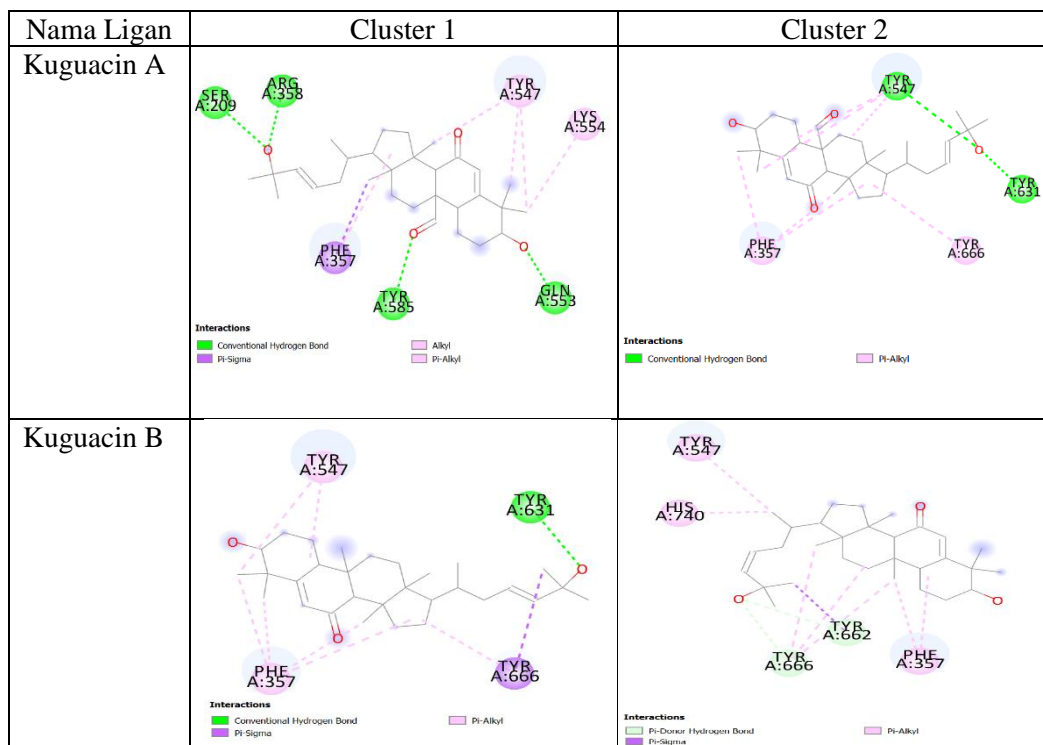
## Lampiran 4 Struktur 3D ligan uji



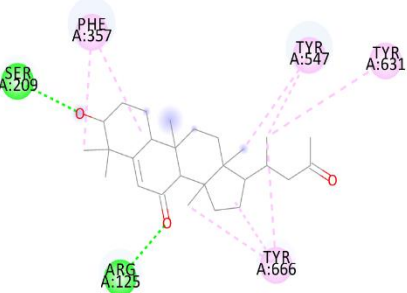
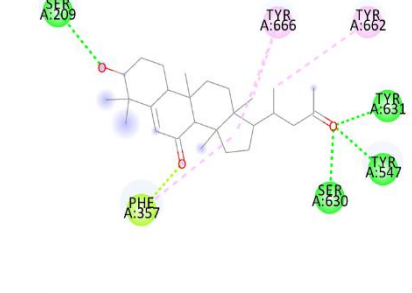
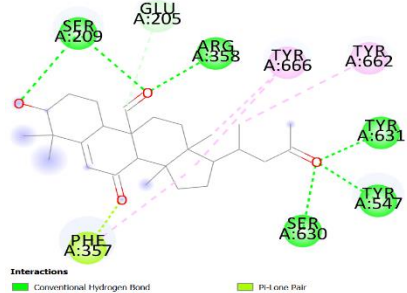
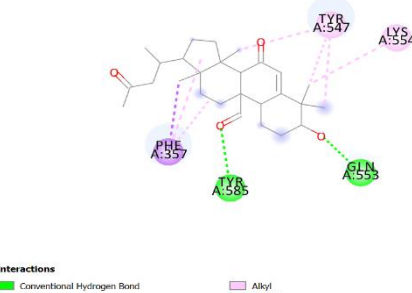
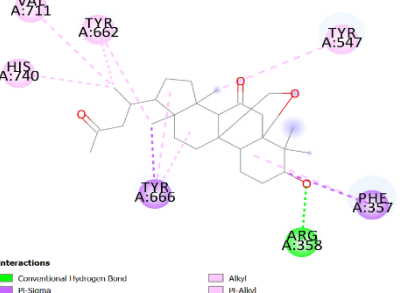
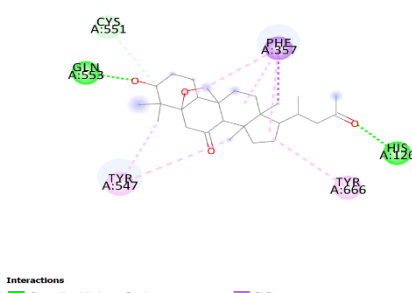
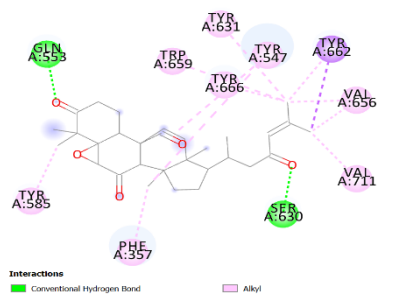
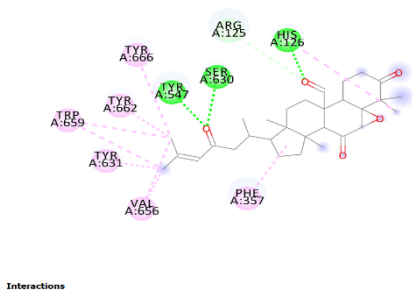
		
<b>Kuguacin D</b>	<b>Kuguacin E</b>	<b>Kuguacin F</b>
		
<b>Kuguacin G</b>	<b>Kuguacin H</b>	<b>Kuguacin I</b>
		
<b>Kuguacin J</b>	<b>Kuguacin K</b>	<b>Kuguacin L</b>
		
<b>Kuguacin M</b>	<b>Kuguacin N</b>	<b>Kuguacin O</b>



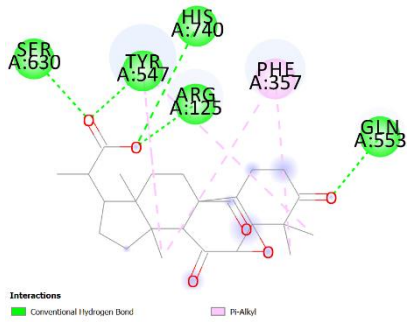
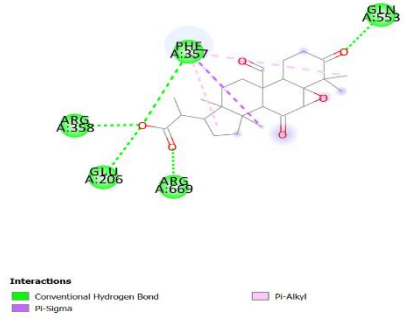
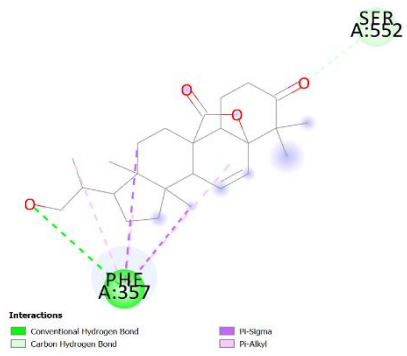
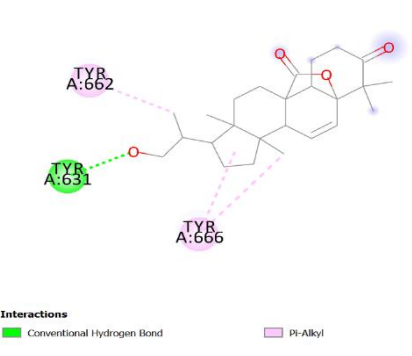
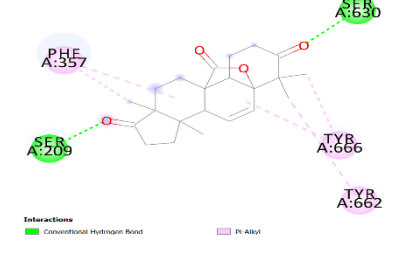
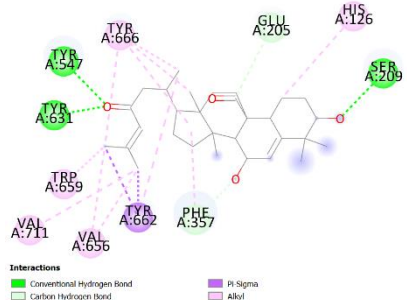
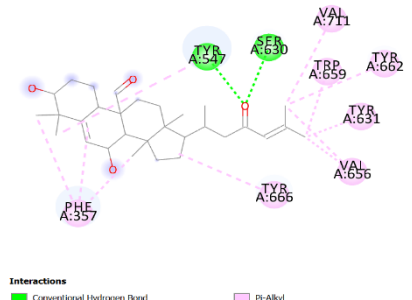
Lampiran 5 Hasil visualisasi docking senyawa uji golongan kuguacin yang berinteraksi dengan DPP-IV menggunakan DSV

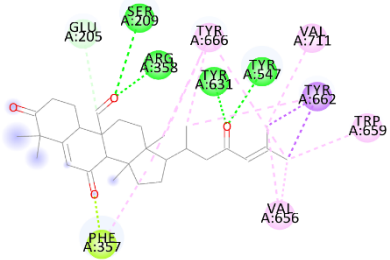
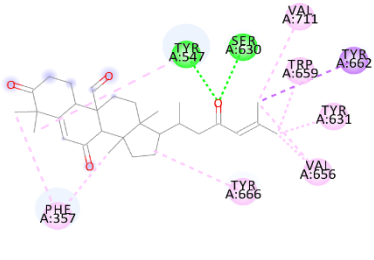
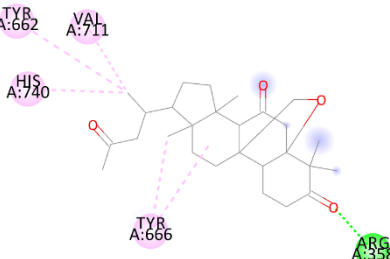
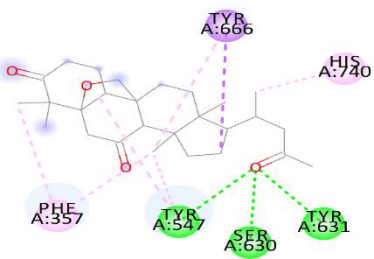
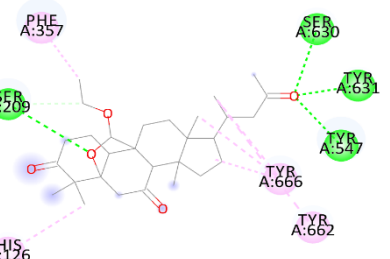
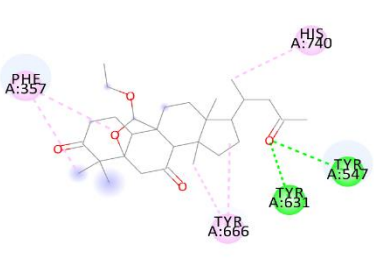
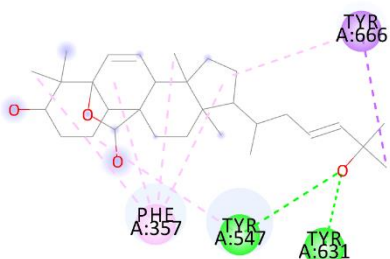
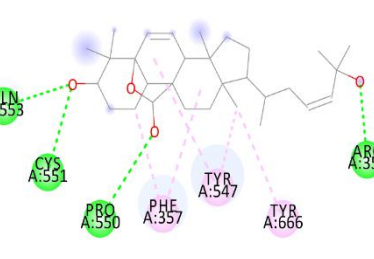


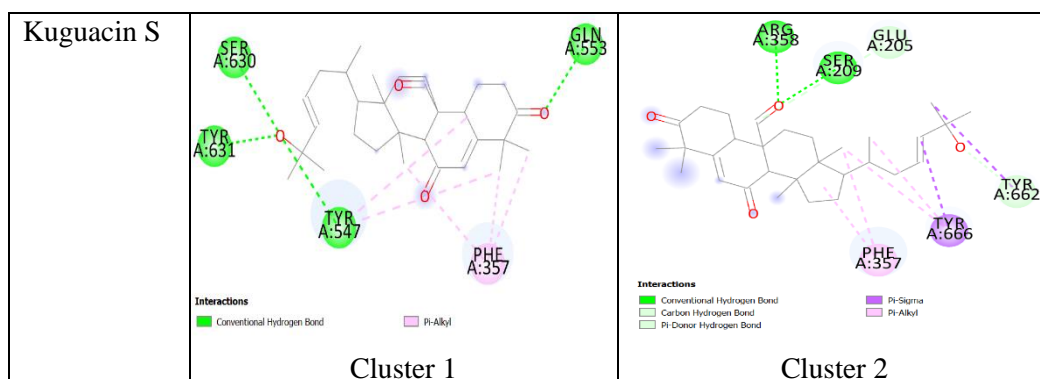


Nama Ligan	Cluster 1	Cluster 2
Kuguacin C	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Lone Pair</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
Kuguacin D	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Carbon Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Lone Pair</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
Kuguacin E	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Carbon Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
Kuguacin F	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Indole-π-π Stacking</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Carbon Hydrogen Bond</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>

Nama Ligan	Cluster 1	Cluster 2
Kuguacin G	<p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Unfavorable Acceptor-Acceptor</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	<p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Carbon Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
Kuguacin H	<p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Donor Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Pi-Alkyl</li> <li>Pi Lone Pair</li> </ul>	<p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> </ul>
Kuguacin I	<p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	<p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Carbon Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
Kuguacin J	<p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Donor Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	<p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pi-Sigma</li> <li>Alkyl</li> </ul>

Nama Ligan	Cluster 1	Cluster 2
Kuguacin K	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
Kuguacin L	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Carbon Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
Kuguacin M	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	
Kuguacin N	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Carbon Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Donor Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>

Nama Ligan	Cluster 1	Cluster 2
Kuguacin O	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Carbon Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Pi-Lone Pair</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
Kuguacin P	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
Kuguacin Q	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Carbon Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
Kuguacin R	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>



Lampiran 6 Data interaksi residu asam amino senyawa kuguacin sebelum optimasi

Nama Ligan	Residu Asam Amino			
	Ikatan Hidrogen	Elektrostatik	Ikatan hidrofobik	Van der waals
Vildagliptin <i>Redocking</i> Berger dkk, (2017)	Arg <sup>125</sup> Tyr <sup>547</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>631</sup>		Ser <sup>630</sup> Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Val <sup>656</sup>	-
Vildagliptin (redocking)	Tyr <sup>547</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>662</sup>	Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup>	Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	-
Kuguacin A Cluster 1	Ser <sup>209</sup> Arg <sup>358</sup> Tyr <sup>585</sup> Gln <sup>553</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>547</sup> Lys <sup>554</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Tyr <sup>666</sup> Pro <sup>550</sup> Gly <sup>549</sup> Ser <sup>552</sup> Cys <sup>551</sup> Arg <sup>669</sup> Val <sup>207</sup>
Kuguacin A Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Ser <sup>630</sup> Tyr <sup>662</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>659</sup> Cys <sup>551</sup> Ser <sup>552</sup> Tyr <sup>585</sup> Gln <sup>553</sup>
Kuguacin B Cluster 1	Tyr <sup>631</sup>		Tyr <sup>547</sup> Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Trp <sup>659</sup> Ser <sup>630</sup> Val <sup>711</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>585</sup> Cys <sup>551</sup> Ser <sup>552</sup> Gln <sup>553</sup>
Kuguacin B Cluster 2	Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>547</sup> His <sup>740</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>659</sup> Arg <sup>669</sup> Ser <sup>209</sup>
Kuguacin C Cluster 1	Arg <sup>125</sup> Ser <sup>209</sup>		Tyr <sup>547</sup> Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>631</sup> Tyr <sup>666</sup>	Pro <sup>552</sup> Thr <sup>570</sup> Ile <sup>537</sup> Ser <sup>569</sup> Leu <sup>567</sup> Val <sup>575</sup> Thr <sup>565</sup> Tyr <sup>566</sup> Glu <sup>571</sup>
Kuguacin C Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Ser <sup>209</sup>		Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Trp <sup>659</sup> His <sup>126</sup>
Kuguacin D Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Arg <sup>358</sup> Ser <sup>209</sup> Glu <sup>205</sup>		Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>206</sup> Arg <sup>669</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> His <sup>126</sup>
Kuguacin D Cluster 2	Tyr <sup>585</sup> Gln <sup>553</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>547</sup> Lys <sup>554</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Tyr <sup>666</sup> Ser <sup>209</sup> Arg <sup>669</sup> Pro <sup>550</sup> Gly <sup>549</sup> Ser <sup>552</sup> Cys <sup>551</sup>
Kuguacin E Cluster 1	Arg <sup>358</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>547</sup> His <sup>740</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Trp <sup>659</sup> Asn <sup>710</sup> Arg <sup>669</sup> Ser <sup>209</sup>

Nama Ligan	Residu Asam Amino			
	Ikatan Hidrogen	Elektrostatik	Ikatan hidrofobik	Van der waals
Kuguacin E Cluster 2	Gln <sup>553</sup> His <sup>126</sup> Cys <sup>551</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>666</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Ser <sup>209</sup> Tyr <sup>585</sup> Gly <sup>549</sup> Ser <sup>552</sup> Lys <sup>554</sup>
Kuguacin F Cluster 1	Ser <sup>630</sup> Gln <sup>553</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Tyr <sup>585</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> His <sup>740</sup> Ser <sup>552</sup> Cys <sup>551</sup>
Kuguacin F Cluster 2	Arg <sup>125</sup> Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup> His <sup>126</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>631</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>656</sup>	Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Ser <sup>209</sup> His <sup>740</sup>
Kuguacin G Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Gln <sup>553</sup> His <sup>740</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>585</sup> Tyr <sup>666</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>662</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>659</sup> Ser <sup>552</sup> Cys <sup>551</sup>
Kuguacin G Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup> Arg <sup>125</sup> His <sup>126</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup>	Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>631</sup> Val <sup>656</sup> Ser <sup>209</sup> Trp <sup>659</sup> His <sup>740</sup> Val <sup>711</sup>
Kuguacin H Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Arg <sup>358</sup> Ser <sup>209</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup>			Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Ser <sup>630</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup> His <sup>126</sup> Trp <sup>659</sup>
Kuguacin H Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> His <sup>740</sup> Gln <sup>553</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>662</sup> Trp <sup>659</sup> Tyr <sup>585</sup> Cys <sup>551</sup> Ser <sup>552</sup>
Kuguacin I Cluster 1	Asn <sup>710</sup> Ser <sup>630</sup> Gln <sup>553</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> His <sup>740</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Tyr <sup>585</sup> Cys <sup>551</sup> Ser <sup>552</sup>
Kuguacin I Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Glu <sup>205</sup> His <sup>126</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>631</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>206</sup> Ser <sup>630</sup> Ser <sup>209</sup> His <sup>740</sup> Arg <sup>669</sup>
Kuguacin J Cluster 1	Arg <sup>358</sup> Ser <sup>209</sup> Phe <sup>357</sup>		Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>631</sup> Trp <sup>659</sup> His <sup>126</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup> Tyr <sup>662</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup> Arg <sup>669</sup>
Kuguacin J Cluster 2			Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>662</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Ser <sup>630</sup> Tyr <sup>585</sup> Pro <sup>550</sup> Cys <sup>551</sup> Ser <sup>552</sup> Gln <sup>553</sup>
Kuguacin K Cluster 1	Arg <sup>125</sup> Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup> Gln <sup>553</sup> His <sup>740</sup>		Phe <sup>357</sup>	Glu <sup>205</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>631</sup> Tyr <sup>662</sup> Ser <sup>552</sup> Cys <sup>551</sup> Tyr <sup>585</sup>
Kuguacin K Cluster 2	Phe <sup>357</sup> Glu <sup>206</sup> Arg <sup>358</sup> Arg <sup>669</sup> Gln <sup>553</sup>			Glu <sup>205</sup> Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>666</sup> Ser <sup>209</sup> Val <sup>207</sup> Ser <sup>552</sup> Cys <sup>551</sup> Tyr <sup>585</sup>
Kuguacin L Cluster 1	Phe <sup>357</sup> Ser <sup>552</sup>			Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>666</sup> Ser <sup>209</sup> Val <sup>207</sup> Arg <sup>358</sup> Arg <sup>669</sup> Cys <sup>551</sup> Gln <sup>553</sup> Tyr <sup>585</sup>
Kuguacin L Cluster 2	Tyr <sup>631</sup>		Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Ser <sup>630</sup> Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>209</sup> His <sup>126</sup>
Kuguacin M Cluster 1	Ser <sup>630</sup> Ser <sup>209</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>631</sup> Tyr <sup>547</sup> His <sup>740</sup>
Kuguacin N Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>209</sup> Glu <sup>205</sup> Phe <sup>357</sup>		Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Trp <sup>659</sup> His <sup>126</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup>
Kuguacin N Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>631</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Tyr <sup>585</sup> Ser <sup>552</sup> Cys <sup>551</sup> Gln <sup>553</sup>

Nama Ligan	Residu Asam Amino			
	Ikatan Hidrogen	Elektrostatik	Ikatan hidrofobik	Van der waals
Kuguacin O Cluster 1	Arg <sup>358</sup> Ser <sup>209</sup> Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Glu <sup>205</sup>		Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>206</sup> Tyr <sup>631</sup> His <sup>126</sup>
Kuguacin O Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>631</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup> Tyr <sup>662</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Gln <sup>553</sup> Ser <sup>552</sup> Cys <sup>551</sup> Tyr <sup>585</sup> His <sup>740</sup>
Kuguacin P Cluster 1	Arg <sup>358</sup>		Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> His <sup>740</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Ser <sup>630</sup> Tyr <sup>631</sup> Tyr <sup>547</sup> Phe <sup>357</sup> Val <sup>656</sup> Trp <sup>659</sup> His <sup>126</sup> Ser <sup>209</sup>
Kuguacin P Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup>		Phe <sup>357</sup> His <sup>740</sup> Tyr <sup>666</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>662</sup> Cys <sup>551</sup> Tyr <sup>585</sup> Ser <sup>552</sup> Trp <sup>659</sup>
Kuguacin Q Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>209</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> His <sup>126</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup> Arg <sup>669</sup> Trp <sup>659</sup>
Kuguacin Q Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> His <sup>740</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Ser <sup>630</sup> Tyr <sup>662</sup> Ser <sup>209</sup> Tyr <sup>585</sup> Cys <sup>551</sup> Ser <sup>552</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>659</sup> Arg <sup>669</sup>
Kuguacin R Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Ser <sup>630</sup> Tyr <sup>662</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>659</sup> Tyr <sup>585</sup> Cys <sup>551</sup> Ser <sup>552</sup> Gln <sup>553</sup>
Kuguacin R Cluster 2	Gln <sup>553</sup> Cys <sup>551</sup> Pro <sup>550</sup> Arg <sup>358</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>666</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Ser <sup>209</sup> Tyr <sup>585</sup> Ser <sup>552</sup> Arg <sup>669</sup> Val <sup>207</sup>
Kuguacin S Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Gln <sup>553</sup>		Phe <sup>357</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Trp <sup>659</sup> Tyr <sup>585</sup> Cys <sup>551</sup> Ser <sup>552</sup> Pro <sup>550</sup>
Kuguacin S Cluster 2	Arg <sup>358</sup> Ser <sup>209</sup> Glu <sup>205</sup> Tyr <sup>662</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Ser <sup>630</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Val <sup>711</sup> His <sup>126</sup> Arg <sup>669</sup> Trp <sup>659</sup>

### Lampiran 7 Rumus Energi Interaksi

$$E_{\text{interaksi R-L}} = E_{\text{R-L}} - (E_{\text{Reseptor}} + E_{\text{Ligan}})$$

### Lampiran 8 Data hasil uji sifat fisikokimia pada senyawa uji golongan Kuguacin dengan para meter ADME

Molukel	Parameter BM (g/mol)	Log P	HBD	HBA	Rotasi
Vildagliptin	303,40	0,97	2	4	4
Kuguacin A	470,68	3,97	2	4	5
Kuguacin B	456,70	4,91	2	3	4
Kuguacin C	414,62	4,33	1	3	3
Kuguacin D	428,60	3,39	1	4	4
Kuguacin E	430,62	3,57	1	4	3
Kuguacin F	482,65	3,06	0	5	5
Kuguacin G	500,67	2,33	1	6	6
Kuguacin H	484,67	3,06	1	5	6
Kuguacin I	498,69	3,74	0	5	5

Molukel	Parameter BM (g/mol)	Log P	HBD	HBA	Rotasi
Kuguacin J	454,68	4,82	2	3	5
Kuguacin K	430,53	2,15	1	6	3
Kuguacin L	400,55	3,88	1	4	2
Kuguacin M	356,46	3,16	0	4	0
Kuguacin N	470,68	3,97	2	4	5
Kuguacin O	466,65	3,80	0	4	5
Kuguacin P	428,60	3,48	0	4	3
Kuguacin Q	472,66	3,45	0	5	5
Kuguacin R	472,70	4,57	3	4	4
Kuguacin S	468,67	3,89	1	4	5

### Lampiran 9 Data hasil interaksi residu asam amino setelah dioptimasi

Nama Ligan	Residu Asam Amino			
	Ikatan Hidrogen	Elektrostatik	Ikatan hidrofobik	Van der waals
Vildagliptin <i>Redocking</i> Berger dkk, (2017)	Arg <sup>125</sup> Tyr <sup>547</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>631</sup>		Ser <sup>630</sup> Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Val <sup>656</sup>	-
Vildagliptin (redocking)	Tyr <sup>547</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>662</sup>	Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup>	Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	-
Kuguacin A Cluster 1	Tyr <sup>585</sup> Gln <sup>553</sup> Ser <sup>552</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>547</sup> Lys <sup>554</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Tyr <sup>666</sup> Gly <sup>549</sup> Pro <sup>550</sup> His <sup>126</sup> Phe <sup>208</sup> Ser <sup>209</sup> Arg <sup>358</sup> Val <sup>207</sup> Arg <sup>669</sup> Cys <sup>551</sup>
Kuguacin A Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup>		Phe <sup>357</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>631</sup> Tyr <sup>666</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>659</sup> His <sup>740</sup> Tyr <sup>585</sup> Gln <sup>553</sup> Cys <sup>551</sup> Ser <sup>552</sup>
Kuguacin B Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup>		Phe <sup>357</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>631</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>659</sup> Tyr <sup>585</sup> Cys <sup>551</sup> Ser <sup>552</sup> Gln <sup>553</sup> His <sup>740</sup>
Kuguacin B Cluster 2	Ser <sup>209</sup> Tyr <sup>662</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>547</sup> His <sup>740</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Val <sup>711</sup> His <sup>126</sup> Arg <sup>669</sup> Val <sup>207</sup> Trp <sup>629</sup> Trp <sup>659</sup>
Kuguacin C Cluster 1	Arg <sup>125</sup> His <sup>126</sup> Ser <sup>209</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>547</sup>	Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Arg <sup>669</sup> Val <sup>207</sup> His <sup>740</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>659</sup>
Kuguacin C Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup> Tyr <sup>631</sup>		Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Phe <sup>357</sup> Ser <sup>209</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>659</sup> His <sup>126</sup>
Kuguacin D Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Glu <sup>205</sup> Ser <sup>209</sup>		Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Phe <sup>357</sup> Val <sup>711</sup> Pro <sup>550</sup> His <sup>740</sup> Trp <sup>659</sup> Arg <sup>669</sup> His <sup>126</sup>



Nama Ligan	Residu Asam Amino			
	Ikatan Hidrogen	Elektrostatik	Ikatan hidrofobik	Van der waals
Kuguacin D Cluster 2	Arg <sup>669</sup> Tyr <sup>585</sup> Gln <sup>553</sup> Ser <sup>552</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>547</sup> Lys <sup>554</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Tyr <sup>666</sup> Ser <sup>209</sup> His <sup>126</sup> Pro <sup>550</sup> Gly <sup>549</sup> Cys <sup>551</sup>
Kuguacin E Cluster 1	Ser <sup>209</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> His <sup>740</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>631</sup> Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup> His <sup>126</sup> Arg <sup>669</sup> Tyr <sup>634</sup> Trp <sup>659</sup>
Kuguacin E Cluster 2	Gln <sup>553</sup> Ser <sup>209</sup> His <sup>126</sup> Arg <sup>125</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>547</sup> Lys <sup>554</sup>	Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Gly <sup>549</sup> Arg <sup>669</sup> Tyr <sup>585</sup> Cys <sup>551</sup> Ser <sup>552</sup>
Kuguacin F Cluster 1	Asn <sup>710</sup> Ser <sup>630</sup> Gln <sup>553</sup> Ser <sup>552</sup> His <sup>740</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Tyr <sup>585</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Cys <sup>551</sup> Lys <sup>554</sup> Trp <sup>659</sup>
Kuguacin F Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup> His <sup>126</sup> Ser <sup>209</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>631</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>659</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>634</sup> His <sup>740</sup>
Kuguacin G Cluster 1	Ser <sup>630</sup> Gln <sup>553</sup> His <sup>740</sup> Ser <sup>552</sup>		Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>585</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>631</sup> Phe <sup>357</sup> Val <sup>711</sup> Lys <sup>554</sup> Trp <sup>659</sup> Cys <sup>551</sup>
Kuguacin G Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup> His <sup>126</sup> Ser <sup>209</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>631</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>634</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>711</sup> Ala <sup>654</sup> His <sup>740</sup>
Kuguacin H Cluster 1	Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Ser <sup>209</sup> Tyr <sup>662</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> His <sup>126</sup> His <sup>740</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>659</sup>
Kuguacin H Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup> Tyr <sup>631</sup> Gln <sup>553</sup>		Phe <sup>357</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>662</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>666</sup> His <sup>740</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>711</sup> Tyr <sup>585</sup> Cys <sup>551</sup> Ser <sup>552</sup> Pro <sup>550</sup>
Kuguacin I Cluster 1	Asn <sup>710</sup> Ser <sup>630</sup> Gln <sup>553</sup> His <sup>740</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Tyr <sup>585</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup> Cys <sup>551</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Pro <sup>550</sup> Ser <sup>552</sup> Lys <sup>554</sup> Trp <sup>659</sup>
Kuguacin I Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup> Tyr <sup>631</sup> His <sup>126</sup>		Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Phe <sup>357</sup> Ser <sup>209</sup> Arg <sup>669</sup> His <sup>740</sup> Asp <sup>663</sup> Arg <sup>358</sup>
Kuguacin J Cluster 1	Ser <sup>209</sup> Glu <sup>205</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>631</sup> His <sup>126</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Ser <sup>630</sup> Tyr <sup>547</sup> Arg <sup>669</sup> Tyr <sup>634</sup>
Kuguacin J Cluster 2			Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Ser <sup>630</sup> His <sup>740</sup> Trp <sup>659</sup> His <sup>126</sup> Gln <sup>553</sup> Ser <sup>552</sup> Tyr <sup>585</sup> Cys <sup>551</sup> Pro <sup>550</sup>
Kuguacin K Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup> Gln <sup>553</sup>	Arg <sup>125</sup> His <sup>740</sup>	Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>585</sup>	Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>631</sup> Cys <sup>551</sup> Ser <sup>552</sup> Pro <sup>550</sup>
Kuguacin K Cluster 2	Gln <sup>553</sup> Ser <sup>552</sup>	Arg <sup>669</sup>	Phe <sup>357</sup>	Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>666</sup> Ser <sup>209</sup> Cys <sup>551</sup> Tyr <sup>585</sup> Arg <sup>358</sup> His <sup>126</sup> Val <sup>207</sup>
Kuguacin L Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>552</sup>		Phe <sup>357</sup>	Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Tyr <sup>666</sup> His <sup>126</sup> Arg <sup>669</sup> Val <sup>207</sup> Arg <sup>358</sup> Ser <sup>209</sup> Tyr <sup>585</sup> Gln <sup>553</sup> Gly <sup>549</sup> Cys <sup>551</sup> Pro <sup>550</sup>

Nama Ligan	Residu Asam Amino			
	Ikatan Hidrogen	Elektrostatik	Ikatan hidrofobik	Van der waals
Kuguacin L Cluster 2	Arg <sup>125</sup> Tyr <sup>666</sup>		Tyr <sup>662</sup> Val <sup>711</sup>	Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup> Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>631</sup> Val <sup>656</sup> Ser <sup>209</sup> His <sup>126</sup> Trp <sup>659</sup> His <sup>740</sup>
Kuguacin M Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup> Tyr <sup>666</sup> Ser <sup>209</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>662</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>631</sup> Val <sup>711</sup> His <sup>740</sup> His <sup>126</sup> Arg <sup>669</sup>
Kuguacin N Cluster 1	Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Phe <sup>357</sup>		Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>631</sup> His <sup>126</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>656</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>547</sup> Arg <sup>669</sup> Ser <sup>209</sup> His <sup>740</sup>
Kuguacin N Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Trp <sup>659</sup> His <sup>740</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Ser <sup>552</sup> Cys <sup>551</sup> Tyr <sup>585</sup> Gln <sup>553</sup>
Kuguacin O Cluster 1	Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>547</sup> His <sup>740</sup> His <sup>126</sup> Ser <sup>209</sup>
Kuguacin O Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Trp <sup>659</sup> His <sup>740</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Gln <sup>553</sup> Ser <sup>552</sup> Cys <sup>551</sup> Tyr <sup>585</sup>
Kuguacin P Cluster 1			Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> His <sup>740</sup> Val <sup>711</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>631</sup> Phe <sup>357</sup> Ser <sup>630</sup> Tyr <sup>547</sup> His <sup>126</sup> Ser <sup>209</sup> Arg <sup>669</sup> Trp <sup>659</sup>
Kuguacin P Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> His <sup>740</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>662</sup> Val <sup>656</sup> Cys <sup>551</sup> Tyr <sup>585</sup> Ser <sup>552</sup> Gln <sup>553</sup> Trp <sup>659</sup> Val <sup>711</sup>
Kuguacin Q Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Ser <sup>209</sup> Glu <sup>205</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> His <sup>126</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>659</sup> Arg <sup>358</sup> Arg <sup>669</sup> Val <sup>207</sup>
Kuguacin Q Cluster 2	Tyr <sup>547</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Tyr <sup>585</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> His <sup>126</sup> His <sup>740</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>662</sup> Val <sup>656</sup> Ser <sup>209</sup> Ser <sup>552</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>659</sup>
Kuguacin R Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Ser <sup>630</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> His <sup>740</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>662</sup> Tyr <sup>631</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>659</sup> Cys <sup>551</sup> Tyr <sup>585</sup> Ser <sup>552</sup> Gln <sup>553</sup>
Kuguacin R Cluster 2	CYS <sup>551</sup> Tyr <sup>585</sup> Ser <sup>552</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>547</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Tyr <sup>662</sup> Ser <sup>630</sup> Ser <sup>209</sup> His <sup>126</sup> Pro <sup>550</sup> Gln <sup>553</sup> Arg <sup>669</sup> Arg <sup>358</sup> Val <sup>207</sup>
Kuguacin S Cluster 1	Tyr <sup>547</sup> Gln <sup>553</sup> Ser <sup>552</sup>		Phe <sup>357</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>205</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Tyr <sup>666</sup> Tyr <sup>662</sup> Val <sup>711</sup> Trp <sup>201</sup> His <sup>740</sup> His <sup>126</sup> Tyr <sup>585</sup> Cys <sup>551</sup> Pro <sup>550</sup> Trp <sup>650</sup>
Kuguacin S Cluster 2	Ser <sup>209</sup> Glu <sup>205</sup> Tyr <sup>662</sup>		Phe <sup>357</sup> Tyr <sup>666</sup>	Arg <sup>125</sup> Glu <sup>206</sup> Asn <sup>710</sup> Val <sup>656</sup> Tyr <sup>631</sup> Ser <sup>630</sup> Tyr <sup>547</sup> Val <sup>711</sup> His <sup>126</sup> Trp <sup>659</sup> Tyr <sup>634</sup>

Lampiran 10 Data hasil senyawa uji aktivitas antidiabetes tipe-2 golongan kuguacin di PASSOnline

Molukel	Pa	Pi
Vildagliptin	0,951	0,003
Kuguacin A	0,225	0,136
Kuguacin B	0,233	0,128
Kuguacin C	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin D	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin E	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin F	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin G	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin H	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin I	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin J	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin K	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin L	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin M	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin N	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin O	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin P	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin Q	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin R	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia
Kuguacin S	Data tidak tersedia	Data tidak tersedia