

**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL (*MOLECULAR DOCKING*) SENYAWA BUAH PARE
(*Momordica charantia* L.) GOLONGAN FLAVONOID SEBAGAI ANTIDIABETES PADA
RESEPTOR PPAR γ DENGAN SITUS PENGIKATAN ROSIGLITAZONE**

SKRIPSI

**Oleh:
ATTHOHIROH UMMUL MUKMININ
NIM 200603110110**



**PROGRAM STUDI KIMIA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2024**

**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL (*MOLECULAR DOCKING*) SENYAWA BUAH PARE
(*Momordica charantia* L.) GOLONGAN FLAVONOID SEBAGAI ANTI DIABETES PADA
RESEPTOR PPAR γ DENGAN SITUS PENGIKATAN ROSIGLITAZONE**

SKRIPSI

**Oleh:
ATTHOHIROH UMMUL MUKMININ
NIM 200603110110**

**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
2024**

LEMBAR PERSETUJUAN

**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL (*MOLECULAR DOCKING*) SENYAWA BUAH PARE
(*Momordica charantia* L.) GOLONGAN FLAVONOID SEBAGAI ANTI DIABETES PADA
RESEPTOR PPAR γ DENGAN SITUS PENGIKATAN ROSIGLITAZONE**

SKRIPSI

Oleh:
ATTHOHIROH UMMUL MUKMININ
NIM 200603110110

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
Tanggal 5 Desember 2024

Pembimbing I



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

Pembimbing II



Dr. M. Mukhlis Fahrudin, M.S.I
NIDT. 20140201409

Mengetahui,
Ketua Program Studi Kimia



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

**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL (MOLECULAR DOCKING) SENYAWA BUAH PARE
(*Momordica charantia* L.) GOLONGAN FLAVONOID SEBAGAI ANTI DIABETES PADA
RESEPTOR PPAR γ DENGAN SITUS PENGIKATAN ROSIGLITAZONE**

SKRIPSI

Oleh:
ATTHOHIROH UMMUL MUKMININ
NIM 200603110110

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
Dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal 5 Desember 2024

Ketua Penguji : Dr. Suci Amalia, M.Sc
NIP. 19821104 200901 2 007

(.....)

Anggota Penguji I : Lilik Miftahul Khoiroh, M.Si
NIP. 19831226 201903 2 008

(.....)

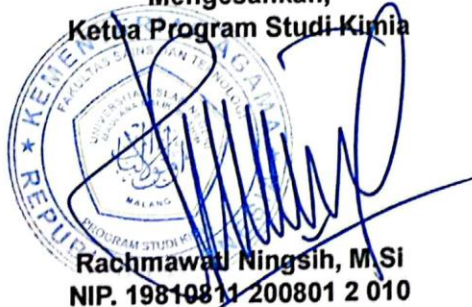
Anggota Penguji II : Himmatul Barroroh, M.Si
NIP. 19750730 200312 2 001

(.....)

Anggota Penguji III : Dr. M. Mukhlis Fahrudin. M.S.I
NIDT. 20140201409

(.....)

Mengesahkan,
Ketua Program Studi Kimia


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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertandatangan dibawah ini:

Nama : Atthohiroh Ummul Mukminin
NIM : 200603110110
Jurusan : Kimia
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Penelitian : Studi Penambatan Molekul (*Molecular Docking*) Senyawa Buah Pare (*Momordica Charantia* L.) Golongan Flavonoid Sebagai Antidiabetes Pada Reseptor PPAR γ Dengan Situs Pengikatan Rosiglitazone

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan, atau pemikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 5 Desember 2024

Yang membuat pernyataan



Atthohiroh Ummul Mukminin
NIM. 200603110110

HALAMAN PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirabbil' alamin dengan mengucapkan syukur kepada Allah SWT. saya persembahkan skripsi ini kepada:

Aba dan ummi tercinta, terbaik, tersayang dan terhebat

Karya ini kupersembahkan untuk sepasang malaikatku yang setiap sujud panjangnya selalu berdo'a untuk kebaikan dan kelacaranku. Orang tua yang selalu senantiasa mendengarkan keluh kesahku dengan penuh kesabaran. Mungkin lidahku terlalu kelu untuk mengucapkan terima kasih, tapi akan ku buktikan rasa terima kasihku dengan kesuksesanku suatu saat nanti, aamiin.

Kakak tersayang, tercinta dan terhebat

Karya ini kupersembahkan untuk kakakku yang selalu siap mendengarkan keluh kesahku dengan penuh kesabaran. Selalu memberikan dukungan tiada henti di setiap keadaan, serta memberikan semangat yang luar biasa.

Sahabat adiwidiya yang terbaik

Karya ini kupersembahkan kepada kalian yang senantiasa memberikan bantuan, dukungan, semangat, dan saran-saran untuk terus berjuang dalam penulisan skripsi ini. Dapat memberikan motivasi dan direpotkan dengan pertanyaan-pertanyaan.

MOTTO

“Kehilangan keberanian adalah musibah. Kehilangan harapan merupakan kehilangan segalanya. Jika belum ada keberanian untuk memulai jangan sampai harapan itu hilang. Sebab dalam kamus, tidak ada rumus berhenti berjuang.”

KATA PENGANTAR

بسم الله الرحمن الرحيم

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakaruh

Puji syukur kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat, nikmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan laporan hasil penelitian dengan judul “Studi Penambatan Molekul (Molekular *Docking*) Senyawa Aktif Buah Pare (*Momordica Charantia L.*) Golongan Flavonoid Sebagai Antidiabetes Pada Reseptor PPAR γ dengan Situs Aktif Rosiglitazone”. Shalawat serta salam semoga tercurah limpahkan kepada Nabi Muhammad SAW, yang telah memberi petunjuk kepada kita dari jalan kegelapan menuju jalan kebenaran, yaitu agama islam. Penulis menyadari bahwa baik dalam perjalanan studi maupun penyusunan laporan ini, penulis memperoleh bantuan, dukungan, bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyapaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Zainuddin, MA selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Ibu Prof. Dr. Sri Harini, M.Si., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malang.
3. Ibu rachmawati ningsih, M.Si, selaku ketua program studi kimia Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Ibu Himmatul Baroroh, M.Si selaku dosen pembimbing utama yang telah membimbing, memotivasi, dan mengarahkan penulis.
5. Bapak Dr. M. Mukhlis Fahrudin, M.S.I selaku dosen pembimbing integrasi yang telah membimbing, memotivasi, dan mengarahkan penulis.
6. Ibu Susi Nurul Khalifah, M.Si selaku dosen wali yang telah memberikan *support* dan motivasi untuk selalu berkembang.
7. Seluruh dosen jurusan kimia Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang memberikan ilmu, pengetahuan, pengalaman, dan wawasannya sebagai pedoman dan bekal bagi penulis. Teriring do'a dan harapan semoga apa yang telah mereka berikan kepada penyusun mendapatkan balasan yang baik dari Allah SWT.
8. Kepada semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung telah ikut memberikan bantuan dan motivasi selama penyusunan skripsi ini.

Sebagai seorang manusia dengan keterbatasan ilmu pengetahuan yang dikuasai, penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih sangat jauh dari sempurna sehingga membutuhkan masukan dan kritikan yang bersifat membangun. Oleh karena itu, penulis menerima kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini. Akhir kata penulis berharap semoga

xiv

laporan hasil penelitian ini dapat bermanfaat khususnya bagi penulis sendiri maupun pembaca.

Terima kasih.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, 5 Desember 2024

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN	iii
LEMBAR PENGESAHAN	v
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	vii
HALAMAN PERSEMBAHAN	ix
MOTTO.....	xi
KATA PENGANTAR	xiii
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvii
DAFTAR GAMBAR	xix
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
DAFTAR ISTILAH-ISTILAH	xxiii
ABSTRAK	xxv
ABSTRACT	xxvii
مستخلص البحث.....	xxix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Batasan Masalah.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Diabetes Militus	5
2.2 Buah Pare (<i>Momordica charantia</i> L.)	5
2.3 Kajian Islam Tentang Tumbuhan (Buah Pare) Sebagai Obat	6
2.4 Flavonoid.....	7
2.5 Antidiabetik Rosiglitazone.....	9
2.6 <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i> – Gamma (PPAP γ)	11
2.7 Penambatan Molekul (<i>Molecular Docking</i>)	12
2.8 Molekular Mekanik (MM)	13
2.8.1 Anatomi Mekanika Molekular	13
2.9 RMSD	14
2.10 Aplikasi Komputasi	14
2.10.1 USCF Chimera.....	14
2.10.2 AutoDock	14
2.10.3 PyMOL.....	15
2.10.4 Discovery Studio Visualization	15
2.10.5 YASARA	15
2.10.6 PASSonline.....	16
2.10.7 AI Drug Lab	17
BAB III METODOLOGI.....	19
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	19
3.2 Alat dan Bahan	19
3.2.1 Alat.....	19
3.2.2 Bahan	19

3.3 Rancangan Penelitian	19
3.4 Tahapan Penelitian	20
3.5 Cara Kerja	20
3.5.1 Penyiapan Struktur Protein PPAR γ	20
3.5.2 Penyiapan Struktur Ligan	21
3.5.3 Validasi Metode <i>Molecular Docking (Redocking)</i>	21
3.5.4 Pembentukan File GLG (<i>Grid Log File</i>)	22
3.5.5 Pembentukan File DPF (<i>Docking Parameter File</i>)	22
3.5.6 Pembentukan File DLG (<i>Docking Log Grid</i>)	22
3.5.7 Optimasi Hasil Molekular <i>Docking</i>	22
3.5.8 Analisis dan Visualisasi Molekular <i>Docking</i> dan Optimasi	22
3.5.9 Prediksi Aktivitas Antidiabetes dengan PASSOnline	22
3.5.10 Prediksi Toksisitas Senyawa Uji dengan AI Drug Lab	23
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	25
4.1 Preparasi Struktur PPAR γ	25
4.2 Preparasi Struktur Ligan	26
4.3 Validasi Metode Docking (<i>Redocking</i>)	27
4.4 Penambatan Molekul (<i>Molecular Docking</i>) Senyawa Uji Flavonoid	31
4.5 Optimasi Molekul Hasil <i>Docking</i>	33
4.6 Analisis Interaksi, Energi dan Visualisasi Hasil <i>Docking</i> dan Optimasi	33
4.7 Hasil Prediksi Aktivitas Antidiabetes Menggunakan PASSOnline	37
4.8 Hasil Analisis <i>Docking</i> Teroptimasi dengan Pembandingan Data PASSOnline	38
4.9 Hasil Prediksi Sifat Farmakokinetika Menggunakan AI Drug Lab	39
4.10 Hasil Pembahasan Senyawa Flavonoid Buah Pare Dalam Perspektif Sains Islam ...	41
BAB V PENUTUP	45
5.1 Kesimpulan	45
5.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN	53

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kandungan Senyawa Flavonoid Buah Pare	8
Tabel 4.1 Ligan Natif dan Ligan Uji yang Ditambahkan pada Makromolekul	27
Tabel 4.2 Hasil Redocking ligan Natif Dengan Reseptor	28
Tabel 4.3 Data Perbandingan nilai Energi Binding dan Ikatan Hidrogen Rosiglitazone Natif dan Rosiglitazone Sebelum dan Sesudah Optimasi	29
Tabel 4.4 Data Ikatan Hidrogen Ligan Senyawa Uji Terpilih yang Memiliki Interaksi Mirip Dengan Ligan <i>Redocking</i>	34
Tabel 4.5 Energi Binding Hasil <i>Docking</i> dan Hasil Optimasi Senyawa Uji Flavonoid Terpilih	36
Tabel 4.6 Nilai Prediksi Sifat Farmakokinetika Menggunakan AI Drug Lab	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Momordica charantia	6
Gambar 2.2 Struktur Senyawa Flavonoid	8
Gambar 2.3 Struktur Golongan <i>thiazolidinediones</i>	10
Gambar 2.4 Struktur pengikat PPARgamma dengan Rosiglitazone (PDB.RSCB)	10
Gambar 2.5 Mekanisme Molekuler Thiazolidinediones.....	12
Gambar 2.6 Anatomi Mekanika Molekul	13
Gambar 2.7 Proses pengembangan dan penggunaan PASS	17
Gambar 4.1 Hasil Pengaturan Grid Box	26
Gambar 4.2 Visualisasi Interaksi Rosiglitazone <i>Redocking</i> Sebelum Optimasi.....	28
Gambar 4.3 Visualisasi Interaksi Rosiglitazone <i>Redocking</i> Sesudah Optimasi.....	29
Gambar 4.4 Visualisasi Interaksi Rosiglitazone <i>Redocking</i> Menggunakan Pymol (warna merah: residu polar yang membentuk interaksi ikatan hidrogen dengan Rosiglitazone, warna hijau: residu non polar yang membentuk interaksi selain ikatan hidrogen dengan Rosiglitazone, dan warna ungu: ligan Rosiglitazone <i>redocking</i>)	30
Gambar 4.5 Perbandingan Posisi Ligan Rosiglitazone natif (Hijau) dan Ligan Rosiglitazone Hasil <i>Redocking</i> (Merah).....	31
Gambar 4.6 Visualisasi Posisi dan Kesesuaian Ruang Ligan Uji pada Reseptor PPAR γ Hasil <i>Docking</i> (biru) dan Setelah Optimasi (hijau) dengan Perbandingan Posisi Rosiglitazone Natif (merah) dengan epigallocatekin (a), Isorhamnetin 3-O-glucoside (b), kaempferol-3-O-acetylglucoside (c), kaempferol-3-O-rutinoside (d), kaempferol-7-O-malonylglucoside (e), katekin (f), dan rutin (g).....	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Rancangan Penelitian	53
Lampiran 2. Diagram Alir	54
Lampiran 3. Struktur 2D dan Smiles Rosiglitazone dan Ligan Uji dari PubCehm	58
Lampiran 4. Data Residu PPAR γ yang Terdeteksi Berinteraksi dengan Ligan Uji pada Dsv Sebelum dan Sesudah Optimasi	64
Lampiran 5. Perbandingan Posisi Ligan Rosiglitazone natif dan Ligan Uji Senyawa Flavonoid Dengan Penyesuaian Pada Reseptor PPAR γ Sebelum dan Sesudah Optimasi	74
Lampiran 6. Nilai Pa (<i>Probable activity</i>) dan Pi (<i>Probable inactivity</i>) Uji PassOnline Senyawa Flavonoid Sebagai Aktivitas Antidiabetes	77
Lampiran 7. Data Lengkap Hasil Optimasi Yasara	78
Lampiran 8. Kesimpulan Hasil Antara Nilai PASSOnline, Ikatan Hidrogen, Energi Binding, dan Posisi Sebelum Optimasi dan Sesudah Optimasi Senyawa Uji Flavonoid	79
Lampiran 9. Data Residu Ikatan Hidrogen Ligan Uji Senyawa Flavonoid Pada PPAR γ Hasil Docking	80
Lampiran 10. Hasil Energi Binding Setelah <i>Docking</i> (Sebelum Optimasi) dan Setelah Optimasi Senyawa Uji Flavonoid	81

DAFTAR ISTILAH-ISTILAH

No.	Simbol / Singkatan	Keterangan
1.	ADT	AutodockTools
2.	AMBER	<i>Assisted Model Building With Energy Refinement</i>
3.	DLG	<i>Docking Log File</i>
4.	DPF	<i>Docking Parameter File</i>
5.	DSV	<i>Discovery Studio Visualizer</i>
6.	GLG	<i>Grid Log File</i>
7.	GPF	<i>Grid Parameter File</i>
8.	HA	<i>Hydrogen Acceptor</i>
9.	HD	<i>Hydrogen Donor</i>
10.	LGA	<i>Lamarckian Genetic Algorithm</i>
11.	Pa	<i>Probable Activity</i>
12.	Pi	<i>Probable Inactivity</i>
13.	PDB	<i>Protein Data Bank</i>
14.	RCSB	<i>The Research Collaboratory For Structural Bioinformatics</i>
15.	RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
16.	SAR	<i>Structure Activity Relationship</i>
17.	SMILES	<i>Simplified Molecular Input Line Entry System</i>
18.	TZD	<i>Thiazolidinediones</i>
19.	PPAR γ	<i>Peroxisome Proliferator Activated Receptor-Gamma</i>
20.	ADMET	<i>Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, dan Toxicity</i>
21.	BM	Berat Molekul
22.	PPBR	<i>Plasma Protein Binding Rate</i>
23.	NOVA	<i>Nonbonded Optimization for Van der Waals and electrostatic Accelerations</i>
24.	CMD	<i>Command Prompt</i>

ABSTRAK

Mukminin, Atthohiroh Ummul. 2024. **Studi Penambatan Molekul (*Molecular Docking*) Senyawa Buah Pare (*Momordica Charantia* L.) Golongan Flavonoid Sebagai Antidiabetes Pada Reseptor PPAP γ Dengan Situs Pengikatan Rosiglitazone.** Skripsi. Jurusan Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing I: Himmatul Baroroh, M.Si; Pembimbing II: Dr. M. Mukhlis Fahrudin, M.S.I.

Kata kunci: Diabetes, Flavonoid, *Momordica charantia* L., PPAP γ , Penambatan Molekul

Diabetes Melitus (DM) tipe 2 merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia atau kelebihan gula dalam darah yang terjadi karena pankreas tidak sensitif memproduksi hormon insulin. Buah pare (*Momordica charantia* L.) selama ini sudah digunakan secara tradisional untuk terapi DM tipe 2 dan menurunkan kadar glukosa darah. Salah satu reseptor yang berperan dalam pengobatan diabetes tipe 2 adalah *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* - Gamma (PPAP γ) yang bertanggungjawab terhadap sensitiasi insulin dalam jaringan adiposa. Salah satu golongan metabolit sekunder dalam buah pare adalah golongan senyawa flavonoid. Maka dalam penelitian ini, ingin diketahui kemungkinan 21 senyawa golongan flavonoid buah pare untuk bekerja pada reseptor PPAP γ sebagaimana Rosiglitazone sebagai obat standar DM tipe 2.

Interaksi antara senyawa-senyawa flavonoid dalam buah pare sebagai ligan dengan PPAP γ diamati menggunakan metode *docking* teroptimasi dengan *Genetic Algorithm* dan *Lamarckian* GA pada Autodock 4.2 dan YASARA, serta perbandingan dengan data prediksi aktivitas biologis antidiabet dari PASSOnline.

Hasil *docking* menunjukkan bahwa senyawa-senyawa flavonoid tersebut menunjukkan energi interaksi pada rentang antara -6.20 kkal/mol sampai -9.50 kkal/mol yang berada pada kisaran energi interaksi Rosiglitazone (8.51 kkal/mol) sehingga senyawa ini berpotensi sebagai penghambat protein target PPAP γ . Hasil *docking* teroptimasi menunjukkan bahwa dari 21 senyawa uji flavonoid yang berpotensi menghambat protein target PPAP γ hanya dua yaitu isorhamnetin 3-O-glucoside dan kaempferol-3-O-acetylglucoside dengan interaksi ikatan hidrogen asam amino Ser86 yang sama dengan Rosiglitazone. Hasil prediksi aktivitas biologis dengan PASSOnline menunjukkan semua senyawa flavonoid memiliki aktivitas antidiabetes dengan nilai $0.5 < Pa < 0.7$ kecuali senyawa genistein, hesperetin, isoflavonoid, dan kaempferol-7-O-malonylglucoside. Pada Senyawa uji terpilih isorhamnetin 3-O-glucoside dan kaempferol-3-O-acetylglucoside memiliki nilai Pa 0.597 dan 0,575 yang sesuai dengan parameter.

ABSTRACT

Mukminin, Atthohiroh Ummul. 2024. **Molecular Docking Study of Bitter Melon's Fruit Compound (*Momordica Charantia* L.) Flavonoids as Antidiabetics in PPAR γ Receptors with Rosiglitazone Binding Sites.** Thesis. Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, UIN Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisor I: Himmatul Baroroh, M.Si; Supervisor II: Dr. M. Mukhlis Fahrudin, M.S.I.

Keywords: Diabetes, Flavonoid, *Momordica charantia* L., PPAR γ , Molecular Docking

Type 2 Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by hyperglycemia, or excessive blood sugar, which occurs due to the pancreas's reduced sensitivity in producing insulin. Bitter melon (*Momordica charantia* L.) has long been used traditionally for type 2 DM therapy and to lower blood glucose levels. One receptor involved in type 2 diabetes treatment is the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ), which is responsible for insulin sensitization in adipose tissues. One class of secondary metabolites in bitter melon is flavonoid compounds. Therefore, this study aims to investigate the potential of 21 flavonoid compounds from bitter melon to act on the PPAR γ receptor similarly to Rosiglitazone, a standard drug for type 2 DM.

The interaction between flavonoid compounds in bitter melon as ligands and PPAR γ was observed using optimized docking methods with Genetic Algorithm and Lamarckian GA in AutoDock 4.2 and YASARA, along with a comparison to antidiabetic biological activity predictions from PASSOnline.

The docking results showed that the flavonoid compounds exhibited interaction energies ranging from -6.20 kcal/mol to -9.50 kcal/mol, within the interaction energy range of Rosiglitazone (-8.51 kcal/mol), indicating the potential of these compounds as PPAR γ target protein inhibitors. The optimized docking results revealed that out of the 21 flavonoid test compounds with potential to inhibit the PPAR γ target protein, only two—isorhamnetin 3-O-glucoside and kaempferol-3-O-acetylglucoside—formed hydrogen bond interactions with amino acid Ser86, similar to Rosiglitazone. The biological activity predictions from PASSOnline indicated that all flavonoid compounds possess antidiabetic activity with Pa values ranging from 0.5 to 0.7, except for genistein, hesperetin, isoflavonoid, and kaempferol-7-O-malonylglucoside. The selected test compounds, isorhamnetin 3-O-glucoside and kaempferol-3-O-acetylglucoside, showed Pa values of 0.597 and 0.575, respectively, meeting the specified parameters.

مستخلص البحث

مؤمنين، الطاهرة أو مول. 2024. دراسة حول الالتحام الجزيئي للبتيخ المر (مومورديكا شارانتيا. L) مركبات الفلافونويد كمضادات لمرض السكر في مستقبلات PPAP γ مع مواقع ربط روزيجليتازون. بحث جامعي. قسم الكيمياء، كلية العلوم والتكنولوجيا ، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرفة الأولى: همة البارارة، الماجستير؛ المشرف الثاني: الدكتور م. مخلص فخر الدين، الماجستير

الكلمة الرئيسية: مرض السكري، مومورديكا شارانتيا .L، مركبات الفلافونويد، PPAP γ ، الربط الجزيئي

داء السكري (DM) من النوع 2 هو مرض استقلابي يتميز بارتفاع السكر في الدم أو السكر الزائد في الدم الذي يحدث لأن البنكرياس غير حساس لإنتاج هرمون الأنسولين. تم استخدام البتيخ المر (مومورديكا شارانتيا. L) تقليديا لعلاج النوع DM 2 وخفض مستويات الجلوكوز في الدم. أحد المستقبلات التي تلعب دورا في علاج مرض السكري من النوع 2 هو مستقبلات البيروكسيسوم المنشطة - جاما (PPAP γ) المسؤولة عن حساسية الأنسولين في الأنسجة الدهنية. واحدة من مجموعات الأيض الثانوية في البتيخ المر هي مجموعة مركبات الفلافونويد. لذلك ، في هذه الدراسة ، من الممكن معرفة إمكانية وجود 21 مركبا من مركبات الفلافونويد من فاكهة البتيخ المر للعمل على مستقبلات PPAP γ مثل روزيجليتازون كدواء قياسي للنوع DM.2 لوحظ التفاعل بين مركبات الفلافونويد في البتيخ المر كربيطة مع PPAP γ باستخدام طريقة التحام المحسنة مع الخوارزمية الجينية و لماركيان GA في أوتودوك 4،2 و YASARA ، وكذلك المقارنة مع بيانات التنبؤ بالنشاط البيولوجي المضاد لمرض السكر من باسولين.

أظهرت نتائج الالتحام أن مركبات الفلافونويد أظهرت طاقات تفاعل في المدى بين -6.20 كيلو كالوري/مول إلى -9.50 كيلو كالوري /مول والتي كانت في نطاق طاقة تفاعل روزيجليتازون (8.51 كيلو كالوري/مول) بحيث كان لهذه المركبات القدرة على تثبيط البروتين المستهدف PPAP γ . أظهرت نتائج الالتحام المحسنة أنه من بين 21 مركبا لاختبار الفلافونويد لديها القدرة على تثبيط البروتين المستهدف PPAP γ ، اثنان فقط ، وهما إيسورهامنيتين -O-3 جلوكوزيد و كيمبفيرول -O-3- أسيتيل جلوكوزيد مع نفس تفاعل الرابطة الهيدروجينية للأحماض الأمينية Ser86 مع روزيجليتازون . أظهرت نتائج التنبؤ بالنشاط الحيوي باستخدام باسولين أن جميع مركبات الفلافونويد لها نشاط مضاد لمرض السكر بقيمة $0.5 < Pa < 0.7$ باستثناء الجينيستين والهيسبريتين والايسوفلافونويد و كيمبفيرول -O-7- مالونيل جلوكوزيد. في مركبات الاختبار المختارة ، يحتوي إيسورهامنيتين -O-3 جلوكوزيد و كيمبفيرول -O-3- أسيتيل جلوكوزيد على قيم Pa تبلغ 0.575 و 0.597 والتي تتوافق مع المعلومات.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Mellitus adalah kondisi kronis yang terjadi bila ada peningkatan kadar glukosa dalam darah karena tubuh tidak dapat menghasilkan insulin atau menggunakan insulin secara efektif. Saat ini penyakit Diabetes Melitus (DM) merupakan masalah kesehatan yang sering dikeluhkan oleh masyarakat di dunia karena pola kejadiannya mengalami peningkatan. DM tipe 2 adalah jenis DM yang paling umum, terhitung sekitar 90% dari semua kasus DM (Pangestika *et al.*, 2022).

Pengobatan DM dapat dilakukan secara medis dengan suntikan insulin dan obat antidiabetik oral. Salah satu obat oral yang umum digunakan adalah golongan sulfonilurea (S. Y. Lee *et al.*, 2012). Pengobatan secara medis ini membutuhkan biaya yang cukup tinggi dan memiliki efek samping yang serius bagi penggunaanya seperti hipoglikemia, toksisitas hati, peningkatan berat badan, *physconia* (pembesaran perut), dan asidosis laktat (Fikry, 2014). Oleh karena itu, permasalahan tersebut dapat diatasi dengan menggunakan obat-obat herbal dari tumbuhan yang memiliki lebih sedikit efek samping dan tidak membutuhkan biaya yang tinggi.

Salah satu obat oral menurunkan kadar glukosa darah yang diberikan pada pasien DM tipe 2 adalah rosiglitazone. Rosiglitazone adalah thiazolidinedione yang sangat ampuh dan memiliki afinitas pengikatan terhadap PPAR-gamma 30 kali lipat lebih tinggi daripada pioglitazone (Della-Morte *et al.*, 2014). Pioglitazone dan rosiglitazone mengurangi resistensi insulin dan meningkatkan kontrol glikemik pada pasien DM tipe 2. Namun, uji klinis langsung menunjukkan dampak pioglitazone yang relatif konsisten dan menguntungkan dibandingkan dengan rosiglitazone pada lipid serum, lipoprotein, dan apolipoprotein (Deeg & Tan, 2008). Pasien yang berusia lebih 65 tahun mulai menggunakan rosiglitazone memiliki tingkat kematian karena semua penyebab dan rawat inap karena gagal Jantung Kongestif yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang menggunakan pioglitazone (Winkelmayer *et al.*, 2008).

Dalam Islam, terdapat konsep bahwa setiap penyakit memiliki obatnya. Hal ini dikuatkan oleh beberapa ayat Al-Qur'an yang mengisyaratkan manfaat tumbuhan sebagai bagian dari keseimbangan alam yang Allah ciptakan untuk manusia.

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

Artinya: "Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkanku." (QS. Asy-Syu'ara [26]: 80).

Ayat ini menjelaskan bahwa Allah yang menyembuhkan manusia apabila ia sakit. Allah berkuasa menyembuhkan penyakit apa saja yang diderita oleh seseorang. Meskipun begitu,

manusia juga harus mencari tahu cara untuk memperoleh kesembuhan itu. Imam Jamaluddin al-Qasimi dalam tafsirnya menguraikan bahwa ayat ini menggambarkan tata susila seorang hamba Allah kepada Khaliknya. Sebab penyakit itu kadang-kadang akibat dari perbuatan manusia sendiri, umpamanya disebabkan oleh pelanggaran terhadap norma-norma kesehatan, atau pola hidup sehari-hari, maka serangan penyakit terhadap tubuh tidak dapat dielakkan. Sebaliknya yang berhak menyembuhkan penyakit adalah Allah semata. Bila orang sakit merasakan yang demikian waktu ia menderita sakit, maka ia akan menghayati benar nikmat-nikmat Allah setelah ia sembuh dari penyakit tersebut. Kenyataan memang membuktikan, kebanyakan manusia terserang penyakit disebabkan kurang memperhatikan norma-norma kesehatan yang berlaku.

Para ulama menjelaskan bahwa Al-Qur'an seringkali menyebutkan tumbuhan sebagai sumber manfaat, baik untuk kesehatan fisik maupun mental. Ayat ayat lainnya mengisyaratkan pentingnya memanfaatkan ciptaan Allah untuk keseimbangan hidup, termasuk obat-obatan alami seperti madu, zaitun, dan tumbuhan lain yang dikenal dalam pengobatan tradisional (<https://tafsirweb.com/7992-surat-yasin-ayat-36.html>). Allah menciptakan segala sesuatu dengan keseimbangan, termasuk dalam hal kesehatan. Alam, terutama tumbuhan, adalah sumber solusi untuk banyak penyakit. Ini menekankan pentingnya menjaga lingkungan agar tetap lestari, sehingga manusia dapat terus memanfaatkan manfaat besar dari keanekaragaman hayati yang diciptakan Allah.

Obat herbal telah digunakan masyarakat Indonesia sejak zaman dahulu. Salah satu obat herbal yang digunakan untuk menurunkan kadar glukosa darah adalah buah pare (*Momordica charantia* L.). Dikarenakan rasanya yang sangat pahit, sehingga banyak orang yang tidak menyukai pare, namun jauh dari sekarang dunia paria mulai semarak yaitu mengenai varietas-varietas baru yang lebih unggul dalam hal rasa dan kandungan zat, sehingga sayuran ini mampu merambah supermarket hingga saat ini (Bastari *et al.*, 2017). Pemanfaatan buah pare (*Momordica charantia* L.) pada umumnya digunakan dalam bentuk utuh atau segar, sehingga untuk meningkatkan kepraktisan dan kestabilannya maka dikembangkan menjadi bentuk sediaan yang stabil dan praktis yaitu sediaan tablet. Sediaan tablet mempunyai beberapa keuntungan, diantaranya adalah mudah untuk dikonsumsi, takarannya tepat, variabilitas sediaan yang rendah, memiliki keseragaman yang baik, dikemas secara baik, praktis transportasi dan penyimpanannya (stabilitasnya terjaga dalam sediaanannya) serta mudah ditelan, sehingga diharapkan masyarakat dapat tertarik untuk mengkonsumsi sediaan tablet ekstrak buah pare (*Momordica charantia* L.) (Fadhilah & Saryanti, 2019).

Buah pare mengandung saponin, flavonoid, steroid/triterpenoid, karbohidrat, momordisin, alkaloid, vitamin A, vitamin B, vitamin C dan kreatinin. Senyawa flavonoid diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang berkaitan dengan diabetes (Sasmita *et al.*, 2017). Flavonoid dipilih sebagai uji antidiabetes dalam buah pare karena senyawa ini telah

menunjukkan potensi dalam mengatur kadar gula darah dan meningkatkan sensitivitas insulin dalam beberapa penelitian. Meskipun buah pare mengandung berbagai senyawa lainnya, flavonoid memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang dapat bermanfaat dalam pengelolaan diabetes. Keputusan ini mungkin didasarkan pada hasil penelitian yang menunjukkan efek positif flavonoid pada regulasi gula darah dan respons insulin. Matsuda (2002) Mempelajari aksi penghambatan aldosa reduktase dari flavonoid dan hubungan struktur-aktivitas. Aldosa reduktase adalah enzim sentral dalam jalur poliol yang telah terbukti mengkatalisis reduksi glukosa menjadi sorbitol, yang telah dikaitkan dengan dampak diabetes.

Perancangan obat pada proses ini melibatkan metode *molecular docking*. Saat ini metode *molecular docking* digunakan dalam mendesain obat-obatan maupun antiviral dan digunakan sebagai tahap seleksi awal dari berbagai substrat sehingga didapat senyawa yang berpotensi sebagai obat baru. Percobaan dengan *docking* molekuler ini untuk melihat obat DM yang beredar mempunyai aktifitas dalam menghambat enzim aldosa reduktase. Kelebihan dari metode *molecular docking* yaitu penggunaannya bebas bahan kimia, menghemat waktu dan biaya penelitian, serta aman. Metode *molecular docking* juga dapat memprediksi lokasi, konformasi, orientasi dan interaksi suatu molekul pada binding site dari protein target. Hasil interaksi antara ligan dengan protein target melalui *molecular docking* dapat menghasilkan nilai afinitas dan model interaksi ligan terhadap protein target (Anjani & Linda, 2023).

Dalam penelitian M. Awaluddin Fikri (2014) menunjukkan bahwa hasil penambatan senyawa-senyawa flavonoid pada PPAR γ dengan konformasi terbaiknya menunjukkan nilai ΔG_{bind} diantara rentang -8,1 kkal/mol sampai -8,5 kkal/mol, dengan senyawa rutin yang memiliki nilai terbaik dengan rosiglitazone sebagai standart. pada penelitian Risma Apriyani (2023) juga menunjukkan bahwa hasil molekular docking dua senyawa flavonoid yang berpotensi menghambat protein target PPAR γ yaitu quercetin dengan nilai ΔG_{ikatan} -8,66 kkal/mol dan 3'-4'-5'-Tr'hydroksil flavonol dengan nilai ΔG_{ikatan} -8,49 kkal/mol.

Dalam penelitian ini dilakukan studi penambatan molekular antara reseptor PPAR γ dengan ligan flavonoid yang berdasarkan pada tetapan inhibisi dan interaksi ikatan antara protein dengan ligan. Penelitian ini dilakukan pada senyawa flavonoid dari tumbuhan buah pare (*Momordica charantia* L.) dengan reseptor PPAR γ dan rosiglitazone sebagai kontrol positif untuk mengetahui potensi senyawa flavonoid buah pare atau untuk menjadi kandidat obat antidiabetes.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana potensi obat rosiglitazone setelah hasil *redocking* sebagai antidiabetes pada reseptor PPAR γ ?

2. Bagaimana potensi senyawa flavonoid buah pare sebagai antidiabetes pada reseptor PPAR γ pada situs pengikatan rosiglitazone menggunakan pendekatan *docking* teroptimasi?
3. Bagaimana prediksi aktivitas antidiabetes menggunakan web PASSonline?
4. Bagaimana prediksi kesesuaian sifat farmakokinetik senyawa flavonoid dengan web AI Drug Lab?

1.3 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini sebagai berikut:

1. Untuk mengetahui potensi rosiglitazone hasil *redocking* sebagai antidiabetes pada reseptor PPAR γ .
2. Untuk mengetahui potensi senyawa flavonoid buah pare sebagai antidiabetes pada reseptor PPAR γ pada situs pengikatan rosiglitazone menggunakan pendekatan *docking* teroptimasi.
3. Untuk mengetahui aktivitas antidiabetes menggunakan web PASSonline.
4. untuk mengetahui prediksi kesesuaian sifat farmakokinetik senyawa flavonoid dengan web AI Drug Lab.

1.4 Batasan Masalah

Adapun batasan masalah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menggunakan protein PPAR γ dari protein data bank di *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB) dengan kode 5YCP.
2. Senyawa-senyawa buah pare (*Momordica charantia* L.) yang digunakan pada penelitian ini adalah 21 senyawa dari golongan flavonoid.
3. Predikdi aktivitas antidiabetes menggunakan web PASSonline dengan parameter nilai $p < p_i$.
4. Perangkat lunak yang digunakan untuk *molecular docking* yaitu USCF Chimera, Autodock 4.2, AutodockTools, Discovery Studio Visualization, Pymol, Open Babel, Yasara, dengan aplikasi data base Pubchem dan PDB RSCB.

1.5 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Memberikan informasi mengenai hasil penambatan molekul pada reseptor PPAR γ dengan ligan rosiglitazone dan senyawa buah pare (*Momordica charantia* L.).
2. Memberikan informasi dalam dunia kesehatan khususnya dalam bidang pengobatan diabetes terkait kesadaran alam dan target pengobatan yang lebih efektif dan aman.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Militus

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia atau kelebihan gula dalam darah yang terjadi karena pankreas tidak mampu memproduksi hormon insulin. Hormon ini merupakan hormon yang mengatur jumlah gula dalam darah (Diabetes, 2010). Gangguan sekresi insulin dapat menyebabkan komplikasi kronik mikrovaskular, makrovaskular, dan neuropatik (Schwinghammer *et al.*, 2009). Berdasarkan penyebabnya, Diabetes Melitus dibagi menjadi 4 klasifikasi utama, yaitu (Diabetes, 2010):

- a. Tipe I: *Insulin dependent diabetes mellitus* (IDDM). DM ini tergantung pada insulin. Diabetes tipe ini terjadi karena adanya destruksi sel beta pankreas. Organ pankreas kehilangan kemampuannya untuk menghasilkan insulin sehingga individu yang mengidap penyakit ini harus mendapat insulin pengganti.
- b. Tipe II: *Non insulin dependent mellitus* (NIDDM). DM ini tidak tergantung pada insulin. Pada penderita DM tipe ini mengalami resistensi insulin. Terjadinya resistensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi dalam darah) akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin terhadap glukosa darah sehingga sel beta pankreas mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa.
- c. Tipe III: Diabetes melitus tipe lain. DM ini terjadi karena etiologi lain, misalnya pada defek genetik fungsi sel beta pankreas, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, penyakit metabolik endokrin lain, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun dan kelainan genetik.
- d. Tipe IV: *Gestational diabetes mellitus* (GDM). DM ini terjadi selama masa kehamilan. Penderita DM gestasional memiliki risiko lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5-10 tahun setelah melahirkan.

2.2 Buah Pare (*Momordica charantia* L.)

Kandungan nutrisi pare sudah sejak lama dipercaya sebagai tanaman herbal yang bermanfaat bagi kesehatan. Hal ini karena di dalam pare terkandung beragam nutrisi penting. Buah pare mampu mengobati batuk, radang tenggorakan, demam, malaria, kencing manis, disentri, diabetes, dan sariawan. buahnya mengandung karantin, hydroxytryptamine, vitamin A, B, C, dan E, saponin, flavonoid, alkaloid, dan polifenol, serta glikosida cucurbitacin (Tandi Herbie, 2015).

Momordica charantia merupakan tanaman obat yang banyak digunakan dalam berbagai system pengobatan tradisional untuk mengobati beberapa penyakit (Mishra *et al.*,

2020). Pare mengandung sejumlah besar senyawa bioaktif. Oleh karena itu, pare berpotensi diterapkan dalam mengembangkan molekul baru yang memiliki kepentingan pengobatan (Zhang *et al.*, 2023). Pare, merupakan buah obat tradisional yang populer di Negara tropis dan subtropics. Ini telah dikaitkan dengan efek terapeutik, beberapa diantaranya mungkin disebabkan oleh flavonoid (Tan *et al.*, 2014).



Gambar 2.1 *Momordica charantia*
 Sumber: Majority Journal 2018; 7(2):177-181

Klasifikasi Pare (*Momordica charantia* L.)

Kingdom : Plantae
 Sub Kingdom : Tracheobionita
 Divisi : Magnoliophyta
 Kelas : Magnoliopsida
 Sub Kelas : Dilleniidae
 Ordo : Violales
 Famili : Curcubitaceae
 Genus : Momordica
 Spesies : *Momordica charantia* L.
 (Situmorang & Hasibuan, 2023).

2.3 Kajian Islam Tentang Tumbuhan (Buah Pare) Sebagai Obat

Seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, maka pengobatan penyakit juga berkembang. Manusia berpikir untuk mencari alternatif bahan alam yang dapat berpotensi sebagai obat anti diabetes. Sebagaimana hadits shohih yang diriwayatkan oleh Imam Muslim dari Jabir bin Abdillah, dia berkata bahwa Nabi Muhammad Sallallahu 'Alaihi Wasallam bersabda:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أَصَابَ الدَّوَاءُ الدَّاءَ، بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّوَجَلَّ

Artinya: "Setiap penyakit pasti memiliki obat. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya maka dia akan sembuh dengan seizin Allah Azza wa Jalla." (HR. Muslim no. 5705).

Melalui hadits tersebut, Rasulullah Sallallahu 'Alaihi Wasallam ingin memberikan informasi kepada kita bahwa pada lafadz “لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ” yang artinya setiap penyakit pasti memiliki obat. Oleh sebab itu kita sebagai khalifah di bumi harus terus berusaha untuk mencari obat untuk penyakit diabetes militus. Pengobatan penyakit diabetes militus dapat dilakukan dengan menggunakan bahan alam yang memiliki beberapa senyawa sebagai anti diabetes.

Berbagai senyawa anti diabetes yang bermanfaat untuk mengobati penyakit diabetes militus terkandung dalam berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang Allah ciptakan di bumi ini. Allah Subhanahu wa Ta'ala berfirman bahwa Allah telah menumbuhkan berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik, seperti dalam QS. Asy-Syu'ara ayat 7 yang berbunyi:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya: “Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, betapa banyak Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam pasangan (tumbuh-tumbuhan) yang baik” (QS. Asy'ara [26]: 7).

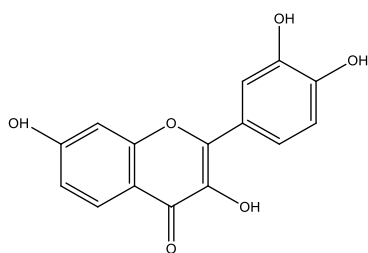
Pada surat di atas, menurut tafsir Al Qurthubi ada tiga kata yang ditekankan yaitu kata “يَرَوْا” yang artinya memperhatikan, kata “زَوْجٍ” artinya tumbuh-tumbuhan dan kata “كَرِيمٍ” artinya baik dan mulia. Dalam ayat tersebut kita sebagai manusia diperintahkan untuk memperhatikan tumbuh-tumbuhan yang baik dan mulia yang telah Allah tumbuhkan di bumi ini. Tumbuh-tumbuhan yang baik dapat diartikan tumbuhan yang memiliki berbagai manfaat di dalamnya.

Allah SWT telah menumbuhkan berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik dan mulia, salah satunya adalah tanaman pare (*Momordica charantia*). Tanaman pare merupakan tanaman yang mudah didapatkan karena tanaman ini tumbuh liar di daerah dataran rendah dan merupakan tanaman semak yang banyak tumbuh di tanah terlantar, tegalan, dibudidayakan atau ditanam di pekarangan dengan dirambatkan di pagar untuk diambil buahnya. Tanaman ini telah dimanfaatkan masyarakat sebagai obat tradisional untuk obat anti diabetes.

Kata "pasangan" yang berkaitan dengan tumbuh-tumbuhan juga dapat dihubungkan dengan konsep bahwa setiap penyakit memiliki obatnya, banyak di antaranya berasal dari tumbuhan. Hal ini mencerminkan keseimbangan alam yang telah Allah tetapkan, di mana alam menyediakan solusi bagi berbagai masalah yang dihadapi makhluk hidup, termasuk manusia.

2.4 Flavonoid

Flavonoid adalah golongan senyawa polifenol yang diketahui memiliki sifat sebagai penangkap radikal bebas, penghambat enzim hidrolisis dan oksidatif, dan bekerja sebagai antiinflamasi. Senyawa flavonoid ada yang berupa aglikon saja dan ada pula yang berbentuk glikosida yaitu aglikon dan gula (Wahyusi *et al.*, 2022).



Gambar 2.2 Struktur Senyawa Flavonoid (ChemDraw, 2023)

Flavonoid merupakan turunan fenol yang dapat menyebabkan denaturasi dan koagulasi protein sel bakteri dimana senyawa flavonoid dalam merusak sel bakteri memanfaatkan perbedaan kepolaran antara lipid penyusun sel bakteri dengan gugus alkohol pada senyawa flavonoid, dilakukan dengan merusak dinding sel bakteri yang terdiri atas lipid dan asam amino akan bereaksi dengan gugus alkohol pada senyawa flavonoid sehingga dinding akan rusak dan segera mengalami penguraian yang di ikuti penetrasi fenol ke dalam sel bakteri dan menyebabkan koagulasi protein sehingga membran sel bakteri mengalami lisis (Pratiwi *et al.*, 2021). Pada tumbuhan, flavonoid sering muncul sebagai O-glikosida atau C-glikosida. O-glikosida memiliki substituen gula terikat-OH dari aglikon, biasanya pada posisi 3 atau 7, sedangkan C-glikosida memiliki kelompok gula terikat pada karbon aglikon biasanya pada posisi 6 atau 8 (Kumar & George, 2016).

Tabel 2.1 Kandungan Senyawa Flavonoid Buah Pare

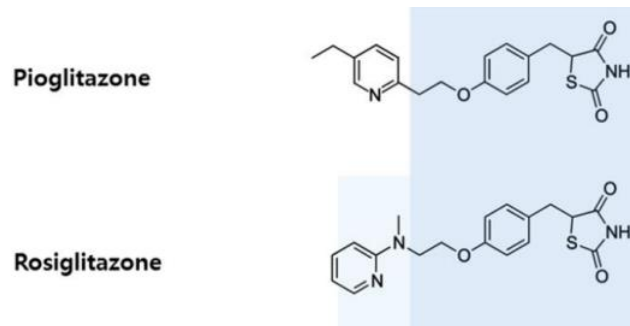
Sumber	Senyawa
Ota & Ulrih, (2017)	Kaempferol Flavonol
Tan <i>et al.</i> , (2014)	Quercetin Kaempferol Hesperetin Genistein Isorhamnetin Isoflavonoid Luteolin
Madala <i>et al.</i> , (2016)	Quercetin-3,7-O-diglucopyranoside Quercetin 3-O-sambubioside Quercetin 3-O-rutinoide Quercetin-3-O-arabinosiderhamnopyranoside Isorhamnetin-3-O-glucoside-7-O-arabinopyranoside Quercetin-3,7-dirhamnopyranoside Kaempferol-3-O-rutinoside Kaempferol-3-O-glucoside Kaempferol-7-O-malonylglucoside Kaempferol-3-O-malonylglucoside Isorhamnetin 3-O-glucoside Kaempferol-4-O-malonylglucoside Kaempferol-3-O-acerylglucoside
Choi <i>et al.</i> , (2012)	Rutin Quercetin Kaempferol Epigallocatekin Katekin Epicatechin Epigallocatekin galat

Flavonoid diketahui memiliki aktifitas antioksidan yang berkaitan dengan aktifitas antidiabetes (Jagtap & Bapat, 2010). Terkait mekanisme penyembuhan penyakit diabetes, flavonoid diduga berperan secara signifikan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan dan mampu meregenerasi sel-sel β pankreas yang rusak sehingga defisiensi insulin dapat diatasi. Flavonoid yang terkandung di dalam tumbuhan diduga juga dapat memperbaiki sensitifitas reseptor insulin. Sehingga adanya flavonoid memberikan efek yang menguntungkan pada keadaan DM (Abdelmoaty *et al.*, 2010)

Quercetin (QE) suatu flavonoid yang ditemukan di banyak tanaman, didistribusikan secara luas pada buah-buahan dan sayuran yang dapat dimakan. Stres oksidatif diyakini berperan dalam patogenesis diabetes melitus (DM). Salah satu flavonoid tersebut, QE (3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavone) mencegah cedera oksidan dan kematian sel melalui beberapa mekanisme, seperti pemulungan radikal oksigen yang melindungi terhadap peroksidasi lipid dan pengkkelat ion logam. Ketika QE diberikan secara oral, penyerapannya buruk dari saluran pencernaan dan tidak memiliki pengaruh yang besar pada organ (Abdelmoaty *et al.*, 2010) Pada penelitian Vessal *et al.* (2003) efek dari injeksi quercetin intraperitoneal pada tikus diabetes dan tikus normal yang diinduksi streptozocin diselidiki dan dibandingkan. Meskipun quercetin tidak berpengaruh pada kadar glukosa plasma hewan normal, quercetin secara signifikan dan bergantung pada dosis menurunkan kadar glukosa plasma tikus diabetes yang diinduksi streptozocin. Tes toleransi glukosa pada hewan penderita diabetes mendekati tes tikus normal, kolesterol plasma dan trigliseridanya berkurang secara signifikan, sementara aktivitas glukokinase hati mereka meningkat secara signifikan setelah pengobatan quercetin.

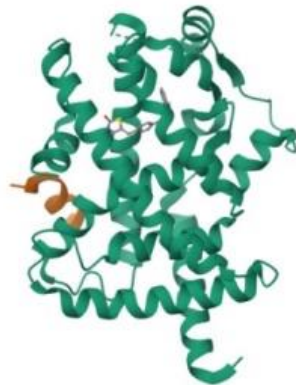
2.5 Antidiabetik Rosiglitazone

Rosiglitazone adalah obat yang disetujui FDA untuk pengobatan diabetes melitus tipe 2. Obat ini termasuk dalam keluarga obat thiazolidinediones (Della-Morte *et al.*, 2014). Ada dua thiazolidinediones yakni rosiglitazone dan pioglitazone yang saat ini disetujui oleh FDA sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan metformin atau sulfonilurea untuk menangani diabetes mellitus tipe 2 (Yau *et al.*, 2013). *Food and Drug Administration* (FDA) atau Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat adalah badan yang bertugas mengatur makanan, suplemen makanan, obat-obatan, produk biofarmasi, transfusi darah, peranti medis, peranti untuk terapi dengan radiasi, produk kedokteran hewan, dan kosmetik di Amerika Serikat. TZDs adalah pemeka insulin yang bekerja pada jalur metabolisme intraseluler untuk meningkatkan kerja insulin dan meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan kritis dan juga meningkatkan penyerapan glukosa yang bergantung pada insulin di otot dan lemak (Yamanouchi, 2010). TZD berfungsi dengan mengatur ekspresi gen melalui pengikatan pada reseptor-gamma yang diaktifkan proliferasi peroksisom (PPAR-gamma), pengatur transkripsi nuklir (Vieira *et al.*, 2019).



Gambar 2.3 Struktur Golongan *thiazolidinediones*
Sumber: Article Scientific Reports 2017; 7:16837

Rosiglitazone dapat menurunkan kadar glukosa dengan meningkatkan respon sel target terhadap insulin tanpa meningkatkan stimulasi dan pelepasan insulin dari sel beta pankreas. Obat ini bekerja dengan mengaktifkan gamma reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom nuklir (PPAR). Peran utama reseptor intraseluler ini tampaknya mengatur adipogenesis bersama dengan glukosa dan metabolisme. Rosiglitazone adalah thiazolidinedione yang sangat ampuh dan memiliki afinitas pengikatan terhadap PPAR-gamma 30 kali lipat lebih tinggi daripada pioglitazone (Della-Morte *et al.*, 2014).



Gambar 2.4 Struktur pengikat PPARgamma dengan Rosiglitazone (PDB.RSCB)

Rosiglitazone, seperti TZD lainnya, meningkatkan kerja insulin terutama melalui aktivasi nuklir peroxisome proliferasi-activated reseptor-gamma (PPAR-gamma). Reseptor gamma yang diaktifkan proliferasi peroksisom paling kuat diekspresikan di jaringan adiposa dan diekspresikan lemah di hati dan otot rangka, dan aktivasi PPAR-gamma di jaringan ini meningkatkan efek insulin (Day & Bailey, 2016). Mekanisme kerja utama rosiglitazone adalah sensitisasi jaringan terhadap insulin melalui aktivasi gamma reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom dan peningkatan ekspresi reseptor transporter-4 glukosa. Rosiglitazone diberikan secara oral, diserap hampir seluruhnya, dan 99,8% terikat pada protein plasma. Efek samping yang umum (terjadi pada $\geq 5,0\%$ pasien) termasuk infeksi saluran pernapasan atas, cedera, dan sakit kepala. Edema, penambahan berat badan, dan

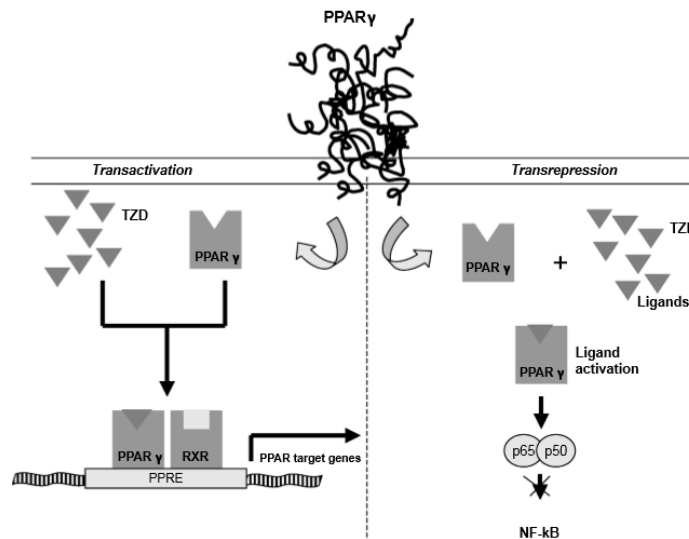
peningkatan konsentrasi kolesterol lipoprotein densitas rendah juga telah diamati. Dianjurkan agar rosiglitazone dihindari pada pasien dengan kadar alanine aminotransferase >2,5 kali normal (Malinowski & Bolesta, 2000).

2.6 Peroxisome Proliferator-Activated Receptor – Gamma (PPAR γ)

PPAR memiliki peran dalam mengontrol metabolisme lipid dan lipoprotein, homeostasis glukosa, serta diferensiasi sel (Tyagi *et al.*, 2011). Reseptor teraktivasi proliferasi peroksisom (PPAR) adalah pengatur penting metabolisme seluruh tubuh, tetapi juga memodulasi peradangan pada sel kekebalan, terutama makrofag (Lefere *et al.*, 2020). Ada tiga tipe PPAR, yaitu alfa (α), beta (β), gamma (γ), yang dikodekan pada berbagai jenis gen dan mempunyai jaringan distribusi yang berbeda-beda (Apriyani, 2015).

Peroxisomal proliferator receptor gamma (PPAR γ) merupakan kelas keluarga reseptor hormone inti yang terlibat dalam sensitisasi insulin (L. Wang *et al.*, 2014). PPAR γ berperan meningkatkan sensitivitas insulin dengan mengatur metabolisme lemak dan homeostasis glukosa serta ekspresi faktor liposekresi dengan mengatur kadar adipokin seperti adiponektin (Ahmadian *et al.*, 2013). PPAR γ mengontrol proliferasi sel di berbagai jaringan dan organ lain, termasuk usus besar, payudara, prostat, dan kandung kemih, dan disregulasi sinyal PPAR γ terkait dengan perkembangan tumor di organ-organ ini (Hernandez-Quiles *et al.*, 2021).

PPAR γ merupakan target obat golongan thiazolidinedione (TZD) yang banyak digunakan untuk pengobatan diabetes tipe 2 (M. A. Lee *et al.*, 2017). Mekanisme molekuler Thiazolidinediones pada gambar 2.5. Dalam transaktivasi, reseptor teraktivasi peroksisome-proliferator γ (PPAR γ) adalah reseptor nuklir yang bertindak sebagai faktor transkripsi setelah aktivasi. Thiazolidinediones dapat mengaktifkan PPAR γ . Pada pengikatan ligan, PPAR membentuk heterodimer dengan reseptor retinoid X (RXR) dan mengikat elemen respons proliferasi peroksisom spesifik (PPRE) pada sejumlah gen target utama yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat dan lipid. Dalam transespresi, PPAR dapat menekan transkripsi gen pada jalur lain, seperti faktor nuklir κ B (NF- κ B) (Chiarelli & Di Marzio, 2008).



Gambar 2.5 Mekanisme Molekuler Thiazolidinediones
 Sumber: *Vascular Health and Risk Management* 2008;4(2) 297–304

2.7 Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)

Di era modern ini, metode pengembangan obat-obatan sudah mulai masuk ke ranah ilmu komputasi, dalam memahami struktur biologi molekuler dan penemuan obat berdasarkan struktur. Salah satu metode yang digunakan adalah *Molecular Docking* (Setiawan, 2017). Dalam bidang permodelan molekul, *docking* adalah metode untuk memprediksi orientasi yang lebih diutamakan dari suatu molekul ketika terikat satu sama lain untuk membentuk kompleks yang stabil. Informasi tentang orientasi ini dapat digunakan untuk memprediksi kekuatan hubungan atau afinitas ikatan antara dua molekul yang digunakan misalnya fungsi penilaian. Hubungan antara molekul biologis yang relevan seperti protein, asam nukleat, karbohidrat, dan lipid memainkan peran sentral dalam transduksi sinyal. Selanjutnya, orientasi relatif dari dua pasangan yang berinteraksi dapat mempengaruhi jenis sinyal yang dihasilkan. Oleh karena itu *docking* berguna untuk memprediksi baik kekuatan dan jenis sinyal yang dihasilkan. *Docking* sering digunakan untuk memprediksi orientasi ikatan kandidat obat bermolekul kecil terhadap target proteinnya untuk memprediksi afinitas dan aktivitas molekul kecil. Maka *docking* memainkan peran penting dalam desain obat secara rasional (Bachwani Mukesh, 2011).

Tujuan dari Penambatan molekul adalah untuk mencapai konformasi yang optimal untuk kedua protein dan ligan serta orientasi relatif antara protein dan ligan sehingga energi bebas dari sistem secara keseluruhan diminimalkan. Penambatan molekul membantu dalam mempelajari obat/ligan atau interaksi reseptor/protein dengan mengidentifikasi situs aktif yang cocok pada protein, mendapatkan geometri terbaik dari ligan-kompleks reseptor, dan menghitung energi interaksi dari ligan yang berbeda untuk merancang ligan yang lebih efektif (Bachwani Mukesh, 2011). *Molecular docking* merupakan metode berbasis genetika yang

dapat digunakan untuk mencari pola interaksi yang paling tepat dan melibatkan antara dua molekul, yaitu reseptor dan ligan (Setiawan & Irawan, 2017).

2.8 Molekular Mekanik (MM)

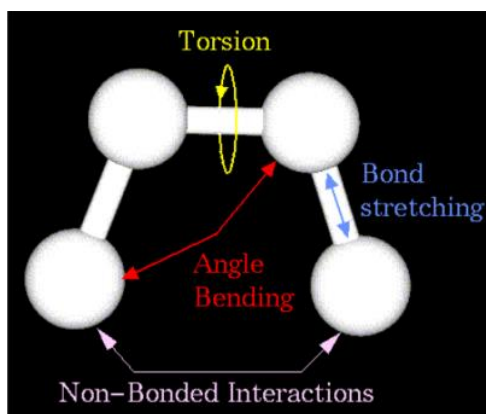
Mekanika molekul merupakan suatu metode empiris yang digunakan untuk menyatakan energi potensial dari molekul sebagai fungsi dari variabel geometri. Elektron tidak dipertimbangkan secara eksplisit dan fungsi energi potensial bergantung pada posisi inti. Model mekanika molekul dikembangkan untuk mendiskripsikan struktur dan sifat-sifat molekul sesederhana mungkin. Bidang aplikasi mekanika molekular meliputi (Setiawan, 2017):

1. Molekul yang tersusun oleh ribuan atom
2. Molekul organik, oligonukleotida, peptida dan sakarida
3. Molekul dalam lingkungan vakum atau berada dalam pelarut
4. Senyawa dalam keadaan dasar
5. Sifat-sifat termodinamika dan kinetika (melalui dinamika molekul)

2.8.1 Anatomi Mekanika Molekular

Di dalam model mekanika molekular (MM) atom-atom dipandang sebagai bola pejal dan ikatan antar atom sebagai pegas. Persamaan deformasi pegas dapat digunakan untuk menggambarkan kemampuan ikatan untuk merentang (*stretch*), membengkok (*bend*) dan memilin (*twist*). Model MM juga didasarkan pada energi atom-atom tak berikatan (non-bonded atom) yang berinteraksi melalui tolakan van der Waals dan tolakan elektrostatis. Sifat-sifat tersebut di atas paling mudah untuk digambarkan secara matematis jika atom-atom dipandang sebagai bola dengan jari-jari yang spesifik. Pada prinsipnya tujuan dari model MM adalah meramalkan energi berkaitan dengan konformasi tertentu dari molekul. Akan tetapi energi MM tidak memiliki makna sebagai kuantitas mutlak. Persamaan energi MM secara sederhana dapat dinyatakan sebagai (Hartanto Setiawan, 2017):

$$\text{Energy} = \text{Stretching energy} + \text{Bending energy} + \text{Torsi energy} + \text{Non -Bonded Interaction Energy}$$



Gambar 2.6 Anatomi Mekanika Molekul (Setiawan, 2017)

2.9 RMSD

Root Mean Square Deviation (RMSD) adalah ukuran kuantitatif kemiripan antara dua koordinat atom yang dilapiskan yang paling umum digunakan (Kufareva dan Ruben, 2012). Nilai RMSD menunjukkan perbedaan koordinat antara dua ligan. Semakin kecil nilai RMSD, semakin mirip kedua struktur ligan yang ditumpangtindihkan. Nilai RMSD yang masih dapat diterima yaitu $<2,0$ (Kartasasmita *et al.*, 2009). Umumnya seseorang menganggap RMSD 2Å Sebagai prediksi yang berhasil. Dengan deviasi yang lebih besar, banyak interaksi yang diamati antara protein dan ligan tidak akan diprediksi dengan benar (Brooijmans, 2009).

Kriteria yang diterima secara luas oleh komunitas untuk konformasi ligan yang wajar adalah nilai deviasi akar-rata-rata-kuadrat (RMSD) di bawah 2Å dibandingkan dengan struktur yang ditentukan secara eksperimental. Modifikasi kecil yang diamati pada struktur kristal bukanlah perilaku umum dari algoritma optimasi tetapi memang mencerminkan kesepakatan yang tinggi antara optimal dari fungsi tujuan yang diimplementasikan dan keadaan asli struktur yang ditentukan secara eksperimental. Namun, masih hanya sebagian kecil dari optimasi yang berjalan sepenuhnya memanfaatkan ruang pencarian yang diperbolehkan (di bawah 5%). Ini mendukung pengaturan yang masuk akal untuk membatasi ruang pencarian hingga 2Å RMSD sehubungan dengan geometri masukan (Spitzmüller *et al.*, 2011).

2.10 Aplikasi Komputasi

2.10.1 USCF Chimera

UCSF Chimera adalah program yang dapat diperluas untuk visualisasi interaktif dan analisis struktur molekul dan data terkait, termasuk peta kepadatan, rakitan supramolekul, penyelarasan urutan, hasil docking, lintasan, dan ansambel konformasi. Chimera disegmentasi menjadi inti yang menyediakan layanan dasar dan visualisasi, serta ekstensi yang menyediakan fungsionalitas tingkat paling tinggi. Chimera mencakup dokumentasi pengguna lengkap, gratis untuk pengguna akademis dan nirlaba, dan tersedia untuk Microsoft Windows, Linux, Apple Mac OS X, SGI IRIX, dan HP Tru64 Unix dari <http://www.cgl.ucsf.edu/chimera/> (Pettersen *et al.*, 2004).

2.10.2 AutoDock

AutoDock merupakan program penambatan molekuler yang efektif yang secara cepat dan akurat dapat memprediksi konformasi dan energi dari suatu ikatan antara ligan dan target makromolekul (Morris *et al.*, 2009). AutoDock dirancang untuk mengatasi masalah seperti: docking molekul kecil, merancang molekul mirip obat menjadi makromolekul biologis dengan struktur yang diketahui. Mekanisme kerjanya menerima file reseptor dan ligan kemudian memprediksi interaksi reseptor dan ligan (<https://autodock.scripps.edu/>). AutoDock adalah paket docking pertama yang memodelkan ligan dengan fleksibilitas konformasi penuh. Paket ini terdiri dari dua program yang diterapkan secara berurutan, AutoGrid dan

AutoDock. AutoGrid awalnya digunakan untuk menghitung energi interaksi nonkovalen antara bagian kaku reseptor dan atom probe yang terletak di berbagai titik kisi kisi. Selanjutnya, AutoGrid menghasilkan peta jaringan potensial elektrostatik dan peta desolvasi. Kumpulan lengkap peta grid dan bagian fleksibel dari reseptor digunakan oleh AutoDock untuk memandu proses docking ligan yang dipilih (Gromiha, 2008).

Kekuatan utama AutoDock adalah (i) fleksibilitas reseptor; (ii) blind-docking; (iii) peta grid yang telah dihitung sebelumnya pada lokasi pengikatan; (iv) fungsi penilaian energi bebas berdasarkan analisis regresi linier, medan gaya AMBER, dan sejumlah besar kompleks protein-ligan dengan konstanta penghambatan yang diketahui; dan (v) korelasi yang baik antara prediksi konstanta penghambatan dan data eksperimen (Gromiha, 2008). AutoDock 4.2 digunakan untuk mempelajari afinitas pengikatan Wortmannin terhadap molekul protein asli dan mutan (H1047R, H1047L, dan H1047Y). Semakin banyak afinitas pengikatan yang menjelaskan lebih banyak interaksi obat terhadap molekul protein (Kumar & George, 2016).

2.10.3 PyMOL

PyMOL merupakan salah satu program yang digunakan secara luas dalam biologi struktural. PyMOL sering digunakan untuk visualisasi molekuler, kristalografi, simulasi dinamika molekul dan pemodelan protein dalam perangkat lunak. PyMOL memberikan hasil yang bagus pada kontrol tampilan gambar (Nafis, 2019). PyMOL dapat menghasilkan film dan gambar makromolekul berkualitas tinggi dalam berbagai representasi termasuk pita, kartun, titik, permukaan, bola, tongkat, dan garis. Saat ini, PyMOL adalah salah satu alat visualisasi makromolekul yang paling banyak digunakan. Karena PyMOL ditulis dengan Python, salah satu bahasa pemrograman paling populer, PyMOL dapat diperluas ke plugin Python dengan mudah (Yuan *et al.*, 2017).

2.10.4 Discovery Studio Visualization

Visualisasi molekuler adalah aspek kunci dari analisis dan komunikasi studi pemodelan. BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* adalah aplikasi pemodelan molekuler gratis yang kaya fitur untuk membuka, mengedit, dan menganalisis data protein dan molekul kecil. Para ahli dan koleganya dapat bertukar hasil dengan lancar dan efisien, tanpa kehilangan waktu atau informasi ilmiah. *Discovery studio* merupakan perangkat lunak paling komprehensif, terukur, dan kolaboratif untuk penelitian dalam bidang ilmu hayati. Visualisasi dapat berupa molekul 2D maupun 3D dalam menampilkan interaksi antara ligan dengan protein (Apriyani, 2023).

2.10.5 YASARA

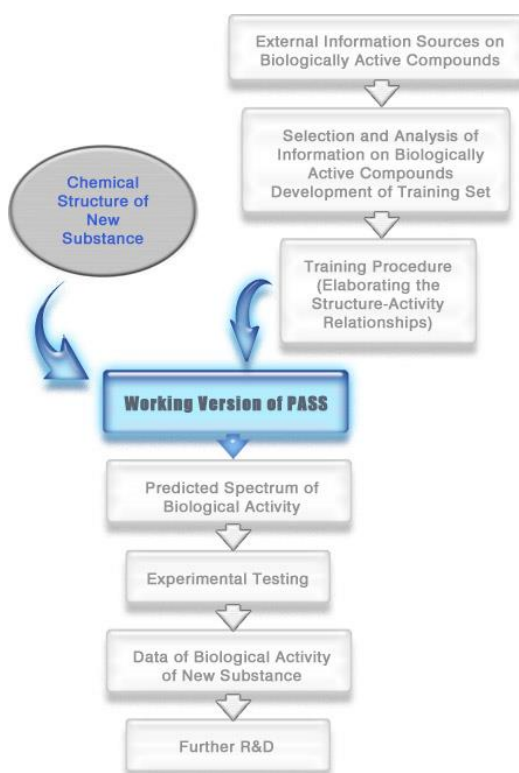
Yet Another Scientific Artificial Reality Application (YASARA) adalah program molekul grafis, modelling dan simulasi struktur tiga dimensi yang berisi analisis protein dan asam nukleat (Nafis, 2019). Optimasi hasil *docking* dengan perhitungan ulang yang memposisikan

ligan berinteraksi dalam pelarut. 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 tidak memperburuk struktur sinar-x resolusi tinggi dan 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 (SAFIRA ARDILLA, 2023). Pada penelitian Krieger *et al.* (2002) menyatakan bahwa dari 25 molekul protein beresolusi tinggi dihasilkan untuk optimasi 100-400 mengalami peningkatan RMSD $>0,7$ Å dan lebih dari 450 mengalami penurunan. Hasil ini membuktikan bahwa pada YASARA tidak membuat kekacauan untuk molekul resolusi tinggi (Maulidia, 2021).

2.10.6 PASSonline

PASS Online (*Prediction of Activity Spectra for Substances*) adalah salah satu program berbasis komputer yang bisa digunakan sebagai alat untuk memprediksikan aktivitas biologi dari suatu senyawa. PASS sudah banyak melakukan percobaan yang dilakukan yakni lebih dari 205.000 senyawa yang diuji dan ternyata memiliki lebih dari 3.750 aktivitas biologi. Hasil prediksi dari PASS akan menunjukkan sejumlah aktivitas biologi kemungkinan aktif ($P_a = \text{probable activity}$) dan kemungkinan tidak aktif ($P_i = \text{probable inactivity}$). 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 hanya senyawa dengan nilai $P_a > P_i$ yang memiliki kemungkinan sebagai senyawa yang baik (Apriyani, 2023).

Pendekatan yang digunakan dalam PASS didasarkan pada saran bahwa $\text{Activity} = f(\text{Structure})$. Jadi, dengan “membandingkan” struktur suatu senyawa baru dengan struktur zat aktif biologis yang sudah dikenal, kita dapat memperkirakan apakah suatu senyawa baru mungkin mempunyai efek tertentu. Sebenarnya, kerja mental ahli kimia pengobatan didasarkan pada prinsip ini. Namun, PASS beroperasi dengan ribuan zat dari set pelatihan, sehingga memberikan perkiraan yang lebih obyektif apakah suatu senyawa aktif atau tidak untuk aktivitas apa pun dibandingkan dengan peneliti mana pun. Proses pengembangan dan penggunaan PASS ditunjukkan pada Gambar 2.7



Gambar 2.7 Proses pengembangan dan penggunaan PASS
 Sumber: <http://www.way2drug.com/passonline/eas.php>

2.10.7 AI Drug Lab

Sifat penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) penting dalam penemuan obat karena menentukan kemanjuran dan keamanan. Dilaporkan bahwa banyak uji klinis gagal karena kekurangan sifat ADMET. Meskipun pembuatan profil ADMET pada tahap awal penemuan obat diinginkan, evaluasi eksperimental sifat ADMET membutuhkan biaya yang mahal dengan data yang tersedia terbatas. AI Drug Lab menerapkan serangkaian fitur, termasuk untuk prediksi ADMET yang akurat. Model kami berkinerja baik di grup *benchmark ADMET Therapeutics Data Commons* (Tian *et al.*, 2022). *Artificial Intelligence* (AI) adalah kecerdasan buatan yang telah banyak diterapkan dalam penemuan obat. Berbagai model *machine learning* dan *deep learning* terbukti mampu memberikan wawasan calon obat. Didorong oleh keberhasilan ini, AI Drug Lab dirancang sebagai platform terintegrasi untuk melakukan desain obat yang dibantu AI. AI Drug Lab mengembangkan dan menyelenggarakan berbagai model secara online dan bertujuan untuk memfasilitasi penelitian dalam pengembangan dan optimalisasi obat. <https://ai-druglab.smu.edu/home>

BAB III

METODOLOGI

3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang di Laboratorium Komputasi selama bulan Maret hingga September 2024.

3.2 Alat dan Bahan

3.2.1 Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu program aplikasi yang digunakan yaitu Sistem Operasi Windows 7 Ultimate 64-bit, Paket Autodock Tools (ADT) yang terdiri dari Python 2.5.2 dan MGLTools 1.5.6 (*Scripps Research Institute*), UCSF Chimera 1.16, Autodock 4.2, Open Babel GUI, Discovery Studio Visualizer (*Accelrys Enterprise Platform*), Pymol (*DeLano Scientific LLC.*), Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/>), dan PubChem (<http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>).

3.2.2 Bahan

3.2.2.1 Struktur Tiga Dimensi PPAR γ

Struktur tiga dimensi PPAR γ diunduh dari Bank Data Protein dengan situs <http://www.rcsb.org/pdb/>. Makromolekul protein yang dipilih adalah PPAR γ pada manusia yang didapat dari metode kristalografi X-Ray dengan resolusi 2,30 Å yang tertambat dengan rosiglitazone. Identitas makromolekul tersebut adalah 5YCP berformat file.pdb.

3.2.2.2 Struktur Tiga Dimensi Ligan

Struktur tiga dimensi ligan yang digunakan adalah rosiglitazone dan senyawa-senyawa flavonoid dari *Momordica charantia* L. yang diunduh dari situs <http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov> dengan format file.sdf dengan struktur molekul di lampiran 3.

3.3 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang dilakukan secara *in silico* dengan menggunakan metode *molecular docking* senyawa buah pare golongan flavonoid terhadap protein target berupa PPAR γ . Validasi simulasi *docking* dengan melakukan proses *redocking* terlebih dahulu antara ligan penambat PPAR γ yaitu rosiglitazone. Proses *redocking* dikatakan telah sesuai dan memenuhi standar validasi jika diperoleh nilai RMSD 2Å (Kartasmita *et al.*, 2009). Proses penambatan molekular menggunakan aplikasi Autodock 4.2 dengan beberapa tahapan yaitu seperti persiapan ligan dan reseptor, preparasi makromolekul, penentuan *Grid*

box (nilai dimensi 56,40,72 serta nilai center $x = 17.833$, $y = -21.725$, $z = -9.614$), dan *docking*. Penambatan molekul dilakukan antara reseptor PPAR γ dengan semua senyawa flavonoid buah pare secara satu per satu. Setiap satu kali proses *docking* dilakukan GA sebanyak 200 kali untuk pencarian konformasi ligan. Parameter *docking* yang dipilih pada penelitian ini adalah *Genetic Algorithm* dan *Lamarckian GA*. Hasil dari proses *docking* kemudian dianalisis dengan aplikasi Autodock Tools, Discovery Studio Visualizer, Pymol dan Yasara untuk menentukan kesesuaian posisi ligan dalam ruang 3D situs aktif, jenis ikatan dan energi ikatan yang diperoleh melalui interaksi antara ligan dengan reseptor. Tahap berikutnya dilakukan optimasi hasil docking menggunakan Yasara dengan metode MM dan medan gaya nova. Kemudian dilakukan prediksi aktivitas antidiabetes dengan web PASSonline dan toksisitas senyawa uji dengan web AI Drug Lab.

3.4 Tahapan Penelitian

Tahapan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Preparasi struktur ligan dan reseptor
- b. Validasi metode *molecular docking/redocking*
- c. Proses penambatan molekul (*Docking*)
- d. Optimasi hasil *docking*
- e. Analisis dan visualisasi hasil *docking* dan optimasi
- f. Prediksi aktivitas antidiabetes
- g. Analisis data
- h. Prediksi sifat farmakokinetik senyawa uji

3.5 Cara Kerja

3.5.1 Penyiapan Struktur Protein PPAR γ

Pengunduhan makromolekul PPAR γ dari Bank Data Protein dengan situs <http://www.rcsb.org/pdb/>. Identitas molekul tersebut yaitu 5YCP. Data makromolekul diunduh dalam format file.pdb dan dibuka dengan menggunakan program USCF Chimera 1.16. Makromolekul protein dipisahkan dari pelarut dan ligan atau residu non standar. Pemisahan makromolekul dari molekul yang tidak diperlukan dilakukan dengan menggunakan program Discovery Studio Visualizer. Hasil pemisahan tersebut akan digunakan untuk penambatan. Hasil pemisahan disimpan dalam format file.pdb.

Molekul PPAR γ yang telah dipisahkan dari residu dioptimasi dengan AutodockTools. Optimasi tersebut meliputi penambahan atom hidrogen dan dilakukan pengaturan *grid box parameter*. Hasil ini disimpan dalam format file.pdbqt. Dipilih ligan yang akan digunakan. Diatur posisi grid box PPAR γ dengan nilai dimensi x , y dan z sebesar (56,40,72) dan center x , y dan z sebesar ($x = 17.833$, $y = -21.725$, $z = -9.614$). Hasil disimpan dalam bentuk file.gpf.

3.5.2 Penyiapan Struktur Ligan

Ligan yang digunakan adalah rosiglitazone sebagai pembanding dan senyawa-senyawa flavonid dari *Momordica charantia* L. yang diunduh dari situs <http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov> dengan format file.sdf. Format ligan-ligan tersebut dikonversi menjadi pdb dengan menggunakan Open Babel. Struktur ligan yang telah dibuat dioptimasi dengan AutodockTools. Optimasi tersebut meliputi penambahan atom hydrogen, penambahan muatan dan pengaturan torsi. Hasil ini disimpan dalam format file.pdbqt.

3.5.3 Validasi Metode *Molecular Docking* (Redocking)

Sebelum proses *docking*, dilakukan validasi metode *docking* dengan cara *redocking*. *Redocking* merupakan suatu proses penambatan ulang antara reseptor dengan ligan penambat atau biasa disebut dengan ligan alami yaitu Rosiglitazone pada sisi aktif reseptor. Validasi parameter docking dievaluasi berdasarkan nilai *Root Mean Squared Deviation* (RMSD). Parameter dinyatakan valid jika nilai RMSD $\leq 2\text{\AA}$, sehingga ditampilkan ligan *copy* dengan posisi atom yang tidak jauh berbeda dengan posisi ligan asli (RISMA APRIYANI, 2023).

Tahapan awal dilakukan dengan memisahkan reseptor dari ligan dan residu lain menggunakan program USCF Chimera yang kemudian dipreparasi menggunakan AutoDock 4.2 yang meliputi penghilangan air, penambahan atom hidrogen dan penambahan muatan. Dalam proses validasi metode *molecular docking* menggunakan AutodockTools dilakukan juga penentuan grid box. Grid box akan menjadi ruang untuk ligan alami membentuk konformasi ketika di *docking* dengan protein target. Penentuan grid box untuk mengetahui koordinat pada binding site suatu protein. Pengaturan grid box meliputi, pengaturan koordinat grid center dan pengaturan grid size. Hasilnya kemudian disimpan dalam format file.pdbqt. Hasil *redocking* yang didapatkan selanjutnya dijadikan sebagai acuan pada proses penambatan senyawa-senyawa aktif buah pare golongan flavonoid dengan protein target menggunakan posisi dan koordinat grid box yang sama.

Tahapan selanjutnya dilakukan penambatan ulang menggunakan Autodock 4.2 yang mencakup proses pembuatan peta map oleh Autogrid yang dijalankan menggunakan program *command prompt* hingga diperoleh file dlq (*docking log file*) yang berisikan data hasil *docking*. Data konformasi dengan nilai energi yang terendah dengan nilai RMSD $\leq 2\text{\AA}$ akan digunakan sebagai acuan pada proses *docking* ligan uji selanjutnya, yaitu senyawa-senyawa aktif buah pare golongan flavonoid.

3.5.4 Pembentukan File GLG (*Grid Log File*)

Ligan dan protein yang telah tersimpan dalam format pdbqt dicopy ke dalam folder dalam satu folder. Begitu juga gpf file, dan juga file dari ADT yaitu Autogrid4.exe. setelah itu, dijalankan proses *running* melalui *Command prompt* (cmd) dengan perintah sebagai berikut:

```
Autogrid4.exe -p file.gpf -l file.glg
```

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

3.5.5 Pembentukan File DPF (*Docking Parameter File*)

Makromolekul yang dipilih ialah PPAR γ .pdbqt dan flavonoid.pdbqt sebagai pilihan ligan. *Genetic Algorithm* dipilih sebagai parameter. Diatur Number of GA Runs 200 kali dengan *Maximum Number of Energy Evaluations medium* 250.000. *Lamarckian GA* dipilih sebagai file output *docking*.

3.5.6 Pembentukan File DLG (*Docking Log Grid*)

Disimpan File Dpf dalam satu folder berisi file.GPF, PPAR- γ .pdbqt, flavonoid.pdbqt, Autogrid4.exe dan Autodock4.exe. Dijalankan *Command prompt* dengan perintah:

```
Autodock4.exe -p file.dpf -l file.glg
```

3.5.7 Optimasi Hasil Molekular *Docking*

Diminimasi *docking* pada web YASARA. Dihasilkan YASARA scene dan dicatat energi yang dihasilkan. File dibuka pada aplikasi YASARA view kemudian disimpan dalam format file.pdb.

3.5.8 Analisis dan Visualisasi Molekular *Docking* dan Optimasi

Hasil nilai energi dilihat pada file DLG hasil *docking*. Dilihat nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Dilihat posisi dan orientasi ligan pada makromolekul PPAR γ . Ligan tersebut pada makromolekul, serta asam-asam amino yang terikat pada ligan divisualisasikan dengan menggunakan perangkat lunak AutodockTools, Discovery Studio dan Pymol untuk melihat kecocokan bentuk dan volume antara ligand an situs tambatnya.

3.5.9 Prediksi Aktivitas Antidiabetes dengan PASSOnline

Tahap awal prediksi melalui SMILES pada pubchem untuk mencari senyawa flavonoid. Selanjutnya SMILES dari senyawa dicopy dan dilakukan prediksi aktivitas (*Get Prediction*). Analisis PASSOnline berdasarkan pada SAR (*Structure Activity Relationship*) atau hubungan antara struktur senyawa dengan aktivitas biologisnya.

3.5.10 Prediksi Toksisitas Senyawa Uji dengan AI Drug Lab

Tahap awal prediksi melalui SMILES pada pubchem untuk mencari senyawa flavonoid. Selanjutnya SMILES dari senyawa dicopy dan dilakukan prediksi toksisitas (ADMET *Prediction*). Hasil analisis mengacu pada ruang properti yang diinginkan dalam skenario tertentu.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Preparasi Struktur PPAR γ

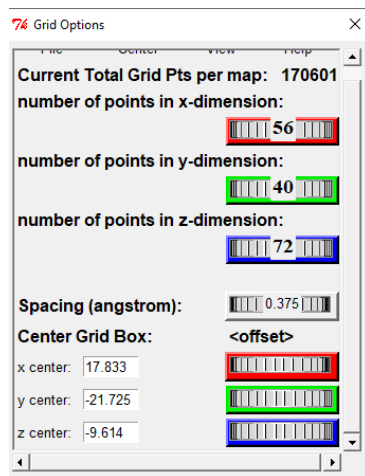
Langkah awal sebelum melakukan proses penambatan molekul yang harus dilakukan adalah preparasi struktur makromolekul protein. Tahapan ini bertujuan untuk memisahkan makromolekul protein dari residu-residu non standar yang mengganggu pada proses penambatan molekul. Struktur makromolekul yang digunakan diunduh dari Protein Data Bank dengan situs <https://www.rcsb.org/>. Identitas protein yang dipilih adalah 5YCP yang merupakan struktur *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR γ) pada manusia (*Homo sapiens*) yang diperoleh dari difraksi sinar-X dengan resolusi 2,00 Å. Makromolekul ini terikat dengan ligan yaitu Rosiglitazone dan diunduh dengan format file.pdb.

Setelah diunduh, maka didapatkan struktur makromolekul PPAR γ yang terikat dengan ligan dan makromolekul air. Ligan dan makromolekul air ini harus dihilangkan dari makromolekul protein karena dapat mengganggu proses penambatan. Preparasi ini dilakukan karena molekul air dapat mempengaruhi proses penambatan dikarenakan struktur makromolekul protein yang menjadi semakin kompleks. Semakin kompleks suatu makromolekul protein maka semakin banyak perhitungan variabel docking yang perlu diselesaikan. Hal ini menyebabkan durasi proses penambatan akan berjalan semakin lama (Wong & Lightstone, 2011). Struktur ini kemudian dipisahkan dari residu non standar tersebut dengan cara menghilangkannya dengan menggunakan perangkat lunak USCF Chimera, sehingga dihasilkan struktur molekul yang siap melalui tahap selanjutnya. Struktur hasil pemisahan ini disimpan dengan format file.pdb.

Makromolekul tersebut kemudian dioptimasi dengan Autodocktools. Pengoptimalan ini dilakukan agar makromolekul tersebut dapat menyesuaikan dengan lingkungan komputasi sehingga dapat dilakukan *docking*. Pengoptimasian yang dilakukan yaitu penambahan atom hidrogen dan pengaturan *grid box parameter*. Penambahan atom hidrogen bertujuan untuk menyesuaikan kondisi makromolekul protein saat docking layaknya di dalam sel. Proses ini dilakukan karena struktur makromolekul protein hasil eksperimen seperti sinar X dan mikroskop elektron berada dalam kondisi kehilangan atom hidrogen sehingga dengan adanya penambahan atom hidrogen dapat memaksimalkan proses penambatan molekul.

Sedangkan pengaturan *Gridbox* untuk menentukan ruang tambat ligan yang akan dilakukan *docking*. Tahapan ini meliputi pengaturan *Gridbox* x_center, y_center dan z_center untuk mengatur posisi box parameter dari makromolekul protein. Selanjutnya diatur size_x, size_y dan size_z serta *spacing* (angstrom) untuk mengatur besar kecilnya ruang penambatan ligan. Hasil pengaturan yang diperoleh dari hasil redocking yaitu x-center = 17.833, y-center = -21.725, z-center = -9.614, x-dimension = 56, y-dimension = 40, z-dimension = 72 dan *spacing*

= 0.375 Å. Setelah pengoptimasian makromolekul selesai, selanjutnya file disimpan dengan format file.pdbqt.



Gambar 4.1 Hasil Pengaturan Grid Box

4.2 Preparasi Struktur Ligan

Struktur 3D ligan yang digunakan dalam proses penambatan molekul ini diunduh dari situs web <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dalam format file.sdf. Ligan yang digunakan dalam penelitian ini merupakan 21 senyawa buah pare golongan flavonoid yaitu kempferol, flavonol, quercetin, hesperetin, genistein, isorhamnetin, isoflavonoid, luteolin, Quercetin-3,7-O-diglucopyranoside, Quercetin 3-O-sambubioside, Quercetin-3-O-arabinosiderhamnopyranoside, Quercetin-3,7-dirhamnopyranoside, Kaempferol-3-O-rutinoside, Kaempferol-3-O-glucoside, Kaempferol-7-O-malonylglucoside, Isorhamnetin 3-O-glucoside, Kaempferol-3-O-acerylglucoside, rutin, epigallocatekin, katekin, dan epicatechin. Kemudian format ligan-ligan tersebut dirubah menjadi file.pdb dengan menggunakan Open Babel agar dapat dibaca dengan Autodock untuk selanjutnya dilakukan pengoptimasian.

Dalam pengoptimasian ligan, dilakukan penambahan muatan *gasteiger* dan pengaturan *number of active torsion* dengan menggunakan Autodocktools. Penambahan muatan *gasteiger* secara otomatis terjadi karena pengoperasiannya yang cepat dan mudah serta ketersediaannya yang siap pakai (Huey *et al.*, 2007). Penambahan muatan *gasteiger* adalah penamban atom hidrogen pada ligan. Sama halnya dengan penambahan atom hidrogen saat penyiapan makromolekul, penambahan ini berfungsi untuk menyesuaikan ligan di dalam makromolekul saat proses *docking*.

Kemudian torsi aktifnya diatur. Hal ini untuk menentukan ikatan-ikatan aktif yang dapat diputar selama proses docking berlangsung, sehingga dapat mengurangi kinerja dan juga waktu yang diperlukan. Torsi aktif tersebut hanya ada pada molekul yang memiliki ikatan sigma saja. Semakin banyak ikatan sigma pada molekul, maka semakin banyak torsi aktifnya sehingga perlu dibatasi (Fikry, 2014). Pada penelitian ini *number of active torsion* yang dipilih

tidak boleh lebih dari 32 dan minimal 1, karena jika 0 berarti tidak ada ikatan yang bisa bergerak. Ligan hasil optimasi disimpan dalam format file.pdbqt.

Tabel 4.1 Ligan Natif dan Ligan Uji yang Ditambahkan pada Makromolekul (PubChem)

No	Nama Senyawa	Torsi Aktif	ID*
1	Rosiglitazone (Obat pembanding)	7	77999
2	Astragalin	11	5282102
3	Epicatechin	6	72276
4	Epigallocatekin	12	65064
5	Flavonol	2	11349
6	Genistein	4	5280961
7	Hesperetin	5	72281
8	Isoflavonoid	1	72304
9	Isorhamnetin	6	5281654
10	Isorhamnetin 3-O-glucoside	12	5318645
11	Kaempferol	5	5280863
12	Kaempferol-3-O-acetylglucoside	10	10435673
13	Kaempferol-3-O-rutinoside	15	5318767
14	Kaempferol-7-O-malonylglucoside	13	145864961
15	Katekin	6	73160
16	Luteolin	5	5280445
17	Quercetin	6	5280343
18	Quercetin 3,7-O-diglucopyranoside	18	10121947
19	Quercetin 3-O-sambubioside	16	5487635
20	Quercetin-3,7-dirhamnopyranoside	14	15953752
21	Quercetin-3-O-arabinosiderhamnopyranoside	10	12309865
22	Rutin	16	5280805

*Nomor ID dari PubChem

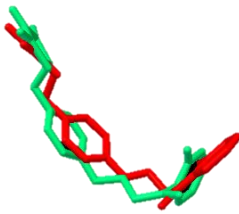
4.3 Validasi Metode Docking (*Redocking*)

Validasi metode docking (*redocking*) yaitu penambahan ulang antara ligan natif (Rosiglitazone) dengan reseptor (PPAR γ) yang dilakukan untuk menentukan nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). RMSD merupakan suatu nilai yang digunakan untuk mengetahui keberhasilan prediksi ikatan antara ligan dengan protein target (Brooijmans, 2009). Metode yang digunakan dikatakan valid jika nilai RMSD yang diperoleh $<2\text{\AA}$. Besarnya nilai RMSD menunjukkan keakuratan perhitungan dimana jika nilai RMSD $<2\text{\AA}$ ini menunjukkan bahwa semakin kecil kesalahan dari hasil perhitungan sehingga dikatakan lebih akurat perhitungannya, sedangkan jika nilai RMSD $>2\text{\AA}$ ini menunjukkan bahwa penyimpangan dari hasil perhitungan lebih besar (Aswad *et al.*, 2020).

Berdasarkan Tabel 4.2 hasil *redocking* antara PPAR γ dengan ligan alami Rosiglitazone membentuk kluster pada Run 123, dengan *Gridbox* nilai dimensi xyz yaitu 56,40,72 menghasilkan energi sebesar -8.51 kkal/mol dan dengan nilai RMSD sebesar $1.56\text{\AA}$. Nilai RMSD dari hasil *redocking* Rosiglitazone berfungsi untuk mengetahui keberhasilan Rosiglitazone *redocking* menempati posisi sebagaimana keadaan awal terikat dengan reseptor PPAR γ . Hasil dari *redocking* tersebut membuktikan bahwa parameter *molecular*

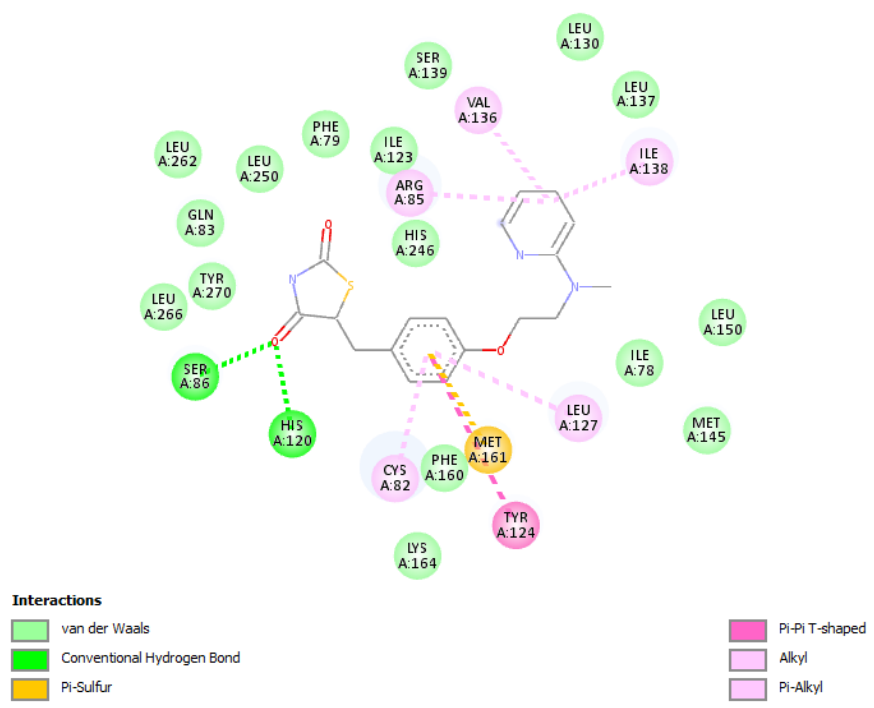
docking yang digunakan memenuhi syarat dan dapat digunakan dalam analisis *docking* terhadap protein dengan ligan uji lainnya.

Tabel 4.2 Hasil Redocking ligan Natif Dengan Reseptor

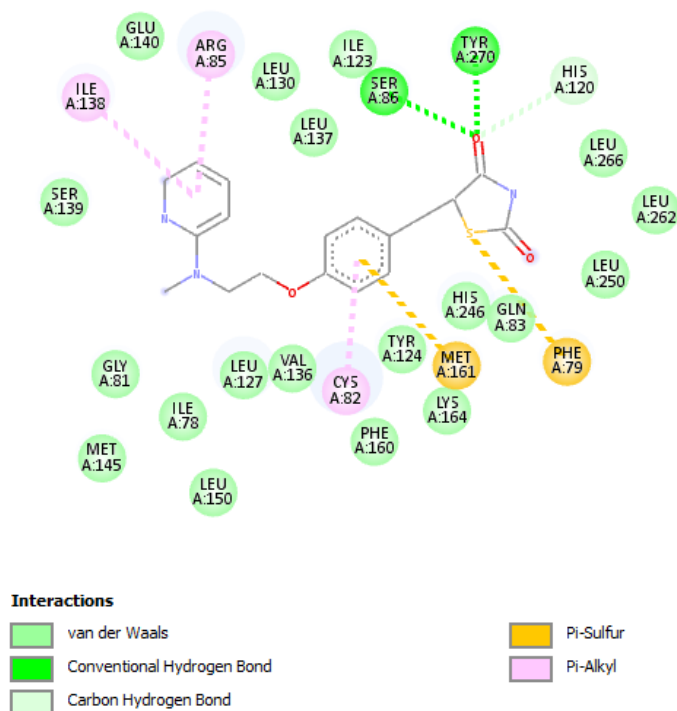
Konformasi*	Run	Binding Energy (kcal/mol)	Reference RMSD
	123	-8.51	1.56 Å

*Warna hijau merupakan konformasi hasil *redocking* dan warna merah merupakan konformasi hasil ligan asli yang terikat pada reseptor.

Hasil dari validasi internal tersebut menunjukkan bahwa posisi pada ligan dari hasil *redocking* tidak berbeda terlalu jauh dengan posisi pada ligan natif. Hal ini membuktikan bahwa parameter penambatan molekul yang digunakan memenuhi syarat dan dapat digunakan dalam analisis proses molekular *docking* terhadap protein dengan ligan uji lainnya. Adapun residu dan jenis ikatan yang dihasilkan dari proses *redocking* seperti Gambar 4.2 dan Gambar 4.3.



Gambar 4.2 Visualisasi Interaksi Rosiglitazone *Redocking* Sebelum Optimasi



Gambar 4.3 Visualisasi Interaksi Rosiglitazone *Redocking* Sesudah Optimalisasi

Selain nilai RMSD ada parameter lain dalam analisis visualisasi hasil *docking* yaitu residu asam amino dan interaksi ligan dengan makromolekul yang terbentuk serta posisi ligan. Visualisasi interaksi ligan dan reseptor pada penelitian ini menggunakan program *Discovery Studio Visualization* (Dsv), sedangkan untuk melihat kecocokan bentuk dan posisi ligan dalam makromolekul protein digunakan program Pymol. Visualisasi interaksi ligan dengan makromolekul protein menggunakan Dsv menghasilkan parameter urutan warna untuk menentukan kekuatan interaksi ligan terhadap protein. Interaksi yang memiliki pengaruh yang paling dominan ditunjukkan oleh interaksi ikatan hidrogen dengan visualisasi parameter warna hijau tua, interaksi hidrofobik dengan parameter warna ungu, interaksi Van der Waals dengan parameter warna hijau muda, dan interaksi Pi-Sulfur dengan parameter warna orange.

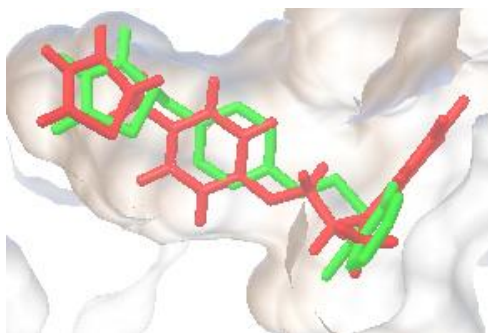
Tabel 4.3 Data Perbandingan nilai Energi Binding dan Ikatan Hidrogen Rosiglitazone Natif dan Rosiglitazone Sebelum dan Sesudah Optimalisasi

Nama Ligan	Energi Binding (kkal/mol)	Ikatan Hidrogen
Rosiglitazone natif	-42.70	Ser86, Tyr270
Rosiglitazone redocking	-8.51	Ser86, His120
Rosiglitazone redocking setelah optimalisasi	-53.51	Ser86, Tyr270

Berdasarkan Tabel 4.3 Rosiglitazone natif menghasilkan energi sebesar -42.70 kkal/mol dengan ikatan hidrogen Ser86 dan Tyr270. Hasil energi Rosiglitazone natif tersebut diperoleh setelah ligan dioptimalisasi. Hasil tersebut dapat diakui sebab posisi ligan natif sebelum

Analisis visualisasi selanjutnya adalah membandingkan posisi ligan Rosiglitazone dengan ligan hasil *redocking*. Analisis ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana posisi antara

kedua ligan tersebut saat berada dalam reseptor PPAR γ . Gambar visualisasi perbandingan kedua ligan tersebut dapat dilihat pada Gambar 4.5.



Gambar 4.5 Perbandingan Posisi Ligan Rosiglitazone natif (Hijau) dan Ligan Rosiglitazone Hasil *Redocking* (Merah)

Berdasarkan Gambar 4.5 dapat diketahui bahwa ligan Rosiglitazone hasil *redocking* dengan Rosiglitazone natif tidak berbeda jauh. Namun seperti yang terlihat pada gambar terdapat perbedaan posisi pada titik-titik tertentu yaitu perbedaan posisi pada sisi Rosiglitazone antara *redocking* dan natif. Perbedaan ini dapat terjadi karena saat proses *docking* ligan diatur dapat bergerak bebas sesuai torsinya sehingga diperoleh posisi ligan yang bervariasi. Namun dengan adanya perbandingan ini dapat diketahui bahwa Rosiglitazone berhasil dilakukan penambatan ulang pada PPAR γ . Pembahasan selanjutnya yaitu visualisasi dari masing-masing senyawa flavonoid yang ditambatkan pada reseptor PPAR γ . Penambatan ini mengacu pada *binding site* hasil *redocking* yang diharapkan senyawa-senyawa flavonoid ini diprediksikan memiliki interaksi yang sama dengan Rosiglitazone dan dapat bekerja seperti Rosiglitazone saat berinteraksi dengan PPAR γ .

4.4 Penambatan Molekul (*Molecular Docking*) Senyawa Uji Flavonoid

Setelah langkah preparasi ligan dan reseptor yang akan di-*docking* selesai, maka bisa dilanjutkan ke langkah selanjutnya, yaitu penambatan molekul dengan Autodock 4.2. *Molecular docking* dilakukan terhadap seluruh ligan atau senyawa uji yang telah dioptimasi pada sisi aktif yang sama dengan yang digunakan pada proses *redocking* ligan asli. Program ini terdiri dari dua program utama yaitu Autogrid dan Autodock. Autogrid merupakan modul yang digunakan untuk menentukan ukuran kotak grid. Grid merupakan daerah tempat terjadinya interaksi ligan dengan sisi aktif protein pada proses *docking* yang berbentuk kubus atau balok dengan titik pusat x,y,z dan dimensi x,y,z. Grid dibuat sebesar mungkin sampai tepat menutupi seluruh sisi aktif permukaan protein (Noviardi & Fachrurrazie, 2015). Nilai *Gridbox* yang diperoleh pada penelitian ini, yaitu dengan nilai center x=17.833, y=-21.725, z=-9.614 serta dengan nilai dimensi x,y,z (56, 40, 72) dan *spacing* 0.375 Å (gambar 4.1). Nilai *Gridbox* tersebut ditentukan berdasarkan posisi letak senyawa ligan alami dalam protein PPAR γ yang terdapat pada file *Protein Data Bank* (PDB). Selanjutnya disimpan dengan format

file.gpf untuk masuk ke tahap docking. Tahapan selanjutnya pembentukan file.glg dengan running pada terminal *command prompt* (cmd) windows dengan baris perintah:

Autogrid4.exe -p file.gpf -l file.glg

File.glg yang terbentuk akan siap digunakan sebagai parameter grid yang memuat informasi persamaan *scoring function* untuk tipe-tipe atom pada ligan dan *Gridbox* yang dibuat. Selain itu, terdapat dua file lain yang dihasilkan dari Autogrid, yaitu file dengan ekstensi fld dan xyz. File fld memuat ringkasan peta grid yang sesuai dengan Autodock. Adapun file xyz merupakan file yang memuat batasan nilai minimal dan maksimal *Gridbox* untuk masing-masing dimensi x, y dan z (RISMA, 2023).

Pembentukan file.dpf (*docking parameter file*) dilakukan sebelum proses *docking* dengan Autodock. File ini berisi parameter *docking* berisikan koordinat ligan, peta map *docking* dan beberapa parameter untuk pencarian konformasi ligan. Adapun algoritma *docking* yang digunakan dalam Autodock adalah *Genetic Algorithm* dan *Lamarckian GA*. Proses *docking* berlangsung dengan menempatkan file.pdbqt, file.glg, dan file.dpf dalam satu folder yang sama. Selanjutnya proses *docking* dijalankan dengan *running* terminal *command prompt* (cmd) windows dengan baris perintah:

Autodock4.exe -p file.dpf -l file.dlg

Proses *docking* berlangsung 1 sampai 2 jam untuk satu kali *running*. Durasi *docking* dipengaruhi oleh jumlah konformasi ligan *docking* yang diinginkan saat pemilihan parameter *docking*. Pada penelitian ini dipilih 200 kali *running* dengan 200 konformasi ligan *docking* yang terbentuk. Hal tersebut dilakukan untuk mendapatkan hasil *docking* yang lebih spesifik dengan hasil penambatan terbaik dan nilai ikatan rendah. *Running docking* akan menghasilkan file dengan format file.dlg yang memuat informasi nilai RMSD, skor *docking* dan energi bebas ikatan serta informasi konformasi ligan dalam reseptor. File.dlg digunakan sebagai analisis lanjutan untuk melihat posisi, kesesuaian bentuk ligan yang ditambatkan pada makromolekul dan residu asam amino yang ikut berinteraksi dengan ligan menggunakan program Autodocktools, Pymol dan *Discovery Studio Visualization*.

Parameter yang diamati untuk penentuan afinitas ligan terhadap reseptor adalah energi binding, posisi dan residu asam amino. Afinitas ligan terhadap reseptor ditentukan oleh nilai energi. Semakin negatif nilai energi ikatan menunjukkan afinitas ligan yang semakin tinggi. Ligan uji dengan residu asam amino dan ikatan hidrogen yang mendekati ligan alami menunjukkan kemiripan jenis interaksi dalam hal ini menggambarkan kemiripan aktivitas (Cosconati *et al.*, 2010). Data hasil *docking* pada Lampiran 9 menunjukkan nilai energi senyawa buah pare golongan flavonoid memiliki rentang -6.20 kkal/mol hingga -9.50 kkal/mol. Berdasarkan data tersebut Kaempferol-3-O-acetylglucoside memiliki nilai energi ikatan terbaik dibandingkan dengan nilai energi ikatan flavonoid lainnya. Bila dibandingkan dengan hasil *redocking* yang memiliki nilai energi ikatan -8.51 kkal/mol, terdapat 11 senyawa yang memiliki nilai tidak mendekati energi tersebut seperti epikatekin, flavonol, genistein, hesperetin,

isorhamnetin, kaempferol, katekin, luteolin, quercetin, quercetin 3-O-sambubioside, dan quercetin-3-O-arabinosiderhamnopyranoside. Hal ini dapat disebabkan dari beberapa faktor seperti fleksibilitas ligan dan target yang diperhitungkan kurang tepat, keterbatasan *scoring function*, serta perbedaan kondisi simulasi.

4.5 Optimasi Molekul Hasil *Docking*

Optimasi energi dilakukan pada hasil *molecular docking* dengan tujuan untuk mencari energi paling rendah dengan konformasi paling stabil. Optimasi molekul hasil *docking* menggunakan aplikasi YASARA. Berdasarkan Lampiran 10 energi interaksi pada YASARA memiliki perubahan yang sangat signifikan. Perubahan energi disebabkan oleh YASARA meminimasi molekul di ruang kristal dan menggunakan unit sel lengkap, sehingga medan gaya yang bekerja memiliki energi minimum yang stabil dan memiliki posisi terdekat dengan struktur asli (Krieger *et al.*, 2002). Hasil dari penelitian ini, perubahan energi yang terjadi setelah optimasi dapat disebabkan karena beberapa hal, seperti berubahnya posisi ligan pada sisi aktif protein target PPAR γ dan perubahan interaksi yang membentuk interaksi ikatan hidrogen.

Hasil energi setelah optimasi molekul *docking* menunjukkan senyawa flavonoid memiliki rentang nilai pada -56.07 kkal/mol hingga -3.93 kkal/mol. Sebelum optimasi, senyawa kaempferol-3-O-acetylglucoside memiliki energi terbaik diantara 6 senyawa terbaik dengan nilai -9.50 kkal/mol, sedangkan setelah optimasi didapatkan senyawa kaempferol-7-O-malonylglucoside yang memiliki nilai energi terbaik yaitu -56.07 kkal/mol dengan nilai pembandingan -53.51 kkal/mol. Perubahan energi akan mengakibatkan sedikit perubahan molekul dalam hal posisi, ikatan maupun residu asam amino yang berinteraksi. Hal ini menunjukkan bahwa energi hasil *docking* merupakan energi sistem yang belum mencapai energi struktur yang paling stabil.

4.6 Analisis Interaksi, Energi dan Visualisasi Hasil *Docking* dan Optimasi

Analisis dan visualisasi hasil dari proses penambatan yang dilakukan pada penelitian ini dilakukan dengan memilih konformasi ligan uji yang memiliki kesamaan interaksi dengan ligan natif yang meliputi residu asam amino dan nilai energi. Bentuk 3D ligan tambat diamati untuk mengetahui kesesuaian ruang, posisi dan orientasi ligan, residu makromolekul protein yang berinteraksi dengan ligan tambat, serta analisis nilai energi yang dihasilkan.

Identifikasi interaksi antara ligan flavonoid dengan makromolekul PPAR γ pada sisi aktifnya dapat dilihat dari residu asam amino. Sisi aktif (*binding site*) merupakan daerah pengikatan protein dengan ligan yang akan mempengaruhi fungsi ataupun konformasi dari makromolekul protein. Sisi aktif memperlihatkan residu-residu asam amino yang berperan penting dalam membentuk interaksi antara makromolekul dengan ligan. Adapun data lengkap residu protein PPAR γ yang terdeteksi berinteraksi dengan 21 ligan uji pada program *Discovery Studio Visualization* sebelum dan setelah optimasi disajikan pada Lampiran 4.

Berdasarkan hasil yang tertera pada Lampiran 4 terdapat perbedaan residu hasil *docking* (sebelum optimasi) dengan residu setelah optimasi. Ikatan hidrogen antara ligan uji dengan residu asam amino yang sama pada ligan natif menunjukkan kemiripan jenis interaksi, dalam hal ini menunjukkan adanya kemiripan aktivitas. Pada hasil *molecular docking* dari 21 ligan uji didapatkan 7 ligan uji yang memiliki kemiripan interaksi residu asam amino dengan ligan Rosiglitazone. Pada senyawa epigallocatekin, Isorhamnetin 3-O-glucoside, kaempferol-3-O-acetylglucoside, kaempferol-3-O-rutinoside, kaempferol-7-O-malonylglucoside, katekin, dan rutin. Hasil analisis memiliki satu ikatan hidrogen yang mirip dengan ligan Rosiglitazone sebelum dan sesudah optimasi yakni Ser86. Hasil analisis berdasarkan interaksi ligan dengan residu asam amino dapat disimpulkan bahwa 7 senyawa terpilih merupakan senyawa yang dapat dikandidatkan dapat bekerja seperti Rosiglitazone.

Tabel 4.4 Data Ikatan Hidrogen Ligan Senyawa Uji Terpilih yang Memiliki Interaksi Mirip Dengan Ligan *Redocking*

Nama Senyawa	Ikatan Hidrogen Hasil <i>Docking</i>	Ikatan Hidrogen Setelah Optimasi
Epigallocatekin	Cys82, <u>Ser86</u> , Tyr124	Met145, Tyr124, <u>Ser86</u> , Arg85, Glu140
Isorhamnetin 3-O-glucoside	Tyr124, Met161, Met145	Tyr124, <u>Ser86</u>
kaempferol-3-O-acetylglucoside	Tyr270, His246, Tyr124, Met145	<u>Ser86</u> , Tyr270, Tyr124
Kaempferol-3-O-rutinoside	Leu25, Arg85, <u>Ser86</u> , Tyr124, Gly81, Leu137	Gly81, Cys82, Arg85, Leu25, <u>Ser86</u>
Kaempferol-7-O-malonylglucoside	<u>Ser86</u> , Arg85, Leu25, Glu140, Ser139, Gly141, Met145	Cys82, <u>Ser86</u> , Arg85, Gly141, Leu25, Glu140
Katekin	Tyr124, Cys82, <u>Ser86</u> , Arg85, Met161, Leu137	<u>Ser86</u> , Cys82, Tyr124, Met161, Leu137
Rutin	Tyr124, <u>Ser86</u> , Arg85, Gly81, Leu137, Leu25	Gly81, Cys82, Arg85, Tyr124, Leu25, Glu92, <u>Ser86</u>

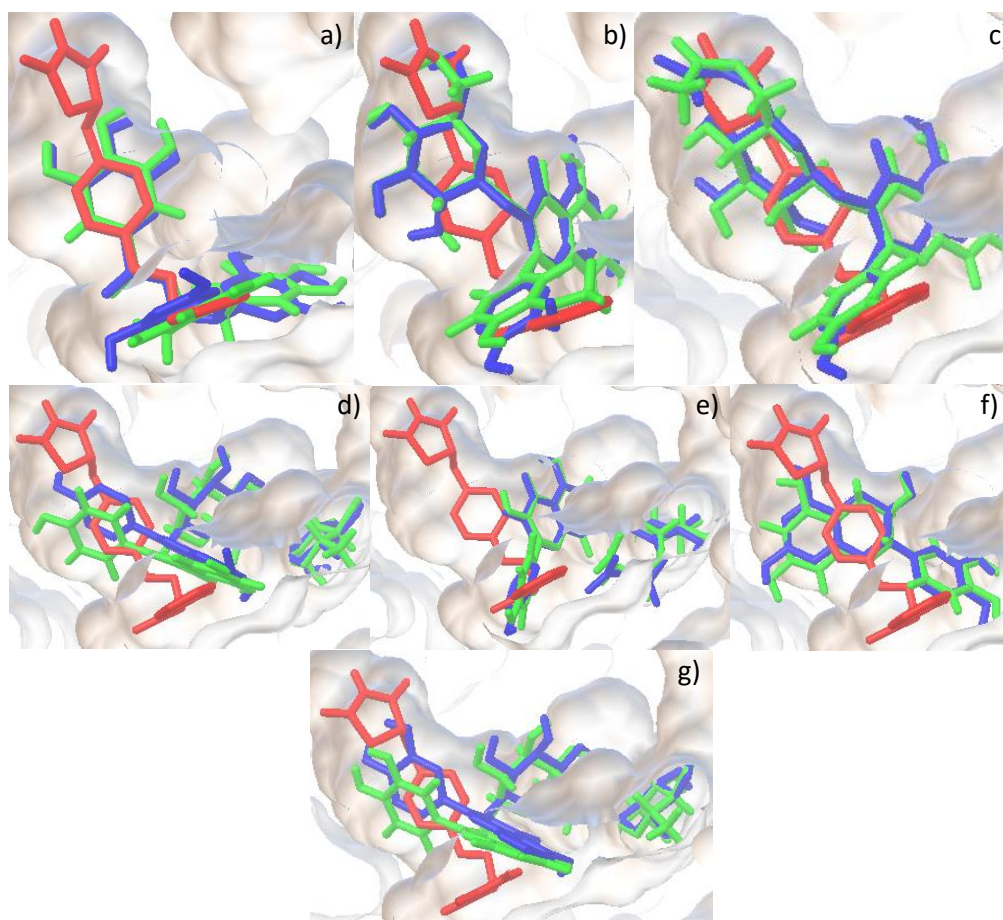
Keterangan:

Residu asam amino dengan garis bawah adalah residu asam amino kunci pada interaksi Rosiglitazone hasil *redocking*.

Jika melihat dari hasil *docking* dan hasil setelah optimasi terdapat 5 senyawa flavonoid terpilih yang dianggap sesuai dan mendekati hasil ikatan kandidat target. Tetapi terdapat 2 senyawa yang sebelum di optimasi ikatan hidrogennya tidak sesuai dengan kandidat target, sedangkan setelah dioptimasi ikatan hidrogen yang diinginkan muncul yakni Ser86. Hal ini dapat terjadi karena residu asam amino target pada saat pembentukan ikatan hidrogen mungkin tidak muncul dalam hasil *docking* awal karena posisi ligan belum optimal secara geometri, jarak, dan sudut. Proses optimasi memperbaiki posisi ligan dan protein, menyesuaikan jarak serta sudut untuk pembentukan ikatan hidrogen yang lebih stabil.

Analisis selanjutnya adalah mengenai posisi serta kesesuaian ruang dan orientasi ligan tambat dalam situs tambat reseptor. Kunci kesesuaian bentuk dalam *docking* merupakan permukaan molekul atau permukaan suatu kompleks. Kesesuaian antara keduanya sama dengan deskripsi dari kesesuaian bentuk dan volume yang dapat membantu menemukan

pose terbaik dari ligan dan protein targetnya (Mukesh & Kumar, 2011). Visualisasi posisi dan kesesuaian ruang pada senyawa uji dilakukan menggunakan program Autodocktools.



Gambar 4.6 Visualisasi Posisi dan Kesesuaian Ruang Ligan Uji pada Reseptor PPAR γ Hasil *Docking* (biru) dan Setelah Optimasi (hijau) dengan Perbandingan Posisi Rosiglitazone Natif (merah) dengan epigallocatekin (a), Isorhamnetin 3-O-glucoside (b), kaempferol-3-O-acetylglucoside (c), kaempferol-3-O-rutinoside (d), kaempferol-7-O-malonylglucoside (e), catekin (f), dan rutin (g)

Berdasarkan Gambar 4.6 dapat dilihat bahwa senyawa flavonoid terpilih memiliki posisi yang hampir mirip dengan Rosiglitazone natif. Terdapat 4 senyawa uji yang sesuai dengan posisi Rosiglitazone natif adalah epigallocatekin, Isorhamnetin 3-O-glucoside, kaempferol-3-O-acetylglucoside, dan kaempferol-3-O-rutinoside. Sedangkan senyawa uji kaempferol-7-O-malonylglucoside, catekin, dan rutin kurang sesuai karena hanya menyenggol sebagian dari hasil Rosiglitazone natif. Adapun pada pengamatan kesesuaian ruang, ligan terpilih juga terlihat menyesuaikan permukaannya dengan permukaan PPAR γ dengan baik, sehingga terlihat memenuhi ruang sisi aktif atau *binding site* yang memperlihatkan volume dan kapasitas ruang yang diikat oleh ligan flavonoid terpilih.

Nilai RMSD yang diperoleh pada 7 senyawa terpilih sekitar 27.71Å samapai 31.52 Å. Pada 4 senyawa yang memiliki posisi sesuai dengan rosiglitazone natif mendapatkan nilai

RMSD 29.73 Å, 28.85 Å, 26.32 Å, dan 29.95 Å. Secara keseluruhan, perbedaan dalam konformasi, fleksibilitas molekul, protokol *docking*, dan energi ikatan adalah faktor-faktor utama yang menjelaskan mengapa nilai RMSD pada *docking* awal bisa lebih besar dibandingkan dengan nilai RMSD *redocking*. Validasi melalui *redocking* membantu memastikan bahwa metode *docking* yang digunakan dapat diandalkan dan memberikan hasil yang akurat. Meskipun standar umum untuk RMSD dalam *docking* molekular adalah ≤ 2 Å, hasil dengan RMSD > 2 Å masih dapat diterima jika terdapat indikasi lain bahwa posisi ligan yang diperoleh telah sesuai dengan ligan natif dan interaksi molekul yang terbentuk stabil. Oleh karena itu, evaluasi tambahan seperti visualisasi dan analisis detail interaksi molekul sangat penting untuk menentukan validitas hasil *docking* (Brooijmans, 2009).

Analisis akhir dari data hasil *docking* dan optimasi yaitu berdasarkan nilai ikatan (*binding affinity*) antara ligan dan makromolekul. Analisis nilai energi dilakukan pada tahap akhir dikarenakan nilai energi ikatan menjadi tidak bermakna jika ligan tambat tidak memiliki aktivitas biologis yang sama dengan ligan referensi, karena yang diharapkan adalah ligan tambat memiliki interaksi yang sama dengan ligan referensi ketika berada didalam makromolekul protein. Adapun data konformasi ligan uji *docking* dan optimasi diperingkatkan berdasarkan nilai energi ikatan dengan urutan nilai terendah hingga tertinggi.

Tabel 4.5 Energi Binding Hasil *Docking* dan Hasil Optimasi Senyawa Uji Flavonoid Terpilih

Nama Senyawa	Energi Binding Setelah <i>Docking</i> (kkal/mol)	Energi Binding Setelah Optimasi (kkal/mol)
Epigallocatekin	-8.74	-39.41
Isorhamnetin 3-O-glucoside	-8.11	-47.52
Kaempferol-3-O-acetylglucoside	-9.50	-51.70
Kaempferol-3-O-rutinoside	-9.17	-4.28
Kaempferol-7-O-malonylglucoside	-9.14	-56.07
Katekin	-7.07	-28.79
Rutin	-8.75	-3.93

Nilai energi hasil *docking* dan optimasi tersebut menunjukkan kestabilan konformasi yang terbentuk ketika ligan berikatan dengan reseptor. Ikatan pembentukan kompleks yang kuat ditandai dengan nilai energi yang rendah. Nilai energi ikatan merupakan energi yang dibutuhkan ligan untuk berikatan atau berinteraksi dengan makromolekul (reseptor) pada sisi ikatan (*binding site*). Semakin rendah harga energi ikatan maka semakin stabil ikatan yang terbentuk antara ligan dengan reseptor (Cosconati *et al.*, 2010). Energi hasil *docking* dan setelah optimasi energi interaksi senyawa uji golongan flavonoid dapat dilihat pada Tabel 4.5.

Senyawa aktif diprediksi memiliki kemampuan interaksi dengan protein target apabila memiliki nilai *binding affinity* mendekati atau lebih rendah dari ligan pembanding. Analisis energi dilakukan untuk mengetahui spontanitas suatu reaksi dan kestabilan interaksi ligan-reseptor dicerminkan dengan nilai energi ikatan yang rendah. Pada 7 senyawa uji terpilih

memiliki rentang nilai hasil *docking* pada -7.07 kkal/mol hingga -9.17 kkal/mol sedangkan rentang nilai hasil optimasi pada -3.93 kkal/mol hingga -56.07 kkal/mol. Pada senyawa kaempferol-3-O-rutinoside dan rutin mengalami perubahan yang sangat signifikan terhadap nilai energi dari hasil *docking* dengan setelah optimasi. Hasil energi setelah *docking* sebesar -9.17 kkal/mol dan -8.75 kkal/mol yang bermakna energi tersebut rendah dan stabil. Sedangkan hasil energi setelah optimasi sebesar -4.28 kkal/mol dan -3.93 kkal/mol yang bermakna bahwa energi tersebut mendekati tinggi dan tidak stabil. Hasil energi senyawa rutin yang memburuk setelah optimasi meskipun sebelum optimasi energinya terlihat sangat bagus bisa disebabkan oleh beberapa faktor terkait struktur rutin dan bagaimana optimasi mempengaruhi interaksi antara rutin dan protein target. Energi *docking* senyawa rutin menjadi lebih buruk setelah optimasi karena optimasi dapat menyebabkan perubahan konformasi atau orientasi ligan yang mengakibatkan hilangnya interaksi kunci antara ligan dan protein. Sebelum optimasi, ligan mungkin berada dalam posisi awal yang tampak bagus, tetapi setelah optimasi pose ligan berubah dan menjadi kurang stabil secara energi (Z. Wang et al., 2023).

Selanjutnya, untuk melihat berpotensi atau tidaknya senyawa terhadap molekul target yang pertama dilihat berdasarkan pada kemiripan residu asam amino hasil interaksinya. Suatu senyawa yang memiliki energi kuat tidak menjamin senyawa tersebut berpotensi sebagai agonis reseptor PPAR γ . Selain berdasarkan kemiripan residu asam amino, kesesuaian ruang dan hasil energi ikatan juga harus dilihat. Senyawa Isorhamnetin 3-O-glucoside dan kaempferol-3-O-acetylglucoside dapat diterima karena dilihat dari ikatan hidrogen, energi pengikatan dan posisi sesuai dan mendekati ligan target. Ikatan hidrogen hasil *docking* senyawa Isorhamnetin 3-O-glucoside dan kaempferol-3-O-acetylglucoside memang tidak sesuai dengan pembanding Rosiglitazone tetapi setelah dioptimasi residu asam amino pembanding yakni Ser86 muncul. Hasil optimasi dapat diterima karena menggunakan pendekatan deterministik. Pendekatan deterministik memanfaatkan sifat analitis masalah untuk menghasilkan serangkaian titik yang konvergen ke solusi optimal global (Lin et al., 2012). Pendekatan deterministik lebih terstruktur, prosedural, dan sistematis memastikan bahwa ligan dan protein mencapai posisi yang lebih stabil dan sesuai dengan kondisi biologis nyata. Optimasi memperbaiki energi total, memperbaiki interaksi penting seperti ikatan hidrogen, serta menghilangkan gaya tolakan dan overestimation. Proses ini memberikan keyakinan bahwa hasil optimasi lebih akurat dan bisa diterima dibandingkan dengan hasil *docking* awal yang sering kali terlalu acak atau overestimated.

4.7 Hasil Prediksi Aktivitas Antidiabetes Menggunakan PASSOnline

Senyawa bioaktif flavonoid buah pare yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes diprediksi berdasarkan struktur kimianya secara *in silico* menggunakan software PASSOnline. Tahap awal prediksi melalui SMILES pada Pubchem untuk mencari senyawa aktif flavonoid. Selanjutnya ligan SMILES dimasukkan dalam PASSOnline dan dilakukan prediksi aktivitas

(*Get Prediction*). Prediksi PASSOnline didasarkan pada hubungan antara struktur suatu senyawa dengan aktivitas biologisnya (Filimonov *et al.*, 2014).

Hasil uji PASS (*Prediction of Activity spectra for Substance*) ditunjukkan dengan nilai P_a (*Probable Activity*) dan P_i (*Probable inactivity*). Interpretasi nilai P_a menunjukkan estimasi kemungkinan suatu senyawa untuk aktif melakukan aktifitas biologis dalam eksperimen laboratorium, sedangkan nilai P_i merupakan kebalikannya yakni probabilitas senyawa untuk tidak aktif terhadap suatu aktivitas biologis dalam eksperimen laboratorium. Hasil prediksi disajikan sebagai daftar aktivitas dengan P_a dan P_i yang sesuai, diurutkan dalam urutan menurun dari selisih $(P_a - P_i) > 0$. P_a dan P_i adalah estimasi probabilitas senyawa untuk aktif dan tidak aktif masing-masing untuk setiap jenis aktivitas dari spektrum aktivitas biologis. Interpretasi nilai P_a lebih dari 0,7 ($P_a > 0,7$) menunjukkan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang sangat tinggi berdasarkan uji pada skala laboratorium dan memiliki tingkat kemiripan yang tinggi dengan senyawa obat pada bioaktivitas yang sama. Nilai P_a lebih dari 0,5 tetapi kurang dari 0,7 ($0,5 < P_a < 0,7$) menunjukkan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang tinggi dalam skala laboratorium dan memiliki potensi untuk pengembangan senyawa obat yang baru dengan bioaktivitas yang bersangkutan. Nilai P_a kurang dari 0,5 ($P_a < 0,5$) menunjukkan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang rendah dalam uji skala laboratorium dan memiliki potensi rendah apabila dikembangkan menjadi senyawa obat (Chelliah, 2008). Hasil uji PASS ligan senyawa flavonoid buah pare dengan parameter nilai P_a dan P_i tersedia pada Lampiran 6.

Berdasarkan proses prediksi menggunakan PASSOnline, Rosiglitazone memiliki aktivitas biologis sebagai antidiabetes yang tinggi dalam skala laboratorium dengan nilai P_a 0,603 ($0,5 < P_a < 0,7$) dan P_i 0,006. Akan tetapi, Rosiglitazone memiliki potensi untuk pengembangan senyawa obat yang baru dengan bioaktivitas yang bersangkutan. Adapun senyawa golongan flavonoid keseluruhan yang memiliki aktivitas antidiabetes tinggi berdasarkan nilai P_a terpilih 9 senyawa, diantaranya ialah astragalin dengan nilai P_a 0.685, Quercetin 3,7-O-diglucopyranoside dengan nilai P_a 0.677, Quercetin 3-O-sambubioside dengan nilai P_a 0.624 dan Isorhamnetin 3-O-glucoside dengan nilai P_a 0.597. Rentang nilai P_a lebih dari 0,5 tetapi kurang dari 0,7 ($0,5 < P_a < 0,7$) menunjukkan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang tinggi dalam skala laboratorium dan memiliki potensi untuk pengembangan senyawa obat yang baru dengan bioaktivitas yang bersangkutan (Chelliah, 2008).

4.8 Hasil Analisis *Docking* Teroptimasi dengan Pembandingan Data PASSOnline

Berdasarkan Lampiran 8 dapat dilihat bahwa Setelah analisis interaksi residu, posisi, dan energi binding dapat menentukan bahwa senyawa Isorhamnetin 3-O-glucoside dan Kaempferol-3-O-acetylglucoside terpilih memiliki potensi sebagai ligan yang baik diantara 21 senyawa flavonoid yang lain. Kedua senyawa tersebut menunjukkan energi binding yang

rendah dan interaksi kuat dengan residu penting, serta pose yang stabil, ini berarti keduanya memiliki potensi sebagai ligan aktif.

Senyawa Isorhamnetin 3-O-glucoside dan kaempferol-3-O-acetylglucoside memiliki nilai P_a 0.597 dan 0,575 ($0,5 < P_a < 0,7$) yang berti sesuai dengan parameter dan menunjukkan bahwa senyawa memiliki aktivitas biologis yang tinggi dalam skala laboratorium dan memiliki potensi untuk pengembangan senyawa obat yang baru dengan bioaktivitas yang bersangkutan (Chelliah, 2008).

4.9 Hasil Prediksi Sifat Farmakokinetika Menggunakan AI Drug Lab

Suatu molekul senyawa yang akan dijadikan sebagai kandidat obat harus mencapai targetnya dalam tubuh dengan konsentrasi yang cukup sehingga diharapkan akan terjadi peristiwa biologis yang efektif dan sesuai harapan. Prediksi *in silico* nilai parameter sifat farmakokinetika dari senyawa buah pare golongan flavonoid dengan senyawa pembanding Rosiglitazone dilakukan dengan prangkat lunak AI Drug Lab yang meliputi berat molekul (BM), *hydrogen acceptors* (HA), *hydrogen donors* (HD), *plasma protein binding rate* (PPBR), *half life*, dan log Kow/ log P.

Pengamatan obat dilakukan dengan parameter yang sudah diatur pada perangkat lunak AI Drug Lab. Parameter yang dimaksud adalah sebagai berikut berat molekul 100-600 kg/mol, *Hydrogen Acceptors* <12, *Hydrogen Donors* <7, *Plasma Protein Binding Rate* (Optimal <90%; buruk >90%), log P optimal 0-3 dan *Half Life* (Low Spearman 0.396 ± 0.027).

Hasil analisis farmakokinetika pada Rosiglitazone memiliki berat molekul kurang dari 600 kg/mol, akseptor hidrogen 6, donor hidrogen 1, PPBR 61.22%, log P 2.49 dan half life 59.13 hari. Hasil PPB menunjukkan nilai yang optimal yang berarti 61.22% dari obat tersebut terikat pada protein plasma dan hanya 38.78% yang bebas beredar dalam bentuk aktif. Obat yang memiliki nilai PPB tinggi biasanya memiliki sedikit bagian yang bebas dan aktif. Half life menunjukkan bahwa setiap 59.13 hari, konsentrasi obat dalam tubuh akan berkurang setengah dari nilai awalnya. Ini berarti jika manusia memulai dengan dosis tertentu, setelah 59.13 hari hanya setengah dari obat tersebut yang akan tetap ada di dalam tubuh. Hasil tersebut menunjukkan bahwa hasil Rosiglitazone sesuai dengan parameter dan layak diproduksi sebagai obat.

Hasil analisis farmakokinetika pada senyawa uji menunjukkan rentan nilai berat molekul 238.06-610.15 kg/mol, akseptor hidrogen 2-16, donor hidrogen 1-11, PPBR 31.21%-49.94%, Log P -3.07-3.46 dan half life 54.74 hari-124.63 hari. Diperoleh beberapa senyawa dengan nilai tidak sesuai parameter yakni lebih tinggi, hal tersebut banyak diperoleh pada faktor akseptor hidrogen, donor hidrogen dan half life. Nilai akseptor hidrogen dan donor hidrogen suatu senyawa bisa melebihi parameter yang telah ditentukan karena adanya variasi dalam struktur molekul dan faktor-faktor lingkungan yang mempengaruhi interaksi hidrogen. Nilai akseptor hidrogen dan donor hidrogen yang melebihi parameter dapat memengaruhi

karakteristik senyawa kandidat obat dalam beberapa cara penting, terutama yang terkait dengan kelarutan, permeabilitas, stabilitas, dan bioavailabilitas. Seperti astragalin, epigallocatekin, flavonol, isoflavonoid, Isorhamnetin-3-O-glucoside, Kaempferol-3-O-acetylglucoside, kaempferol-3-O-rutinoside, kaempferol-7-O-malonylglucoside, quercetin-3,7-O-diglucopyranoside, Quercetin-3-O-sambubioside, quercetin-3,7-dirhamnopyranoside, Quercetin-3-O-arabinosiderhamnopyranoside, dan rutin. Senyawa dengan nilai yang lebih tinggi bisa layak diproduksi sebagai kandidat obat, tetapi harus dilakukan pengujian dan optimasi lebih lanjut untuk memastikan bahwa sifat farmakokinetiknya sesuai dengan kebutuhan terapeutik yang diinginkan. Pengembangan kandidat obat adalah proses yang kompleks dan mempertimbangkan banyak faktor di luar hanya satu parameter kimia.

Tabel 4.6 Nilai Prediksi Sifat Farmakokinetika Menggunakan AI Drug Lab

Nama Senyawa	BM (kg/mol)	HA	HD	PPBR (%)	Half Life (hari)	Log P
Rosiglitazone (Obat Pembanding)	357.11	6	1	61.22	59.13	2.49
Astragalin	448.1	11	7	39.67	60.77	-0.24
Epicatechin	290.08	6	5	38.53	56.32	1.55
Epigallocatekin	458.08	11	8	45.81	68.35	2.23
Flavonol	238.06	3	1	40.2	54.74	3.17
Genistein	270.05	5	3	45.94	69.68	2.58
Hesperetin	302.08	6	3	51.95	58.74	2.52
Isoflavonoid	222.07	2	0	49.94	59.51	3.46
Isorhamnetin	316.06	7	4	45.05	68.64	2.29
Isorhamnetin 3-O-glucoside	478.11	12	7	41.0	115.95	-0.24
Kaempferol	286.05	6	4	42.46	65.93	2.28
Kaempferol-3-O-acetylglucoside	409.11	12	6	47.92	115.51	0.33
Kaempferol-3-O-rutinoside	594.16	15	9	36.77	115.54	-1.39
Kaempferol-7-O- malonylglucoside	532.09	14	5	48.05	115.39	-2.19
Katekin	290.08	6	5	38.53	56.32	1.55
Luteolin	286.05	6	4	45.82	67.89	2.28
Quercetin	302.04	7	5	43.33	67.42	1.99
Quercetin-3,7-O- diglucopyranoside	626.15	17	11	31.21	115.6	-3.07
Quercetin 3-O-sambubioside	596.14	16	10	35.7	124.63	-2.08
Quercetin-3,7- dirhamnopyranoside	594.16	15	9	32.52	115.24	-1.01
Quercetin-3-O- arabinosiderhamnopyranoside	434.08	11	7	37.81	62.31	0.1
Rutin	610.15	16	10	34.32	115.55	-1.69

Molekul yang memiliki kelarutan yang baik merupakan suatu keuntungan dalam pengembangan obat karena sifat fisikokimia ini sangat penting dalam proses farmakokinetik (ADMET), terlebih untuk obat-obat yang diberikan secara oral dan jenis obat parenteral harus sangat larut dalam air (Daina *et al.*, 2017). Molekul yang memiliki nilai Lipofilitas atau Log P yang baik merupakan suatu keuntungan dalam pengembangan obat karena sifat fisikokimia ini sangat penting dalam proses farmakokinetik. Semakin besar nilai log P maka tingkat hidrofobitas molekul semakin tinggi. Molekul yang terlalu bersifat hidrofobik akan memiliki

tingkat toksisitas lebih tinggi hal ini karena molekul obat tersebut akan tinggal dilapisan lipid bilayer lebih lama dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh. Sedangkan nilai log P yang terlalu negatif tidak baik dikarenakan molekulnya tidak dapat melewati membran lipid bilayer (Syahputra *et al.*, 2014).

Nilai berat molekul berkaitan dengan proses distribusi obat. Proses distribusi obat terjadi dengan cara menembus membrane biologis melalui proses difusi. Obat dengan berat molekul lebih dari 500 akan mempunyai ukuran molekul yang besar sehingga akan cukup sulit untuk menembus membran biologis. Berbeda dengan obat yang memiliki berat molekul lebih kecil akan memiliki ukuran molekul yang kecil sehingga akan memudahkan obat untuk menembus membran biologis. Nilai donor dan akseptor ikatan hidrogen berhubungan dengan aktivitas biologis dari suatu molekul obat. Ikatan hidrogen dapat mempengaruhi sifat-sifat kimia-fisika senyawa, seperti titik didih, titik lebur, kelarutan dalam air, kemampuan dalam pembentukan kelat dan keasaman. Perubahan sifat-sifat tersebut dapat berpengaruh terhadap aktivitas biologis senyawa (Ruswanto, 2015). Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen mendeskripsikan semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi (Syahputra *et al.*, 2014).

Istilah pengikatan protein biasanya mengacu pada hubungan reversibel suatu obat dengan protein di kompartemen plasma darah, dan pengikatan ini disebabkan oleh gaya elektrostatis dan hidrofobik antara obat dan protein (Barton *et al.*, 2007). Pengikatan Protein plasma atau *plasma protein binding* (PPB) merupakan faktor penting untuk dianalisis suatu toksin, penting untuk diketahui bahwa beberapa obat tidak menjenuhkan tempat pengikatan pada konsentrasi farmakologis biasa (Filler, 2008). *Plasma protein binding* adalah persentase dari suatu obat atau senyawa kimia yang terikat pada protein plasma darah, seperti albumin, globulin, atau lipoprotein, saat berada dalam aliran darah. Albumin Serum Manusia (HAS) adalah protein paling melimpah dalam plasma manusia dan menyumbang 50% dari total kandungan protein plasma (Bowman & Benet, 2018).

4.10 Hasil Pembahasan Senyawa Flavonoid Buah Pare Dalam Perspektif Sains Islam

Islam merupakan salah satu agama terbesar yang dianut oleh umat Islam di dunia, salah satu ajarannya ialah untuk menjamin kebahagiaan hidup pemeluknya di dunia dan di akhirat yang termaktub dalam Al-quran dan Hadish (Amalia *et al.*, 2017). Manusia diciptakan oleh Allah Swt. di bumi ini dengan keistimewaan berupa akal. Dengan akal yang dimiliki manusia dapat berfikir, sehingga manusia dapat mengolah dan mengembangkan segala sesuatu baik yang ada pada dirinya maupun alam sekitarnya. Allah Swt. menciptakan bumi dan langit beserta isinya dengan berbagai manfaat yang didalamnya terdapat suatu tanda-tanda kebesaran-Nya.

Allah menciptakan segala sesuatu di bumi dengan berpasang-pasangan, baik yang ditumbuhkan di bumi ini. Hanya saja bagaimana akal manusia dapat berfikir untuk

memanfaatkannya. Ayat Al-quran yang menggambarkan bahwa Allah menciptakan semua di bumi ini dengan berpasang-pasangan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu QS. Yasin (36) ayat 36:

سُبْحَنَ الَّذِي خَلَقَ الْأَزْوَاجَ كُلَّهَا مِمَّا تُنْبِتُ الْأَرْضُ وَمِنْ أَنْفُسِهِمْ وَمِمَّا لَا يَعْلَمُونَ

Artinya: “Maha Suci Tuhan yang telah menciptakan pasangan-pasangan semuanya, baik dari apa yang ditumbuhkan oleh bumi dan dari diri mereka maupun dari apa yang tidak mereka ketahui” (QS. Yasin [36]: 36).

Berdasarkan ayat tersebut, kata (الْأَزْوَاجُ) atau *al-azwaj* memiliki arti “berpasang-pasangan” yang dalam penelitian ini digambarkan ketika melakukan proses *docking* terjadi proses mencari posisi ataupun letak yang cocok untuk ligan saat berikatan dengan sebuah makromolekul protein. Selanjutnya kata (مِمَّا تُنْبِتُ الْأَرْضُ) atau *mimma tumbitul ardhu* memiliki arti “dari apa yang ditumbuhkan di bumi” yang dalam penelitian ini dicontohkan dengan senyawa-senyawa yang diperoleh dari buah pare yang diteliti dan diketahui memiliki aktivitas biologis sebagai antidiabetes. Selanjutnya yaitu kata (وَمِنْ أَنْفُسِهِمْ) atau *wamin anfusihim* yang artinya “dari diri mereka sendiri” yang dalam penelitian ini menggambarkan pemilihan reseptor PPAR γ yang ada di dalam tubuh manusia dan kata (وَمِمَّا لَا يَعْلَمُونَ) atau *wamimmaa laa ya'lamuun* yang memiliki arti “dari apa yang mereka tidak ketahui” yang mana proses yang terjadi di dalam tubuh tidak dapat diketahui secara langsung oleh manusia. Berdasarkan ayat tersebut diketahui betapa besarnya kuasa Allah SWT. yang dapat memasang-pasangkan segala sesuatu yang ada di bumi hingga terjadinya proses biologis yang sangat kompleks di dalam tubuh. Sesungguhnya hal-hal tersebut merupakan suatu pembuktian bahwa Allah SWT. maha kuasa atas segala penciptaan-Nya.

Segala sesuatu yang diciptakan di muka bumi ini berpasang-pasangan dan bukan tanpa tujuan, melainkan semua diciptakan dengan tujuan tertentu. Namun tidak semua tujuan yang dimaksudkan Allah SWT diketahui oleh manusia, seperti halnya manfaat buah pare yang harus terus digali potensinya, sehingga semua itu harus dipelajari terlebih dahulu. Sebagaimana firman Allah SWT dalam surat adz-Dzariyat (51) ayat 49:

وَمِنْ كُلِّ شَيْءٍ خَلَقْنَا زَوْجَيْنِ لَعَلَّكُمْ تَذَكَّرُونَ ﴿٤٩﴾

Artinya: “dan segala sesuatu Kami ciptakan berpasang-pasangan supaya kamu mengingat kebesaran Allah.” (Q.S adz-Dzariyat [51]: 49).

Menurut Tafsir Ibnu Katsir Jilid 7 (1997) makna dari lafadz *Waminkulli syaiin kholaqnaa zaujaini* yg memiliki arti “dan segala sesuatu Kami ciptakan berpasang-pasangan”, yaitu

seluruh makhluk itu berpasang-pasangan, langit dan bumi, siang dan malam, matahari dan bulan, daratan dan lautan, terang dan gelap, kesengsaraan dan kebahagiaan, surga dan neraka, hidup dengan mati, bahkan sampai pada hewan dan juga tumbuhan yang masing-masing juga berpasangan. Oleh karena itu, Allah Ta'ala berfirman, *La'alakum Tadzkuruun* yang memiliki arti “supaya kamu mengingat akan kebesaran Allah”, maka hendaklah hamba-hambanya ingat kepada-Nya sebagai Maha pencipta yang Maha Esa tiada bersekutu. Maksudnya, berlindunglah kalian kepada-Nya dan bersandarlah kepada-Nya dalam menangani semua urusan kalian. Hal tersebut menunjukkan bahwa Allah SWT. menciptakan segala sesuatu dengan berpasang-pasangan, dalam hal ini Allah menciptakan penyakit berupa antidiabetes sekaligus menciptakan obatnya berupa senyawa flavonoid yang hidup di dalam jaringan tanaman pare dan mempunyai kemampuan untuk mengobati penyakit antidiabetes.

Dari hasil penelitian ini dapat diambil beberapa poin pernyataan sains dalam islam yang dapat diambil sebagai berikut:

1. Penghargaan Terhadap Alam Sebagai Anugerah Allah SWT.

Islam mengajarkan bahwa alam semesta dan segala isinya, termasuk tumbuhan, adalah ciptaan Allah yang harus dihargai dan dipelihara. Dalam konteks ini, tumbuhan yang memiliki khasiat sebagai obat herbal dapat dianggap sebagai tanda kebesaran Allah dan anugerah-Nya bagi manusia.

2. Penggunaan Obat-Obatan Alami yang Halal

Islam mendorong penggunaan obat-obatan yang halal dan thayyib (baik), dan tumbuhan herbal yang alami sering kali memenuhi kriteria ini. Penggunaan tumbuhan sebagai obat herbal dapat dilihat sebagai cara memenuhi kebutuhan kesehatan dengan cara yang sesuai dengan prinsip-prinsip Islam.

3. Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Islam mengajarkan pentingnya mencari ilmu pengetahuan (iqra'), termasuk dalam bidang kesehatan dan pengobatan. Dalam penelitian ini, tumbuhan obat herbal merupakan salah satu bentuk pengembangan ilmu yang bermanfaat, yang sejalan dengan perintah Islam untuk mencari pengetahuan yang berguna bagi umat manusia.

4. Pengobatan Sebagai Ibadah

Dalam Islam, menjaga kesehatan adalah kewajiban, dan mencari pengobatan ketika sakit adalah bagian dari upaya menjaga amanah tubuh yang diberikan oleh Allah SWT. Dalam penelitian ini bisa dilihat sebagai bagian dari upaya manusia untuk menjaga kesehatannya, yang merupakan bentuk ibadah kepada Allah SWT.

5. Keseimbangan antara Ikhtiar dan Tawakkal serta Pola Hidup yang Seimbang

Islam mengajarkan keseimbangan antara usaha manusia (ikhtiar) dan berserah diri kepada Allah SWT (tawakkal). Dalam konteks penggunaan obat herbal, penelitian ilmiah adalah bentuk ikhtiar, sementara kesembuhan tetap disandarkan kepada kehendak Allah SWT.

6. Menghindari Syirik dalam Pengobatan

Islam melarang penggunaan praktik pengobatan yang mengandung unsur syirik atau hal-hal yang tidak sesuai dengan akidah. Penelitian ilmiah tentang obat herbal membantu memastikan bahwa pengobatan yang dilakukan tidak melibatkan unsur-unsur yang bertentangan dengan ajaran Islam, seperti takhayul atau perdukunan.

Manusia diberi akal untuk berfikir, sehingga manusia dapat mengolah dan mengembangkan segala sesuatu yang ada di alam sekitarnya. Allah Swt. menciptakan bumi dan langit beserta isinya dengan berbagai manfaat yang ada didalamnya. Bumi menghasilkan berbagai macam kekayaan alam, salah satunya adalah tumbuhan. Tumbuhan dapat bermanfaat sebagai obat, makanan, dan rezeki. Tumbuhan sering kali disebut sebagai anugerah khusus bagi manusia ((LIPI), 2011). Dengan demikian, dalam penelitian ini, yakni tumbuhan dimanfaatkan sebagai obat herbal yang dapat mengobati penyakit antidiabetes dapat dipandang sebagai upaya yang selaras dengan prinsip-prinsip Islam dalam menghargai ciptaan Allah, mengembangkan ilmu pengetahuan, dan menjaga kesehatan dengan cara yang halal dan thayyib.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan:

1. Hasil Rosiglitazone setelah *redocking* diperoleh residu ikatan hidrogen Ser86 serta memiliki energi ikatan sebelum optimasi -8.51 kkal/mol dan setelah optimasi -53.51 kkal/mol.
2. Hasil *docking* senyawa golongan flavonoid pada buah pare yang berpotensi menghambat protein target PPAR γ yaitu senyawa isorhamnetin 3-O-glucoside dan kaempferol-3-O-acetylglucoside dengan residu ikatan hidrogen yang sesuai dengan ligan target rosiglitazone yakni Ser86. Senyawa terpilih tersebut memiliki nilai energi ikatan sebelum optimasi -8.11 kkal/mol dan -9.50 kkal/mol, sedangkan setelah optimasi -47.52 kkal/mol dan -51.70 kkal/mol.
3. Hasil prediksi aktivitas biologis dengan PASSonline menunjukkan semua senyawa flavonoid memiliki aktivitas antidiabetes dengan nilai $0.5 < Pa < 0.7$ kecuali senyawa genistein, hesperetin, isoflavonoid, dan kaempferol-7-O-malonylglucoside. Pada Senyawa uji terpilih isorhamnetin 3-O-glucoside dan kaempferol-3-O-acetylglucoside memiliki nilai Pa 0.597 dan 0,575 yang sesuai dengan parameter.
4. Hasil Prediksi Farmakokinetika dengan AI Drug Lab menunjukkan bahwa tidak semua senyawa flavonoid yang diuji memenuhi parameter. Senyawa terpilih yang sesuai dengan parameter ialah epicatechin, genistein, hesperetin, isoflavonoid, katekin, luteolin, dan quercetin. Senyawa-senyawa uji yang tidak memenuhi parameter dapat dilakukan analisis ulang dengan metode yang berbeda atau disediakan secara injeksi tidak secara oral dengan kebutuhan dosis yang sesuai.

5.2 Saran

1. Hasil ini merupakan permodelan molekul yang meramalkan aktivitas secara komputerisasi. Perlu dilakukan uji lanjut yaitu uji in vitro dan in vivo untuk mengetahui aktivitas senyawa-senyawa tersebut.
2. Dapat dilakukan penelitian pada buah pare dengan senyawa selain flavonoid pada reseptor target dan obat pembanding yang sama.

DAFTAR PUSTAKA

- (LIPI), L. P. M. A.-Q. B. L. & D. K. A. R. dengan L. I. P. I. (2011). Tumbuhan Dalam Prespektif Al-Qur'an Dan Sains. In *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952.
- (LIPI), L. P. M. A.-Q. B. L. & D. K. A. R. dengan L. I. P. I. (2011). Tumbuhan Dalam Prespektif Al-Qur'an Dan Sains. In *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952.
- Abdelmoaty, M. A., Ibrahim, M. A., Ahmed, N. S., & Abdelaziz, M. A. (2010). *CONFIRMATORY STUDIES ON THE ANTIOXIDANT AND ANTIDIABETIC EFFECT OF QUERCETIN IN RATS*. 25(2), 188–192.
- Ahmadian, M., Suh, J. M., Hah, N., Liddle, C., Atkins, A. R., Downes, M., & Evans, R. M. (2013). PPAR gamma, the good, the bad & the future. *Nature Medicine*, 19(5), 1–21. <https://doi.org/10.1038/nm.3159> PPAR
- Amalia, F. K., Solihin, M., & Yunus, B. M. (2017). Nilai-Nilai Ulu Al-'Azmi Dalam Tafsir Ibnu Katsir. *Al-Bayan: Jurnal Studi Al-Qur'an Dan Tafsir*, 2(1), 74.
- Aswad, M., Christine, L., Nursamsiar, N., & Hardianti, B. (2020). STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA-SENYAWA BIOAKTIF DARI KULIT AKAR MURBEI (*Morus sp.*) TERHADAP RESEPTOR TNF- α . *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*, 23(3), 85–100. <https://doi.org/10.20956/mff.v23i3.9399>
- Bachwani Mukesh, K. R. (2011). Molecular Docking: A Review Paper. *International Journal of Innovative Research in Engineering & Management*, 2(6), 140–146. <https://doi.org/10.55524/ijirem.2022.9.1.25>
- Barton, P., Austin, R. P., & Fessey, R. E. (2007). *Effect of Plasma Protein Binding on Drug Disposition* 322 5.14.1.4 *Influence of Blood:Plasma Ratio on Pharmacokinetic Parameters* 324 5.14.1.5 *Drug-Drug Interactions* 325 5.14.2 *Experimental Aspects* 325 5.14.2.1 *Scales of Measurement of Plasma Protein Bindin*. 321–340.
- Bowman, C. M., & Benet, L. Z. (2018). An examination of protein binding and protein-facilitated uptake relating to in vitro-in vivo extrapolation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 123, 502–514. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.08.008>
- Brooijmans, N. (2009). Structural Bioinformatics; Chapter: Docking Methods, Ligand Design, and Validating Data Sets in The Structural Genomics Era. *John Wiley & Sons, Inc, February*, 635–663.
- Chelliah, D. A. (2008). Biological Activity Prediction of an Ethno Medicinal Plant *Cinnamomum camphora* Through Bio-informatics. *Ethnobotanical Leaflets*, 12, 181–190.
- Chiarelli, F., & Di Marzio, D. (2008). Peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonists and diabetes: Current evidence and future perspectives. *Vascular Health and Risk Management*, 4(2), 297–304. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s993>
- Choi, J. S., Kim, H. Y., Seo, W. T., Lee, J. H., & Cho, K. M. (2012). Roasting enhances antioxidant effect of bitter melon (*Momordica charantia* L.) increasing in flavan-3-ol and phenolic acid contents. *Food Science and Biotechnology*, 21(1), 19–26. <https://doi.org/10.1007/s10068-012-0003-7>
- Cosconati, S., Forli, S., Perryman, A. L., Harris, R., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2010). Virtual screening with AutoDock: Theory and practice. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 5(6), 597–607. <https://doi.org/10.1517/17460441.2010.484460>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(March), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Day, C., & Bailey, C. J. (2016). Rosiglitazone☆. *Reference Module in Biomedical Sciences*,

December 2015, 1–4. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.97237-4>

- Deeg, M. A., & Tan, M. H. (2008). *Pioglitazone versus Rosiglitazone: Effects on Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins in Head-to-Head Randomized Clinical Studies*. 2008. <https://doi.org/10.1155/2008/520465>
- Della-Morte, D., Palmirotta, R., Rehni, A. K., Pastore, D., Capuani, B., Pacifici, F., De Marchis, M. L., Dave, K. R., Bellia, A., Fogliame, G., Ferroni, P., Donadel, G., Cacciatore, F., Abete, P., Dong, C., Pileggi, A., Roselli, M., Ricordi, C., Sbraccia, P., ... Lauro, D. (2014). Pharmacogenomics and pharmacogenetics of thiazolidinediones: Role in diabetes and cardiovascular risk factors. *Pharmacogenomics*, 15(16), 2063–2082. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.162>
- Diabetes, D. O. F. (2010). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(SUPPL. 1). <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>
- Fadhilah, I. N., & Saryanti, D. (2019). FORMULASI DAN UJI STABILITAS FISIK SEDIAAN TABLET EKSTRAK BUAH PARE (*Momordica charantia* L.) SECARA GRANULASI BASAH. *Smart Medical Journal*, 2(1), 25. <https://doi.org/10.13057/smj.v2i1.29676>
- Fikry, M. A. (2014). Studi Penambatan Molekul Senyawa-Senyawa Flavonoid Dari Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) Pada Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR γ). *Skripsi*, 1–46. <https://repository.uinjkt.ac.id/dspace/bitstream/123456789/25585/1/M. AWALUDDIN FIKRY-FKIK.pdf>
- Filimonov, D. A., Lagunin, A. A., Glorizova, T. A., Rudik, A. V., Druzhilovskii, D. S., Pogodin, P. V., & Poroikov, V. V. (2014). Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50(3), 444–457. <https://doi.org/10.1007/s10593-014-1496-1>
- Filler, G. (2008). Extracorporeal Therapies for Poisoning. *Comprehensive Pediatric Nephrology: Text with CD-ROM*, 1045–1052. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04883-5.50074-X>
- fitria apriyani. (2015). Studi Penambatan molekul senyawa-senyawa Amidasi etil para metoksinamat pada peroxisome proliferasi-activated peceptor-gamma (PPAR γ). *Skripsi UIN Syarif Hidayatullah Jakarta*.
- Gromiha, M. M. (2008). Protein Interactions. *Biotechnology*, 5, 87–108. <https://doi.org/10.1002/9783527620869.ch3>
- Harry Noviardi, F. (2015). *POTENSI SENYAWA BULLATALISIN SEBAGAI INHIBITOR PROTEIN LEUKOTRIEN A4 HIDROLASE PADA KANKER KOLON SECARA IN SILICO*. 5(2), 65–73.
- Hartanto Setiawan. (2017). *Kajian Penempatan Ligan Pada Protein*.
- Hernandez-Quiles, M., Broekema, M. F., & Kalkhoven, E. (2021). PPAR γ in Metabolism, Immunity, and Cancer: Unified and Diverse Mechanisms of Action. *Frontiers in Endocrinology*, 12(February), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.624112>
- Irwan Lesmana Bastari, Rosita Sipayung, J. G. (2017). Respons Pertumbuhan dan Produksi Paria terhadap beberapa komposisi media tanam dan pemberian pupuk organik cair. *Agroteknologi FP USU*, 5(4), 740–748.
- Jagtap, U. B., & Bapat, V. A. (2010). Artocarpus: A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 129(2), 142–166. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.03.031>
- Kartasasmita, R. E., Herowati, R., Harmastuti, N., & Gusdinar, T. (2009). Quercetin Derivatives Docking Based on Study of Flavonoids Interaction To Cyclooxygenase-2. *Indonesian*

- Journal of Chemistry*, 9(2), 297–302. <https://doi.org/10.22146/ijc.21545>
- Kindriari Nurma Wahyusi, Novia Dwi Irmawati, R. Z. A. (2022). *Koefisien Perpindahan Massa Ekstraksi Flavonoid dari Buah Pare dengan Pelarut Etanol*. 2.
- Krieger, E., Koraimann, G., & Vriend, G. (2002). Increasing the precision of comparative models with YASARA NOVA - A self-parameterizing force field. *Proteins: Structure, Function and Genetics*, 47(3), 393–402. <https://doi.org/10.1002/prot.10104>
- Lee, M. A., Tan, L., Yang, H., Im, Y. G., & Im, Y. J. (2017). Structures of PPAR γ complexed with lobeglitazone and pioglitazone reveal key determinants for the recognition of antidiabetic drugs. *Scientific Reports*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17082-x>
- Lee, S. Y., Park, S. L., Hwang, J. T., Yi, S. H., Nam, Y. Do, & Lim, S. Il. (2012). Antidiabetic effect of morinda citrifolia (Noni) fermented by cheonggukjang in KK-A y diabetic mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/163280>
- Lefere, S., Puengel, T., Hundertmark, J., Penners, C., Frank, A. K., Guillot, A., de Muynck, K., Heymann, F., Adarbes, V., Defrêne, E., Estivalet, C., Geerts, A., Devisscher, L., Wettstein, G., & Tacke, F. (2020). Differential effects of selective- and pan-PPAR agonists on experimental steatohepatitis and hepatic macrophages☆. *Journal of Hepatology*, 73(4), 757–770. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.025>
- Lin, M. H., Tsai, J. F., & Yu, C. S. (2012). A review of deterministic optimization methods in engineering and management. *Mathematical Problems in Engineering*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/756023>
- Madala, N. E., Piater, L., Dubery, I., & Steenkamp, P. (2016). Distribution patterns of flavonoids from three Momordica species by ultra-high performance liquid chromatography quadrupole time of flight mass spectrometry: A metabolomic profiling approach. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26(4), 507–513. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.03.009>
- Malinowski, J. M., & Bolesta, S. (2000). Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A critical review. *Clinical Therapeutics*, 22(10), 1151–1168. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(00\)83060-X](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(00)83060-X)
- Matsuda, H., Morikawa, T., Toguchida, I., & Yoshikawa, M. (2002). Structural requirements of flavonoids and related compounds for aldose reductase inhibitory activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 50(6), 788–795. <https://doi.org/10.1248/cpb.50.788>
- Mishra, S., Sharma, R., Gogna, N., & Dorai, K. (2020). NMR-based metabolomic profiling of the differential concentration of phytomedicinal compounds in pericarp, skin and seeds of Momordica charantia (bitter melon). *Natural Product Research*, 0(0), 1–6. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1762190>
- Morris, G. M., Ruth, H., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). Software news and updates AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- Nafis, L. (2019). IDENTIFIKASI DAN MODIFIKASI SISI KATALITIK ENDO- β -1,4-D-XILANASE ASAL *Bacillus* sp ABDOMINAL RAYAP SECARA IN SILICO. In *Skripsi, Universitas Jember* (Issue September 2019).
- Ni Luh Ari Krisma Anjani, & Ni Putu Linda Laksmini. (2023). Potensi Isokuersitrin Sebagai Agen Antihiperpigmentasi Secara In Silico Dengan Metode Molecular Docking. *Prosiding Workshop Dan Seminar Nasional Farmasi*, 1, 171–181. <https://doi.org/10.24843/wsnf.2022.v01.i01.p14>
- NILNAR ROHMATI MAULIDIA. (2021). DOCKING OLIGOMER HEPARIN 2S DAN 2SNS DENGANKONFORMASI IDURONAT 2S0 PADA KOMPLEK RESEPTORFGFR1- FGF2

SEBAGAI ANTIKANKER. *Skripsi Uin Malang*.

- Ota, A., & Ulrih, N. P. (2017). An overview of herbal products and secondary metabolites used for management of type two diabetes. *Frontiers in Pharmacology*, 8(JUL), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00436>
- Pangestika, H., Ekawati, D., & Murni, N. S. (2022). FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN KEJADIAN DIABETES MELLITUS TIPE 2. 7, 132–150.
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera - A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605–1612. <https://doi.org/10.1002/jcc.20084>
- Pratiwi, P. Y., Mardiyansih, A., Ismiyati, N., & Setiyawan, H. (2021). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanolik , Fraksi n -Heksan , dan Fraksi Kloroform Daun Binahong (Anredera cordifolia (Ten .) Steenis) terhadap Bakteri Escherichia Coli serta Penapisan Fitokimianya. *Jurnal Jamu Indonesia*, 6(2), 84–91.
- RISMA APRIYANI. (2023). STUDI IN SILICO SENYAWA AKTIF BUAH PARE (Momordica charantia L.) GOLONGAN FLAVONOID SEBAGAI ANTI DIABETES PADA RESEPTOR PPAR? *Skripsi Uin Malang*, 4(1), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms241914495>
- Ruswanto, R. (2015). MOLECULAR DOCKING EMPAT TURUNAN ISONICOTINOHYDRAZIDE PADA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ENOYL-ACYL CARRIER PROTEIN REDUCTASE (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan Dan Farmasi*, 13(1), 135–141. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v13i1.25>
- RUTH HUEY, GARRETT M. MORRIS, ARTHUR J. OLSON, D. S. G. (2007). *Software News and Update A Semiempirical Free Energy Force Field with Charge-Based Desolvation*. <https://doi.org/10.1002/jcc.20634>
- SAFIRA ARDILLA. (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, Universitas Islam Negeri Malang*, 5, 1–14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558907/>
- Sakti Purwanto, D., Susanti, H., & Sugihartini, N. (2021). Docking Molekuler Potensi Anti Inflamasi Quersetin Daun Kelor (Moringan oleifera L.) dengan Autodock-Vina. *Jurnal Ilmiah Manusia Dan Kesehatan*, 4(2), 2614–3151. <http://jurnal.umpar.ac.id/index.php/makes>
- Sasmita, F. W., Susetyarini, E., Husamah, H., & Pantiwati, Y. (2017). Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (Tithonia diversifolia) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (Rattus norvegicus) yang Diinduksi Alloxan. *Biosfera*, 34(1), 22. <https://doi.org/10.20884/1.mib.2017.34.1.412>
- Setiawan, H., & Irawan, M. I. (2017). Kajian Pendekatan Penempatan Ligan Pada Protein Menggunakan Algoritma Genetika. *Jurnal Sains Dan Seni ITS*, 6(2), 2–6. <https://doi.org/10.12962/j23373520.v6i2.25468>
- Situmorang, C. C. O., & Hasibuan, R. (2023). Karakteristik Tumbuhan Pare (Momordica charantia L.) yang Berhasil Dimanfaatkan sebagai Bahan Pangan di Desa Tebing Linghahara Kabupaten Labuhanbatu. *Bioscientist: Jurnal Ilmiah Biologi*, 11(1), 256. <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v11i1.7385>
- Spitzmüller, A., Velec, H. F. G., & Klebe, G. (2011). MiniMuDS: A new optimizer using knowledge-based potentials improves scoring of docking solutions. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 51(6), 1423–1430. <https://doi.org/10.1021/ci200098v>

- Syahputra, G., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. (2014). Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1), 55–67.
- Tan, S. P., Parks, S. E., Stathopoulos, C. E., & Roach, P. D. (2014). Extraction of Flavonoids from Bitter Melon. *Food and Nutrition Sciences*, 05(05), 458–465. <https://doi.org/10.4236/fns.2014.55054>
- Tandi Herbie. (2015). *Kitab tanaman berkhasiat obat 226 tumbuhan obat untuk penyembuhan penyakit dan kebugaran tubuh*.
- Terry L. Schwinghammer, Julia M. Koehler, Jill S. Borchert, Douglas Slain, S. K. P. (2009). *Pharmacotherapy Casebook: A Patient-Focused Approach* (5th ed.).
- Thirumal Kumar, D., & George Priya Doss, C. (2016). Investigating the inhibitory effect of Wortmannin in the hotspot mutation at codon 1047 of PIK3CA kinase domain: A molecular docking and molecular dynamics approach. In *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* (1st ed., Vol. 102). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2015.09.008>
- Tian, H., Ketkar, R., & Tao, P. (2022). ADMETboost: a web server for accurate ADMET prediction. *Journal of Molecular Modeling*, 28(12), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00894-022-05373-8>
- Tyagi, S., Gupta, P., Saini, A., Kaushal, C., & Sharma, S. (2011). The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 2(4), 236–240. <https://doi.org/10.4103/2231-4040.90879>
- Vessal, M., Hemmati, M., & Vasei, M. (2003). Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology - C Toxicology and Pharmacology*, 135(3), 357–364. [https://doi.org/10.1016/S1532-0456\(03\)00140-6](https://doi.org/10.1016/S1532-0456(03)00140-6)
- Vieira, R., Souto, S. B., Sánchez-López, E., Machado, A. L., Severino, P., Jose, S., Santini, A., Fortuna, A., García, M. L., Silva, A. M., & Souto, E. B. (2019). Sugar-lowering drugs for type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome—review of classical and new compounds: Part-i. *Pharmaceuticals*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/ph12040152>
- Wang, L., Waltenberger, B., Pferschy-wenzig, E., Blunder, M., Liu, X., Malainer, C., Blazevic, T., Schwaiger, S., Rollinger, J. M., Heiss, E. H., Schuster, D., Kopp, B., Bauer, R., Stuppner, H., Dirsch, V. M., & Atanasov, A. G. (2014). Natural product agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ): a review. *Biochemical Pharmacology*, 92(1), 73–89. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.07.018>
- Wang, Z., Zheng, L., Wang, S., Lin, M., Wang, Z., Kong, A. W. K., Mu, Y., Wei, Y., & Li, W. (2023). A fully differentiable ligand pose optimization framework guided by deep learning and a traditional scoring function. *Briefings in Bioinformatics*, 24(1). <https://doi.org/10.1093/bib/bbac520>
- Winkelmayer, W. C., Setoguchi, S., Levin, R., & Solomon, D. H. (2008). Comparison of cardiovascular outcomes in elderly patients with diabetes who initiated rosiglitazone vs pioglitazone therapy. *Archives of Internal Medicine*, 168(21), 2368–2375. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.21.2368>
- Wong, S. E., & Lightstone, F. C. (2011). Accounting for water molecules in drug design. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 6(1), 65–74. <https://doi.org/10.1517/17460441.2011.534452>
- Yamanouchi, T. (2010). Concomitant therapy with pioglitazone and insulin for the treatment of type 2 diabetes. *Vascular Health and Risk Management*, 6(1), 189–197. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s5838>
- Yau, H., Rivera, K., Lomonaco, R., & Cusi, K. (2013). The future of thiazolidinedione therapy

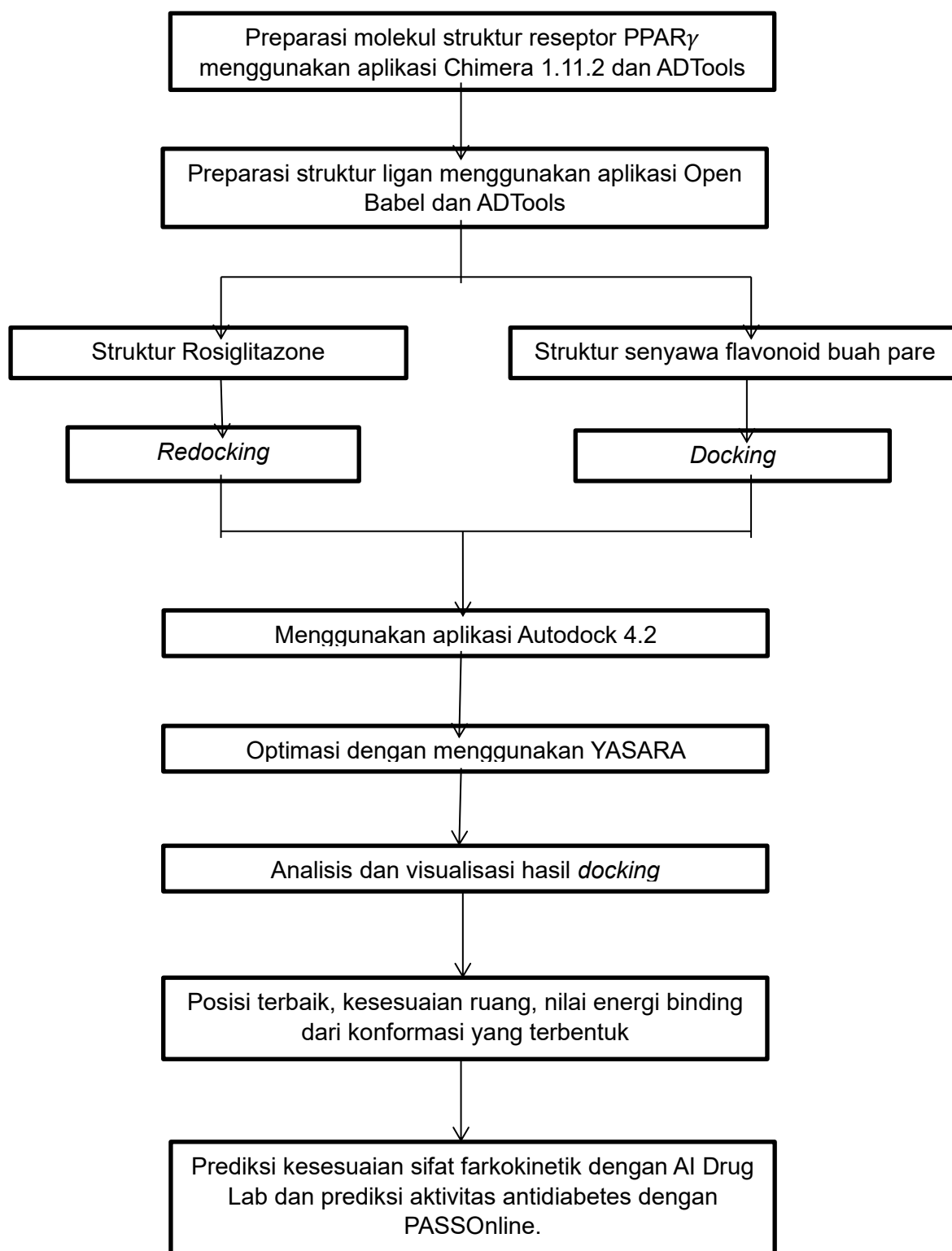
in the management of type 2 diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*, 13(3), 329–341. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0378-8>

Yuan, S., Chan, H. C. S., & Hu, Z. (2017). Using PyMOL as a platform for computational drug design. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 7(2). <https://doi.org/10.1002/wcms.1298>

Zhang, Y., Lu, P., Jin, H., Cui, J., Miao, C., He, L., Yu, J., Ding, X., & Zhang, H. (2023). Integrated Secondary Metabolomic and Antioxidant Ability Analysis Reveals the Accumulation Patterns of Metabolites in *Momordica charantia* L. of Different Cultivars. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19). <https://doi.org/10.3390/ijms241914495>

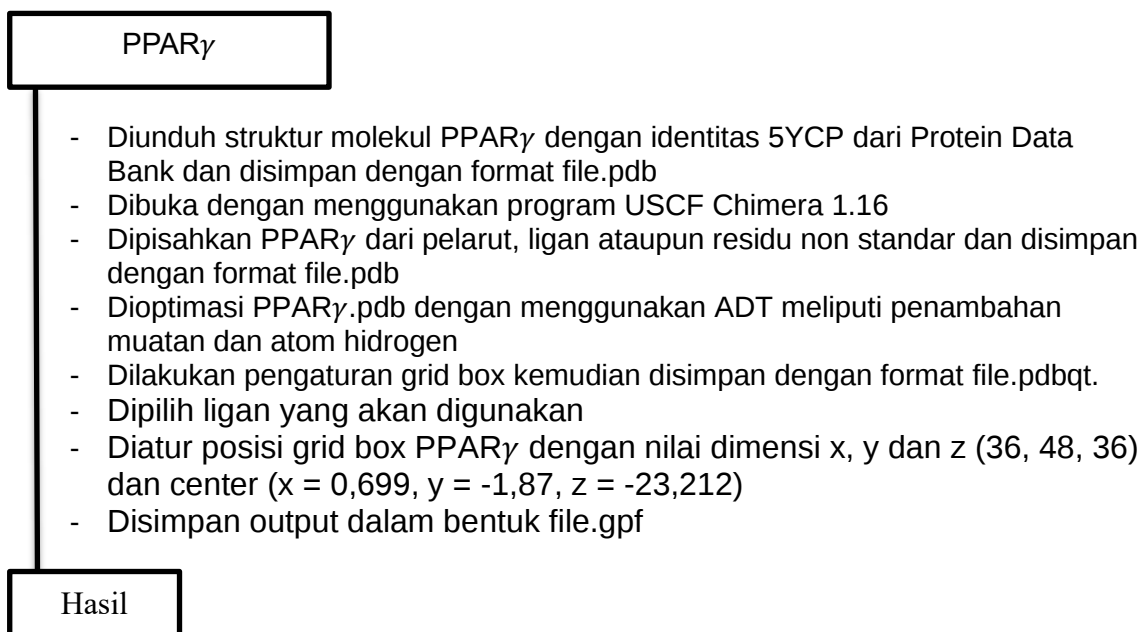
LAMPIRAN

Lampiran 1. Rancangan Penelitian

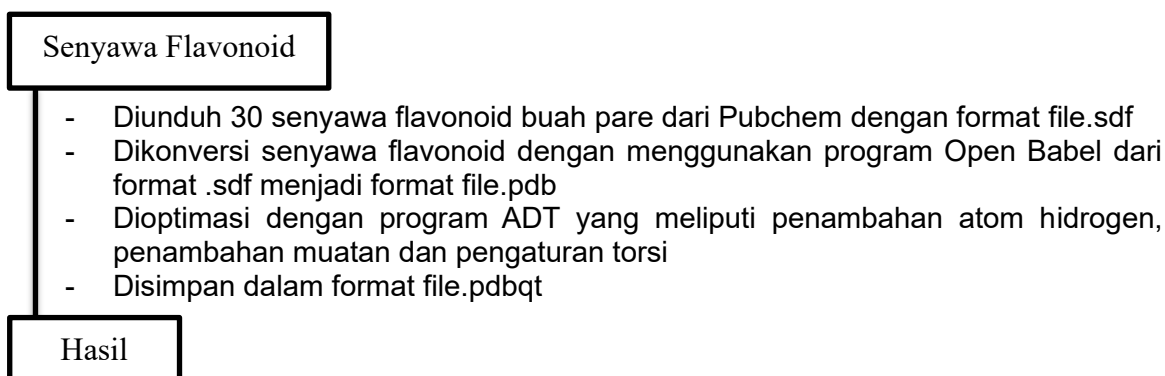


Lampiran 2. Diagram Alir

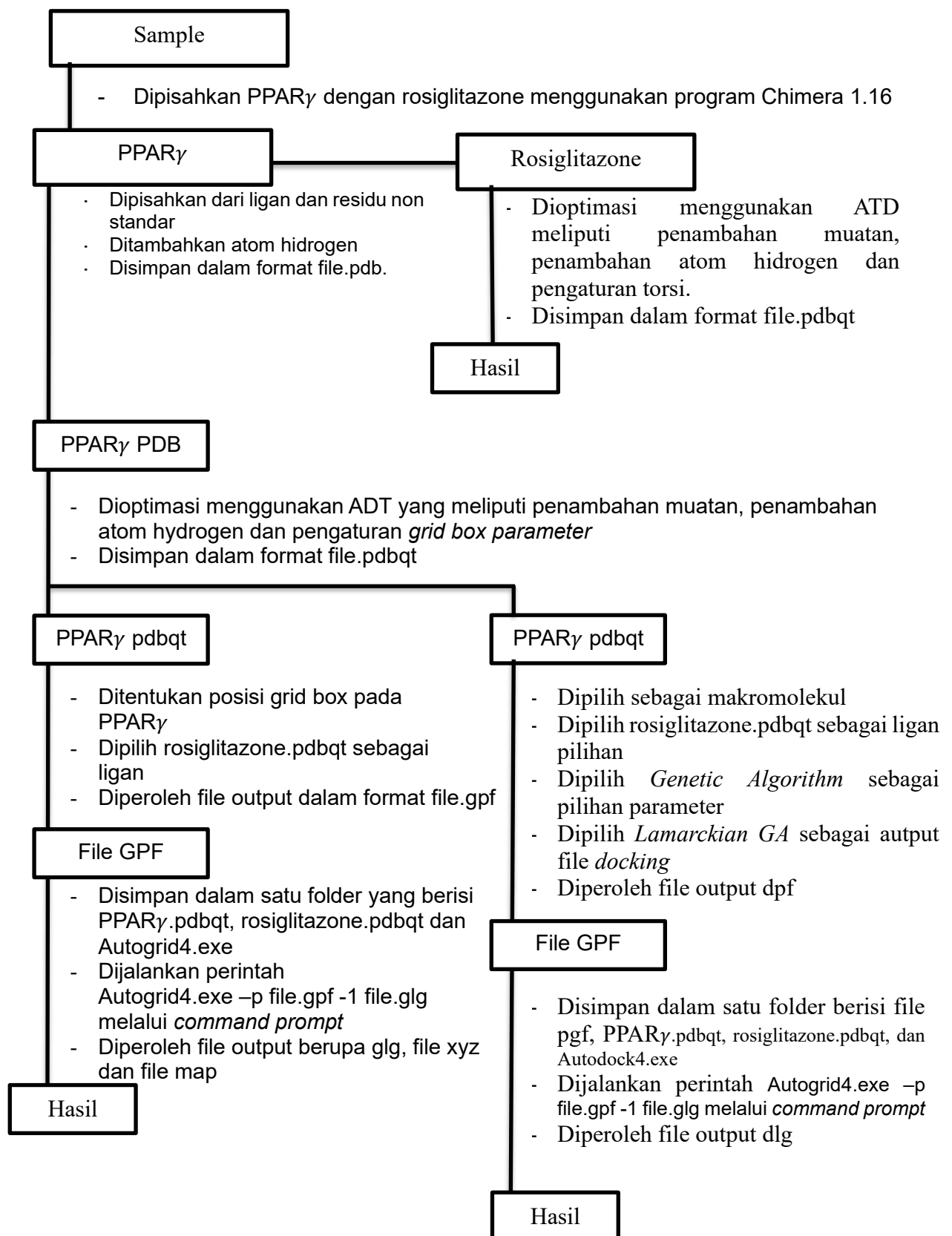
2.1 Penyiapan Struktur Protein PPAR γ



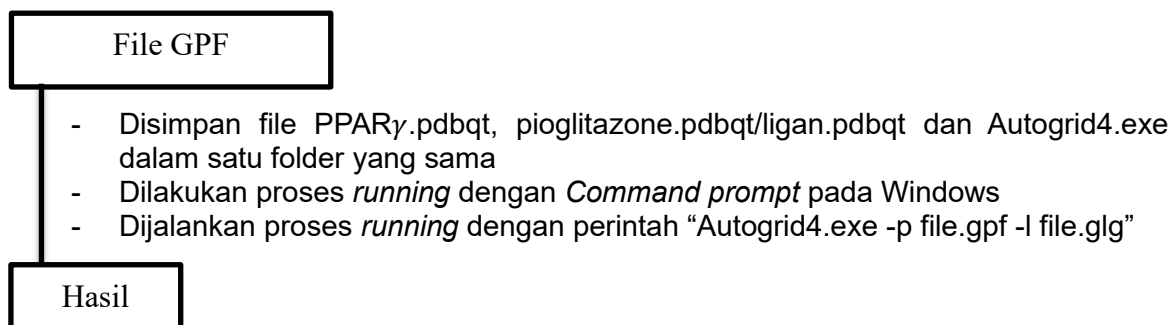
2.2 Penyiapan Struktur Ligan



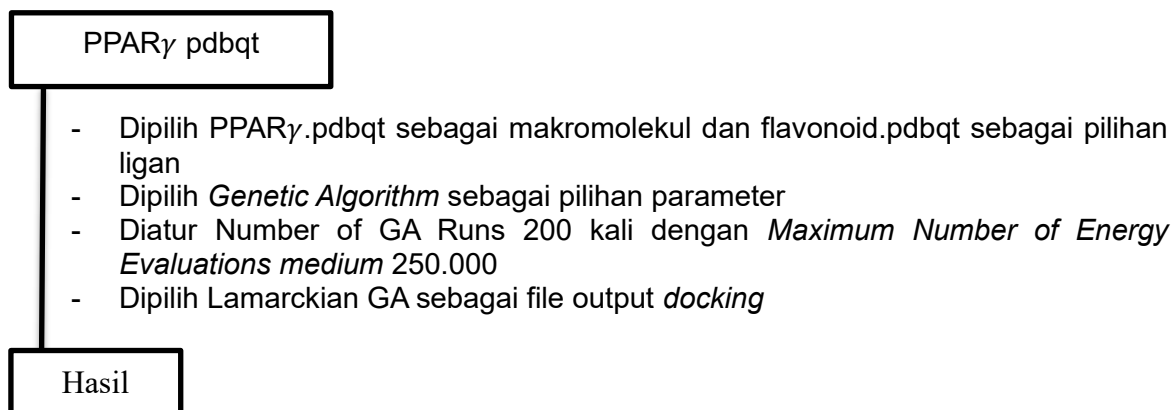
2.3 Redocking (Penambatan Ulang)



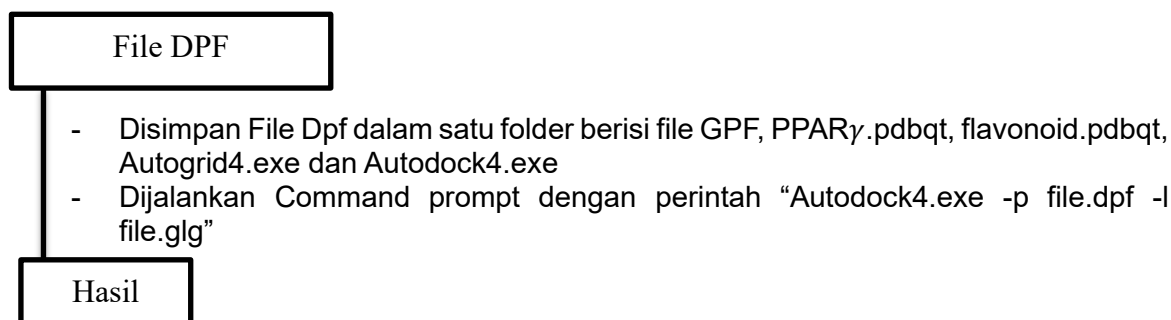
2.4 Pembentukan File GLG



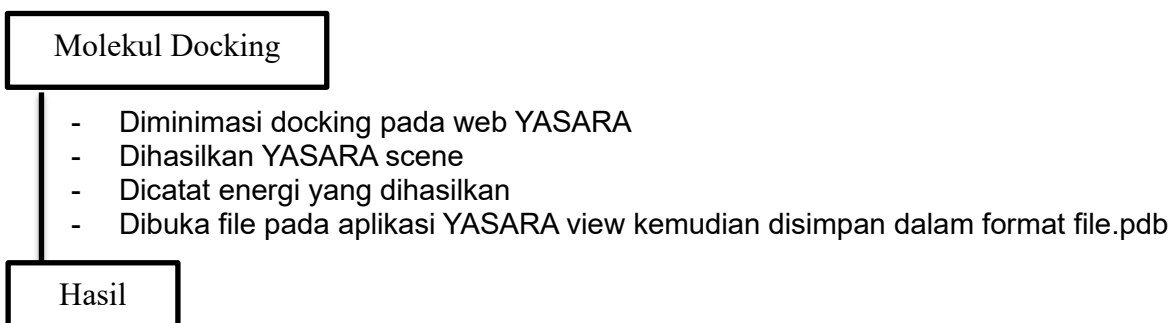
2.5 Pembentukan File DPF



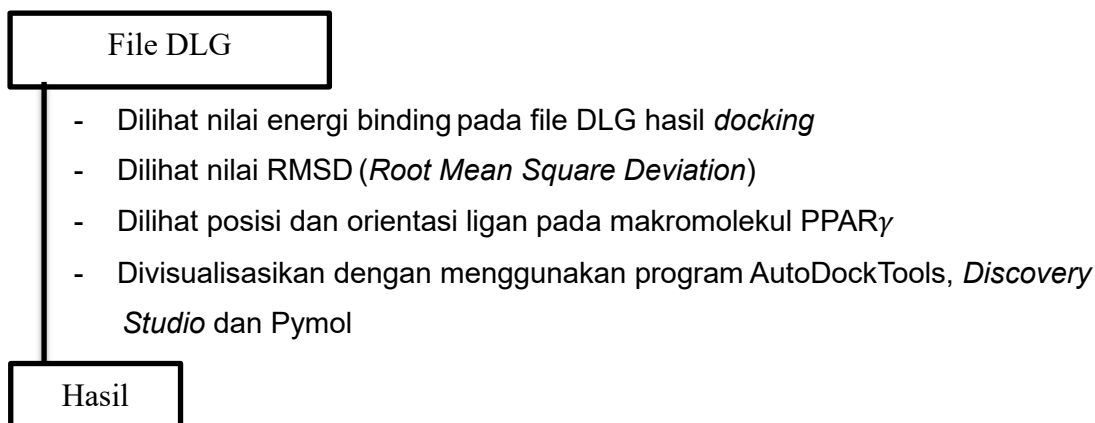
2.6 Pembentukan File DLG



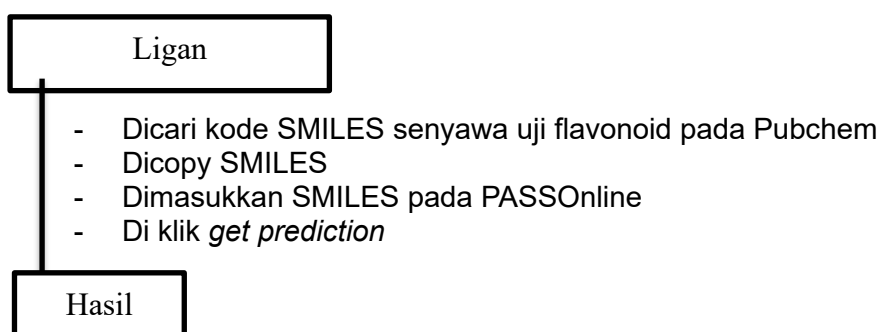
2.7 Optimasi Hasil Molekular *Docking*



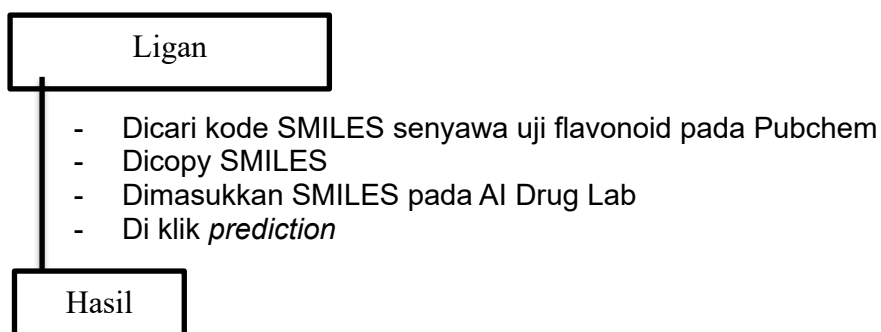
2.8 Analisis dan Visualisasi Molekular *Docking* dan Optimasi



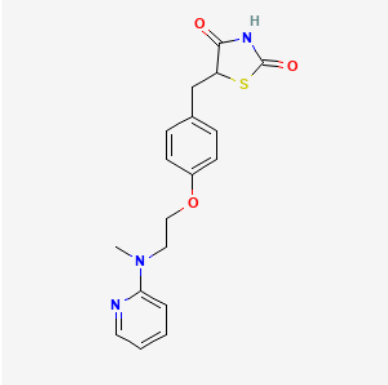
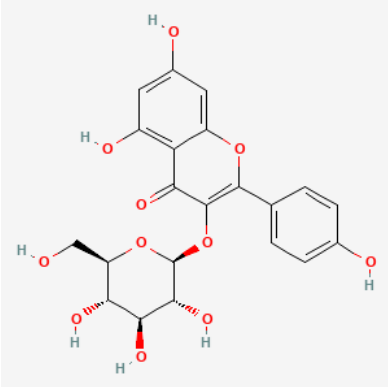
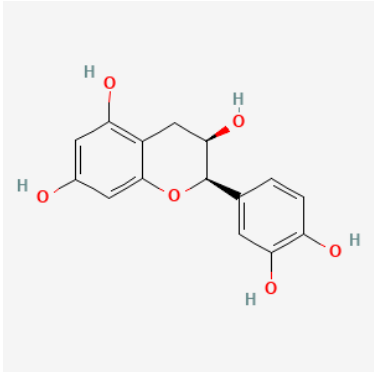
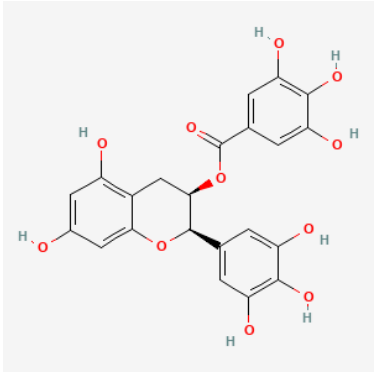
2.9 Prediksi Aktivitas Antidiabetes Menggunakan PASSOnline

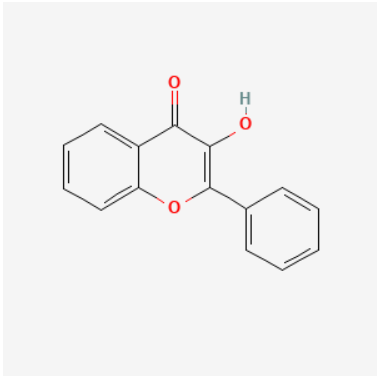
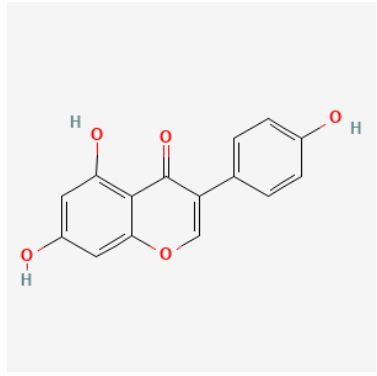
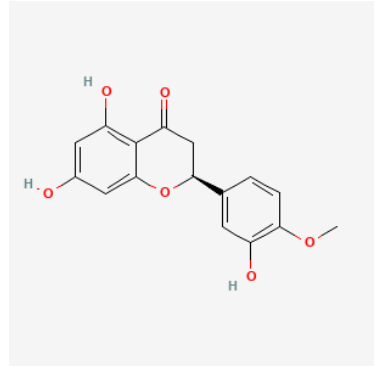
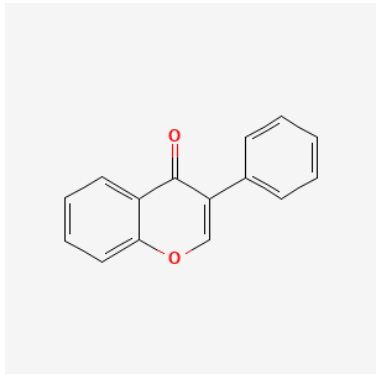


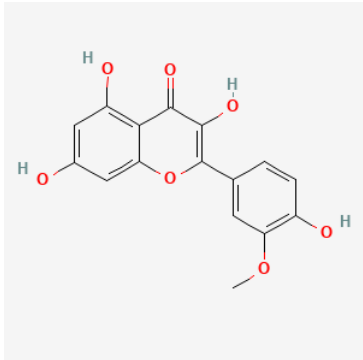
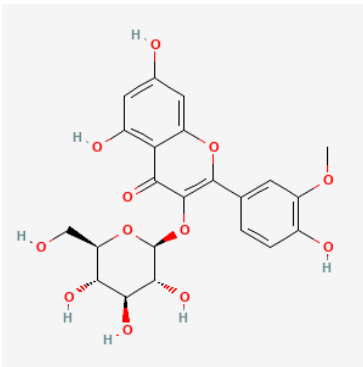
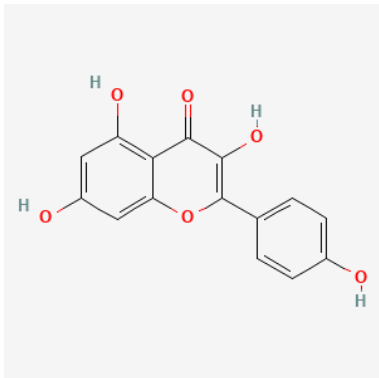
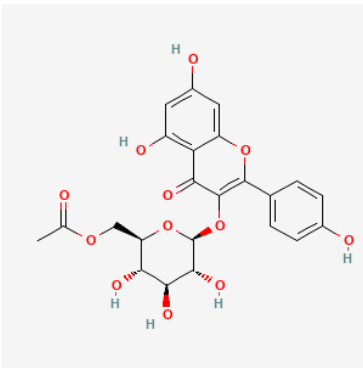
2.10 Prediksi Sifat Farmakokinetik Menggunakan AI Drug Lab

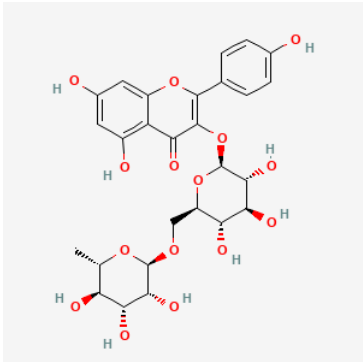
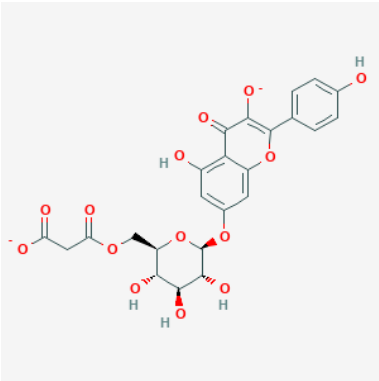
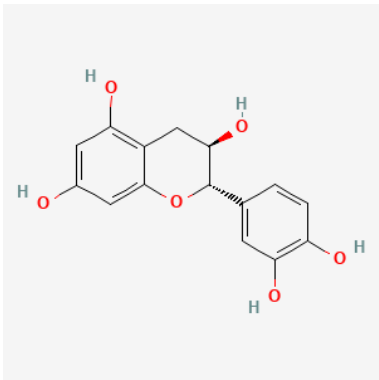
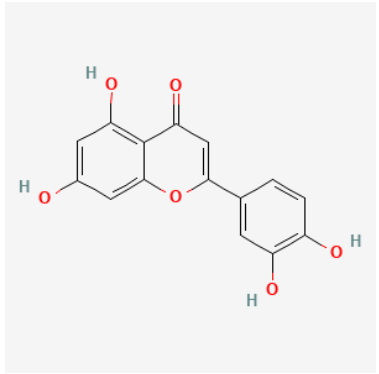


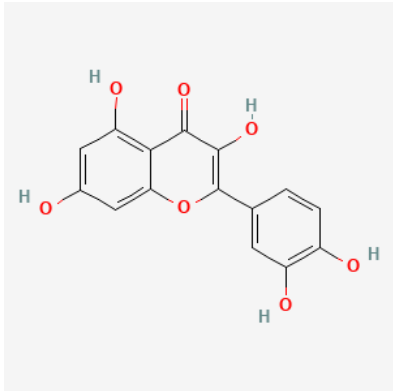
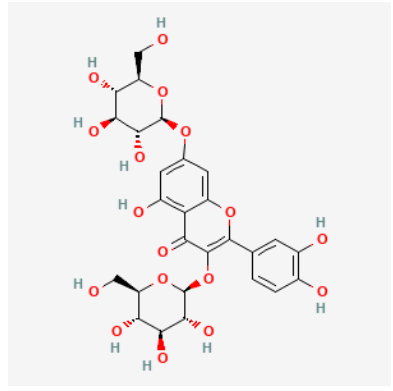
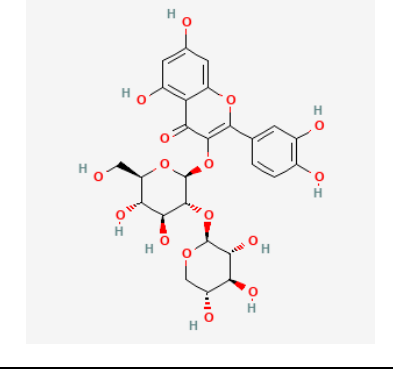
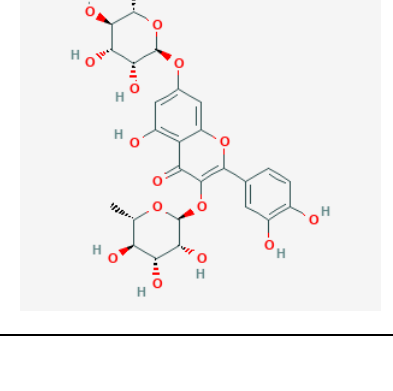
Lampiran 3. Struktur 2D dan Smiles Rosiglitazone dan Ligan Uji dari PubCehm

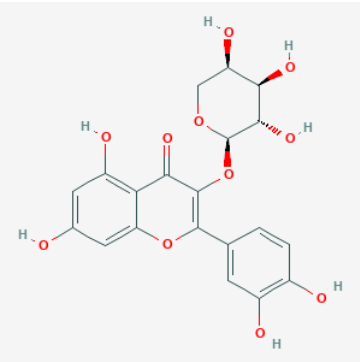
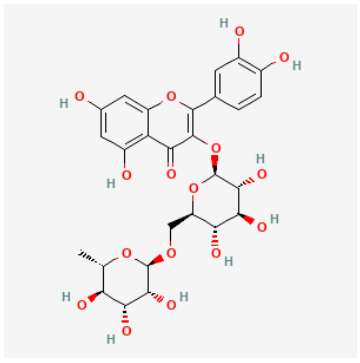
No	Nama Senyawa	2D	SMILES
1	Rosiglitazone		<chem>CN(CCOC1=CC=C(C=C1)CC2C(=O)NC(=O)S2)C3=CC=CC=N3</chem>
2	Astragalin		<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>
3	Epicatechin		<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
4	Epigallocatekin		<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C=C4)O)O</chem>

5	Flavonol		<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=CC=CC=C3O2)O</chem>
6	Genistein		<chem>C1=CC(=CC=C1C2=COC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)O</chem>
7	Hesperetin		<chem>COC1=C(C=C(C=C1)C2CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>
8	Isoflavonoid		<chem>C1=CC=C(C=C1)C2=COC3=CC=CC=C3C2=O</chem>

9	Isorhamnetin		<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
10	Isorhamnetin 3-O-glucoside		<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O</chem>
11	Kaempferol		<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O</chem>
12	Kaempferol-3-O-acetylglucoside		<chem>CC(=O)OCC1C(C(C(C(O1)OC2=C(O)C3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)O)C4=CC=C(C=C4)O)O)O</chem>

13	Kaempferol-3-O-rutinoside		<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC=C(C(=C5)O)O)O)O)O)O)O</chem>
14	Kaempferol-7-O-malonylglucoside		<chem>C1=CC(=CC=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C3O2)OC4C(C(C(C(O4)COC(=O)CC(=O)[O-])O)O)O)[O-])O</chem>
15	Katekin		<chem>C1C(C(OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>
16	Luteolin		<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C3O2)O)O)O)O</chem>

17	Quercetin		<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>
18	Quercetin 3,7-O-diglucopyranoside		<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)OC5C(C(C(C(O5)CO)O)O)O)O)O</chem>
19	Quercetin 3-O-sambubioside		<chem>C1C(C(C(C(O1)OC2C(C(C(OC2OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)CO)O)O)O)O</chem>
20	Quercetin-3,7-dirhamnopyranoside		<chem>CC1C(C(C(C(O1)OC2=CC(=C3C(=C2)OC(=C(C3=O)OC4C(C(C(C(O4)C)O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O</chem>

21	Quercetin-3-O-arabinosiderhamnopyranoside		<chem>C1C(C(C(C(O1)OC2=C(OC3=CC(=CC(=C3C2=O)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O</chem>
22	Rutin		<chem>CC1C(C(C(C(O1)OCC2C(C(C(C(O2)OC3=C(OC4=CC(=CC(=C4C3=O)O)O)C5=CC(=C(C=C5)O)O)O)O)O)O)O)O</chem>

Lampiran 4. Data Residu PPAR γ yang Terdeteksi Berinteraksi dengan Ligan Uji pada Dsv Sebelum dan Sesudah Optimasi

Senyawa Uji	Residu Hasil <i>Docking</i>		Residu Setelah Optimasi	
	Jenis Ikatan		Asam Amino	
Rosiglitazone	Ikatan Hidrogen Konvensional		Ikatan Hidrogen Konvensional	
	Ikatan Hidrogen Karbon		Ikatan Hidrogen Karbon	
	Van der Waals		Van der Waals	
Astragalin	Ikatan Hidropobik		Ikatan Hidropobik	
	Pi-Sulfur		Pi-Sulfur	
	Ikatan Hidrogen Konvensional		Ikatan Hidrogen Konvensional	
	Ikatan Hidrogen Karbon		Ikatan Hidrogen Karbon	
	Ikatan Hidrogen Pi-Donor		Ikatan Hidrogen Pi-Donor	
	Van der Waals		Van der Waals	

Epicatechin	Hidropobik	Arg85, Met161, Leu127, Val136	Hidropobik	Arg85
	Pi-Sulfur	Met145, Cys82	Pi-Sulfur	Met145
	Ikatan Hidrogen Konvensional	Cys82, Ser86, Tyr124, Ile123	Ikatan Hidrogen Konvensional	Tyr124
	Ikatan Hidrogen Karbon	-	Ikatan Hidrogen Karbon	Cys82
	Ikatan Hidrogen Pi-Donor	Arg85	Ikatan Hidrogen Pi-Donor	Arg85
	Van der Waals	Leu137, Ile138, Leu130, Met126, Ile122, Lys164, His246, Tyr270, His120	Van der Waals	Ser86, Tyr270, His120, His246, Lys164, Phe160, Ile123, Met126, Leu137, Ser139, Ile138
Epigallocatekin	Ikatan Hidropobik	Leu127, Arg85, Ile123, Cys82	Ikatan Hidropobik	Leu127, Leu130, Arg85, Tyr124, Cys82
	Pi-Sulfur	-	Pi-Sulfur	Met161
	Ikatan Hidrogen Konvensional	Met145, Tyr124, Ser86, Arg85, Glu140, Ile78	Ikatan Hidrogen Konvensional	Met145, Tyr124, Ser86, Arg85, Glu140
	Ikatan Hidrogen Karbon	-	Ikatan Hidrogen Karbon	Leu137
	Ikatan Hidrogen Pi-Donor	Cys82	Ikatan Hidrogen Pi-Donor	-
	Van der Waals	Lys164, Phe160, Leu150, Gly81, Arg77, Leu137, Ser139, Gly141, Leu25, Ile123, His120	Van der Waals	Phe160, Met131, Leu150, Ile78, Gly81, Ser139, Leu25, Ile123, His120, His146, Lys164
Flavonol	Ikatan Hidropobik	Leu127, Val136, Ile138, Leu130, Met145, Cys82, Arg85	Ikatan Hidropobik	Leu127, Cys82, Ile138, Val136, Leu130, Arg85
	Pi-Sulfur	Met161	Pi-Sulfur	Met161
	Ikatan Hidrogen Konvensional	Ser86	Ikatan Hidrogen Konvensional	-

Genistein	Ikatan Hidrogen Karbon		Ser86	Ikatan Hidrogen Karbon		Ser86
	Van der Waals		Ile138, Leu130	Van der Waals		Phe160, Met161, Ile138, Leu137, Ile130
	Ikatan Hidropobik		Cys82, Ala89, Leu127, Ile123, Arg85	Ikatan Hidropobik		Ile123, Ala89, Val136, Cys82, Leu127, Arg85
	Pi-Sulfur		Met161, Met126	Pi-Sulfur		Met126
	Pi-Cation		Arg85	Pi-Cation		Arg85
	Ikatan Hidrogen Konvensional		Tyr124, Leu137	Ikatan Hidrogen Konvensional		Tyr124, Leu137
	Ikatan Hidrogen Karbon		His246	Ikatan Hidrogen Karbon		-
Hesperetin	Van der Waals		Ser86, Tyr270, His120, Lys164, Phe160, Ile123, Glu140, Ser139, Val136, Gly141, Ile138	Van der Waals		Ile123, Ser86, His246, Lys164, Phe160, Val136, Ile138, Ser139, Glu140, Gly141, Leu130
	Ikatan Hidropobik		Cys82, Leu127, Arg85, Leu130	Ikatan Hidropobik		Leu127, Arg85, Tyr124, Cys82
	Pi-Sulfur		Met161, Cys82	Pi-Sulfur		Met161, Cys82,
	Ikatan Hidrogen Konvensional		Arg85, Leu137	Ikatan Hidrogen Konvensional		Cys82, Leu137
	Ikatan Hidrogen Karbon		Glu92, Ala89	Ikatan Hidrogen Karbon		Glu92
	Van der Waals		Val136, Ile138, Ser139, Leu130, Ile122	Van der Waals		Tyr124, Ser86, Ile123, Ile122, Leu25, Leu130, Ile138, Met161
	Ikatan Hidropobik		Leu127, Met126, Ile123, Ile93, Phe23	Ikatan Hidropobik		Ala89, Ile93, Met126, Phe23, Val136, Leu127, Cys82, Arg85
Isoflavonoid	Pi-Sulfur		Cys82, Arg85	Pi-Sulfur		-
	Pi-Cation		Arg85	Pi-Cation		Arg85
	Ikatan Hidrogen Konvensional		His120	Ikatan Hidrogen Konvensional		-

Isorhamnetin	Ikatan Hidrogen Karbon		Tyr124, Tyr270		Ikatan Hidrogen Karbon		His246	
	Ikatan Hidrogen Pi-Donor		Tyr270		Ikatan Hidrogen Pi-Donor		-	
	Van der Waals		Ser86, Leu262, Gln83		Van der Waals		Phe160, Phe79, Gln83, Leu262, Tyr270, His120, Ser86, Ile123, Met131	
	Ikatan Hidropobik		Phe79, Leu127, Lys164, Phe160, Cys82, Met161, Leu266, Leu250		Ikatan Hidropobik		Met161, Lys164, Leu127, Tyr124, Leu250, Leu266, Cys82	
	Pi-Sulfur		-		Pi-Sulfur		Cys82	
	Pi-Cation		His246		Pi-Cation		His246	
	Ikatan Hidrogen Konvensional		Ile123, Leu137, Leu25		Ikatan Hidrogen Konvensional		Leu25, Leu137	
	Ikatan Hidrogen Karbon		-		Ikatan Hidrogen Karbon		Tyr19, Met126	
	Ikatan Hidrogen Pi-Donor		Arg85		Ikatan Hidrogen Pi-Donor		-	
	Van der Waals		Ile138, Ser139, Val136, Phe23, Thr26, Tyr19, Ser129, Leu181, Ile122		Van der Waals		Glu92, Pro24, Phe23, Thr26, Ser129, Lys27, Ile123, Ser86, Cys82, Ile138, Val136	
Isorhamnetin 3-O-glucoside	Ikatan Hidropobik		Leu127, Met126, Lys27, Leu130, Arg85		Ikatan Hidropobik		Ala89, Leu127, Leu130, Met126	
	Pi-Sulfur		-		Pi-Sulfur		Met126	
	Pi-Cation		Arg85		Pi-Cation		Arg85	
	Ikatan Hidrogen Konvensional		Tyr124, Met161, Met145		Ikatan Hidrogen Konvensional		Tyr124, Ser86	
	Ikatan Hidrogen Karbon		His246, Ile78		Ikatan Hidrogen Karbon		His246, Cys82, Gly81, Ser86	
	Ikatan Hidrogen Pi-		Arg85, Cys82		Ikatan Hidrogen Pi-		-	

	Donor			Donor		
Kaempferol	Van der Waals		Leu266, Gln83, Ser86, Met126, Leu130, Leu150, Ile138, Gly81, Phe160, Lys164, Tyr270, His120	Van der Waals		Ile78, Met145, Leu150, Met131, Leu250, Tyr270, Leu266, Gln83, Met161, His120, Lys164, Phe160, Ile123, Ala89, Met126, Leu130, Leu25, Leu137, Ser139
		Ikatan Hidropobik	Ile123, Ala89, Leu127, Val136, Arg85, Ile78, Cys82, Met161		Ikatan Hidropobik	Val136, Ile138, Leu127, Arg85
		Pi-Sulfur	Cys82, Met161		Pi-Sulfur	Cys82
		Ikatan Hidrogen Konvensional	Leu25, Ile123, Leu137		Ikatan Hidrogen Konvensional	Leu25, Leu137
		Ikatan Hidrogen Pi-Donor	Arg85		Ikatan Hidrogen Pi-Donor	-
Kaempferol-3-O-acetylglucoside	Van der Waals		Ile122, Phe23, Lys27, Thr26, Ser129, Ser139, Ile138, Val136	Van der Waals		Glu92, Phe23, Thr26, Ser129, Ile123, Ser86, Cys82, Ile138, Val136
		Ikatan Hidropobik	Met126, Leu127, Leu130		Ikatan Hidropobik	Met126, Ala89, Leu127, Leu130
		Pi-Cation	Arg85		Pi-Cation	Arg85
		Ikatan Hidrogen Konvensional	Tyr270, His246, Tyr124, Met145		Ikatan Hidrogen Konvensional	Ser86, Tyr270, Tyr124
		Ikatan Hidrogen Karbon	-		Ikatan Hidrogen Karbon	Ile123, Cys82
		Ikatan Hidrogen Pi-Donor	Arg85, Cys82		Ikatan Hidrogen Pi-Donor	Cys82
	Van der Waals		Leu262, Leu250, Gln83, Ser86, Met126, Leu130, Leu150, Ile78, Ile138, Phe160, Lys164, Leu266, His120	Van der Waals		Leu130, Leu137, Leu150, Ile78, Ile138, Lys164, Phe160, His120, His246, Leu266, Gln83, Leu262, Leu250, Phe79,

					Ala89, Met126
		Ikatan Hidropobik	Phe79, Ile123, Leu127, Met161, Ala89, Val136, Arg85	Ikatan Hidropobik	Val136, Leu127
		Pi-Sulfur	Cys82	Pi-Sulfur	Met145, Met161
		Pi-Cation	-	Pi-Cation	Arg85
Kaempferol-3-O-rutinoside		Ikatan Hidrogen Konvensional	Leu25, Arg85, Ser86, Tyr124, Gly81, Leu137	Ikatan Hidrogen Konvensional	Gly81, Cys82, Arg85, Leu25, Ser86
		Ikatan Hidrogen Karbon	-	Ikatan Hidrogen Karbon	Ile123, Ile138, Leu127, Met126, Leu25
	Van der Waals		His246, Met161, Lys164, Phe160, Ile123, Ala89, Ser129, Met126, Thr26, Phe23, Pro24, Glu140, Val136, Phe84, Tyr270, His120	Van der Waals	Leu137, Ser139, Leu130, Ser129, Thr26, Phe23, Pro24, Glu92, Glu140, Ala89, Met131, Tyr124, Lys164, His246
		Ikatan Hidropobik	Cys82, Leu127, Ile138, Leu130, Leu25, Arg85	Ikatan Hidropobik	Phe160, Met161, Arg85, Ile138, Leu25, Cys82
Kaempferol-7-O-malonylglucoside		Pi-Sulfur	-	Pi-Sulfur	Cys82
		Ikatan Hidrogen Konvensional	Ser86, Arg85, Leu25, Glu140, Ser139, Gly141, Met145	Ikatan Hidrogen Konvensional	Cys82, Ser86, Arg85, Gly141, Leu25, Glu140
		Ikatan Hidrogen Karbon	-	Ikatan Hidrogen Karbon	Ile138, Pro24, Leu25, Arg85
		Ikatan Hidrogen Pi- Donor	Cys82	Ikatan Hidrogen Pi- Donor	Arg85
	Van der Waals		Met126, Phe23, Thr26, Pro24, Leu137, Ile78, Met161, Ile138, Leu130, Leu150	Van der Waals	Gly81, Ile78, Met145, Met161, Val136, Leu150, Ser139, Leu137, Leu130, Thr26, Phe23, Met126
		Ikatan Hidropobik	Leu127, Ile123, Ala89, Val136, Arg85	Ikatan Hidropobik	Leu127, Ile123, Ala89, Arg85, Cys82

Katekin	Pi-Sulfur	Met145	Pi-Sulfur	-
	Ikatan Hidrogen Konvensional	Tyr124, Cys82, Ser86, Arg85, Met161, Leu137	Ikatan Hidrogen Konvensional	Ser86, Cys82, Tyr124, Met161, Leu137
	Ikatan Hidrogen Karbon	Lys164	Ikatan Hidrogen Karbon	-
	Ikatan Hidrogen Pi-Donor	-	Ikatan Hidrogen Pi-Donor	His246
	Van der Waals	Ile123, Tyr270, His120, His246, Phe160, Ile138, Val136, Leu130	Van der Waals	Tyr270, Phe160, Ile138, Ser139, Glu140, Val136, Leu130, Ile123
	Ikatan Hidropobik	Leu127, Lys164, Tyr124, Cys82, Arg85	Ikatan Hidropobik	Arg85, Leu127, Lys164, Tyr124, Cys82
Luteolin	Pi-Sulfur	Met161, Cys82	Pi-Sulfur	Cys82
	Ikatan Hidrogen Konvensional	Leu137, Ser86, Tyr124	Ikatan Hidrogen Konvensional	Tyr124
	Van der Waals	Ser139, Ile138, Val136, Leu130, Ile123, Phe160, Lys164, His246, Tyr270, His120	Van der Waals	Ile123, Ser86, Tyr270, His246, Lys164, Phe160, Ile138, Glu140, Leu137, Ser139, Leu130
	Ikatan Hidropobik	Leu127, Arg85, Cys82, Tyr124	Ikatan Hidropobik	Leu127, Arg85
Quercetin	Pi-Sulfur	Met161	Pi-Sulfur	Cys82, Met161
	Ikatan Hidrogen Konvensional	Ile123, Leu137, Leu25	Ikatan Hidrogen Konvensional	Leu25, Leu137
	Ikatan Hidrogen Karbon	Ser129	Ikatan Hidrogen Karbon	-
	Ikatan Hidrogen Pi-Donor	Arg85	Ikatan Hidrogen Pi-Donor	-
	Van der Waals	Ile138, Ser139, Val136, Phe23, Tyr19, Thr26, Lys27, Ile122	Van der Waals	Ser129, Thr26, Phe23, Glu92, Ile123, Ser86, Cys82, Ile138, Val136, Leu130
	Ikatan	Leu127,	Ikatan	Met126, Ala89,

Quercetin 3,7-O-diglucopyranoside	Hidropobik	Leu130, Met126	Hidropobik	Leu127, Arg85
	Pi-Cation	Arg85	Pi-Cation	Arg85
	Ikatan Hidrogen Konvensional	Tyr124, His120, Leu25, Arg85, Met145	Ikatan Hidrogen Konvensional	Tyr124, Cys82, Leu25, Glu140
	Ikatan Hidrogen Karbon	-	Ikatan Hidrogen Karbon	Pro24, Leu25, Cys82
	Ikatan Hidrogen Pi-Donor	Cys82	Ikatan Hidrogen Pi-Donor	Arg85
	Van der Waals	Leu266, Tyr270, Ser86, Gln83, His246, Phe160, Lys164, Met161, Ile78, Leu150, Ile138, Leu130, Glu140, Pro24, Phe23, Met126, Thr26	Van der Waals	His120, Ser86, Tyr270, His246, Phe160, Lys164, Met161, Met131, Leu150, Ile78, Leu137, Ser129, Ile138, Met126, Phe23, Glu92, Leu130, Ser139, Ala89, Ile123, Gln83, Leu266, Leu250, Gly81
Quercetin 3-O-sambubioside	Ikatan non Kovalen Lain	Leu127, Val136, Ala89, Ile123, Arg85	Ikatan non Kovalen Lain	Val136, Leu127, Arg85
	Pi-Sulfur	-	Pi-Sulfur	Met145
	Ikatan Hidrogen Konvensional	Ser139, Glu140, Met161, Cys82, Tyr124, Met145	Ikatan Hidrogen Konvensional	Met161, Tyr124
	Ikatan Hidrogen Karbon	Ile78	Ikatan Hidrogen Karbon	Glu140, Ile78
	Ikatan Hidrogen Pi-Donor	Arg85	Ikatan Hidrogen Pi-Donor	Arg85
	Van der Waals	Gly141, Leu137, Ile138, Gly81, Leu150, Leu130, Val136, Met126, Ser86, Tyr170, His120, Phe160	Van der Waals	Ile64, Leu137, Ser139, Leu25, Gly141, Leu130, Met126, Ser86, Tyr270, His246, Lys164, Phe160, Val136, Leu150, Met145, Gly81,

Quercetin-3,7-dirhamnopyranoside	Ikatan Hidropobik		Leu127, Ala89, Arg85	Ile123, Cys82,	Ikatan Hidropobik	Ile138, Ala89, Leu127, Cys82, Arg85
	Pi-Sulfur		Cys82		Pi-Sulfur	-
	Sulfur x		Met145		Sulfur x	-
	Ikatan Hidrogen Konvensional		Ile78, Leu25, Tyr124	Cys82, Ser86,	Ikatan Hidrogen Konvensional	Ile78, Cys82, Ser139, Glu140, Arg85, Leu25
	Ikatan Hidrogen Karbon		Leu25		Ikatan Hidrogen Karbon	Pro24, Ile138, Leu25
	Ikatan Hidrogen Pi-Donor		Arg85		Ikatan Hidrogen Pi-Donor	-
	Van der Waals	Gly81, Phe160, Lys164, His246, His120, Ile123, Glu140, Pro24, Glu92, Phe23, Ser129, Thr26, Met126, Ser139, Leu137	Phe160, Gly81, Phe79, His246, Lys164, Tyr124, Ile123, Ser129, Thr26, Met126, Tyr19, Phe23, Glu92, Leu137, Gly141			
Quercetin-3-O-arabinosiderhamnopyranoside	Ikatan Hidropobik		Leu127, Arg85, Leu130, Met145, Val136, Leu150, Ile138	Ikatan Hidropobik	Leu150, Met145, Val136, Leu127, Leu130, Met161, Cys82, Leu25, Pro24, Arg85	
	Pi-Sulfur		Met161		Pi-Sulfur	Met161
	Ikatan Hidrogen Konvensional		Leu137, Tyr124, Ile123, Cys82		Ikatan Hidrogen Konvensional	Leu137
	Ikatan Hidrogen Pi-Donor		Arg85		Ikatan Hidrogen Pi-Donor	Cys82
	Van der Waals	Ile78, Met145, Leu130, Met126, Ile122, His246, Lys164, Ser86, Phe160, His120, Val136, Ile138, Leu150, Met161	Tyr270, His246, Lys164, Phe160, Gly81, Ile78, Leu150, Ile138, Val136, Met145, Leu130, Met126, Ile93, Ile123			

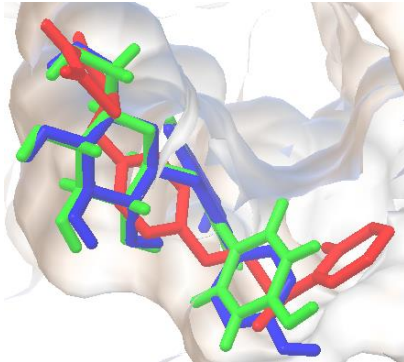
Rutin	Ikatan Hidropobik		Arg85, Cys85, Leu127	Ikatan Hidropobik		Tyr124, Ala89, Leu127, Arg85
	Pi-Sulfur		-	Pi-Sulfur		Met161
	Pi-Cation		-	Pi-Cation		Arg85
	Ikatan Hidrogen Konvensional		Tyr124, Ser86, Arg85, Gly81, Leu137, Leu25	Ikatan Hidrogen Konvensional		Gly81, Cys82, Arg85, Tyr124, Leu25, Glu92, Ser86
	Ikatan Hidrogen Karbon		-	Ikatan Hidrogen Karbon		Ile123, Met126, Leu127, Ile138, Lys164, Leu25, Ser86
	Van der Waals		His246, His120, Tyr270, Gln83, Val136, Phe136, Glu140, Glu92, Pro24, Thr26, Phe23, Ser129, Met126, Ala89, Ile123, Phe160, Lys164	Van der Waals		Met131, His246, Lys164, Thr26, Phe23, Pro24, Glu140, Ser129, Leu130, Ala89, Leu137, Ser139
	Ikatan Hidropobik		Cys82, Leu127, Ile138, Leu130, Leu25, Arg85	Ikatan Hidropobik		Ile138, Leu25, Arg85, Cys82, Met161, Phe160
	Pi-Sulfur		Met161	Pi-Sulfur		Cys82

Keterangan:

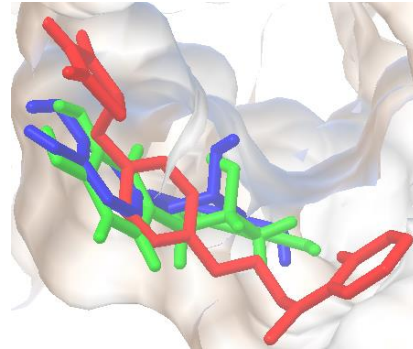
Glisin (Gly), Alanin (Ala), Valin (Val), Leusin (Leu), Isoleusin (Ile), Serin (Ser), Treonin (Thr), Asam aspartate (Asp), Asam glutamate (Glu), Asparagin (Asn), Lisin (Lys), Arginin (Arg), Histidin (His), Sistein (Cys), Metionin (Met), Prolin (Pro), Fenilalanin (Phe), Tirosin (Tyr), Triptofan (Trp).

Lampiran 5. Perbandingan Posisi Ligan Rosiglitazone natif dan Ligan Uji Senyawa Flavonoid Dengan Penyesuaian Pada Reseptor PPAR γ Sebelum dan Sesudah Optimasi

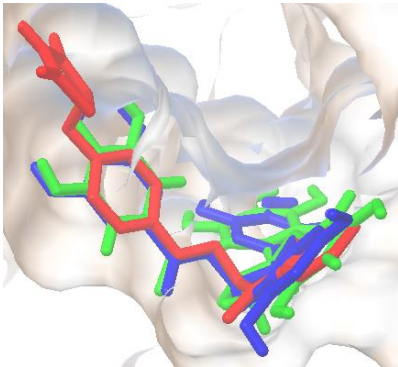
Astragalin



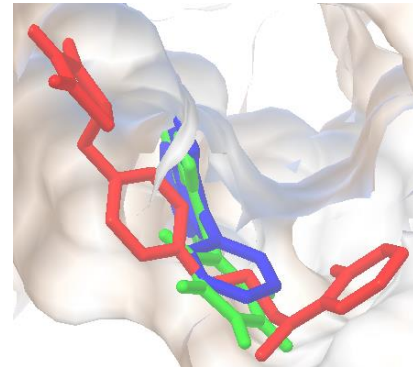
Epicatechin



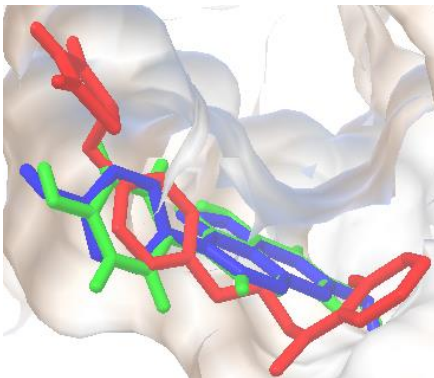
Epigallocatekin



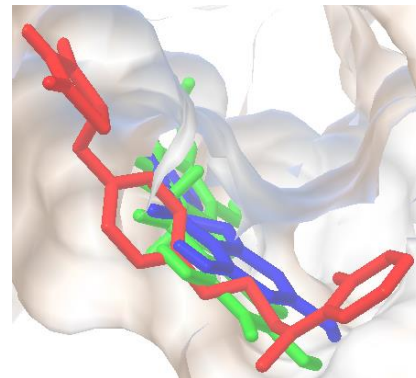
Flavonol



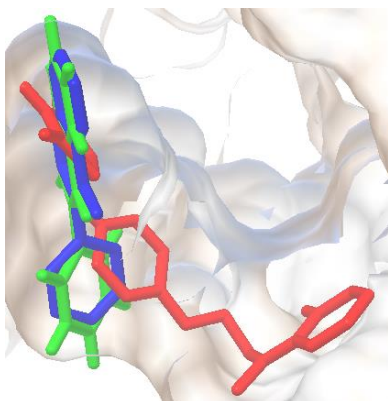
Genistein



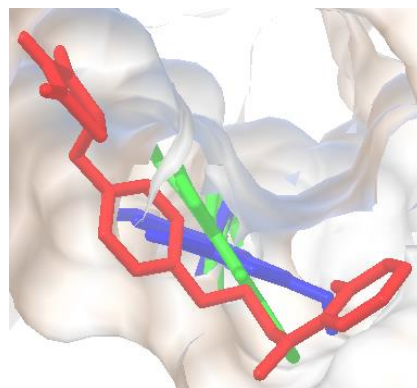
Hesperetin



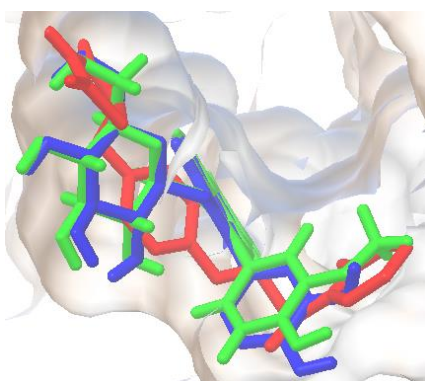
Isoflavonoid



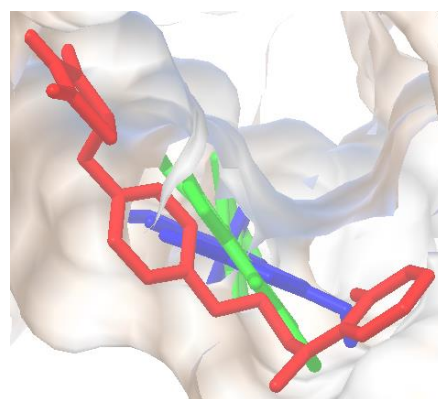
Isorhamnetin



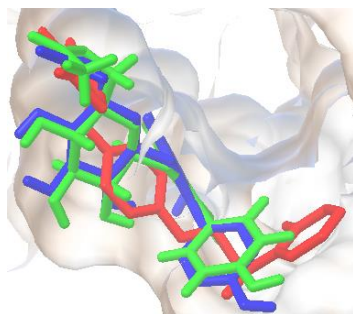
Isorhamnetin 3-O-glucoside



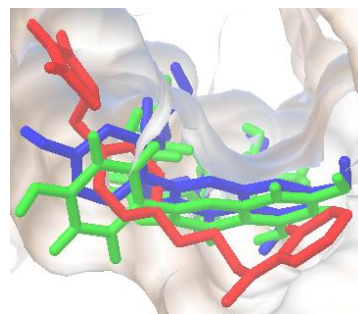
Kaempferol



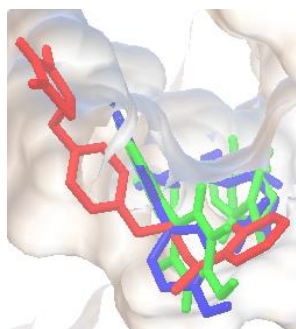
Kaempferol-3-O-acetylglucoside



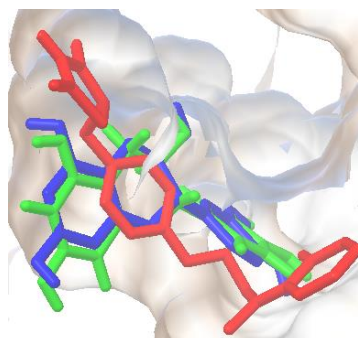
Kaempferol-3-O-rutinoside



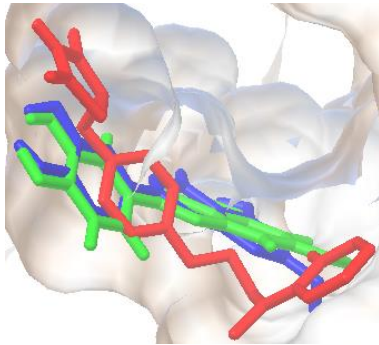
Kaempferol-7-O-malonylglucoside



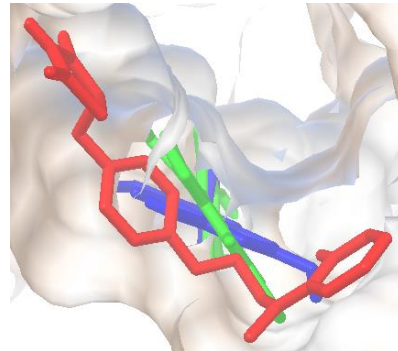
Katekin



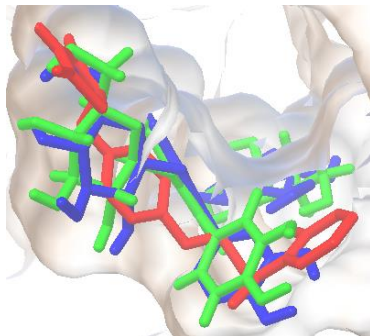
Luteolin



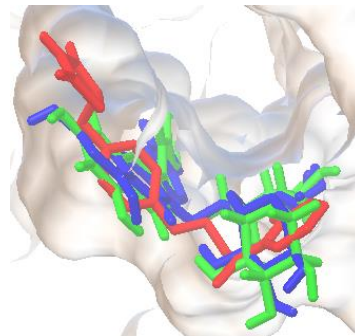
Quercetin



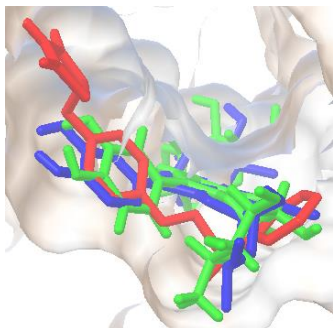
Quercetin 3,7-O-diglucopyranoside



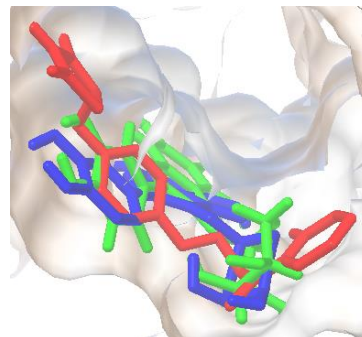
Quercetin 3-O-sambubioside



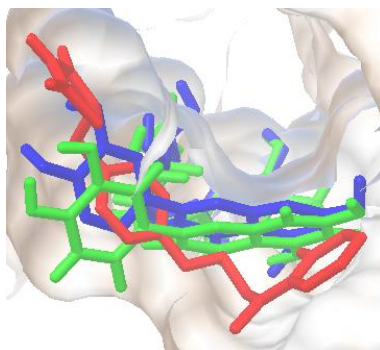
Quercetin-3,7-dirhamnopyranoside



Quercetin-3-O-arabinosiderhamnopyranoside



Rutin



Keterangan:

Warna Merah: Rosiglitazone natif

Warna Hijau: Ligan uji senyawa flavonoid sesudah optimasi

Warna Biru: Ligan uji senyawa flavonoid sebelum optimasi

Lampiran 6. Nilai Pa (*Probable activity*) dan Pi (*Probable inactivity*) Uji PassOnline Senyawa Flavonoid Sebagai Aktivitas Antidiabetes

Senyawa	Antidiabetes		Gejala Antidiabetes	
	Pa	Pi	Pa	Pi
Rosiglitazone	0.603	0.006	0.660	0.004
Astragalin	0.685	0.007	0.407	0.012
Epicatechin	0.355	0.058	-	-
Epigallocatekin	0.259	0.108	0.220	0.103
Flavonol	0.157	0.044	0.316	0.031
Genistein	-	-	0.285	0.048
Hesperetin	-	-	0.288	0.046
Isoflavonoid	-	-	0.192	0.137
Isorhamnetin	0.141	0.068	0.338	0.023
Isorhamnetin 3-O-glucoside	0.597	0.013	0.379	0.015
Kaempferol	0.196	0.169	0.372	0.016
Kaempferol-3-O-acetylglucoside	0.575	0.014	0.427	0.011
Kaempferol-3-O-rutinoside	0.550	0.017	0.421	0.011
Kaempferol-7-O-malonylglucoside	-	-	-	-
Katekin	0.355	0.058	-	-
Luteolin	0.175	0.029	0.317	0.031
Quercetin	0.195	0.019	0.273	0.057
Quercetin 3,7-O-diglucopyranoside	0.677	0.007	0.403	0.013
Quercetin 3-O-sambubioside	0.624	0.010	0.468	0.009
Quercetin-3,7-dirhamnopyranoside	0.540	0.018	0.387	0.014
Quercetin-3-O-arabinosiderhamnopyranoside	0.521	0.020	0.482	0.008
Rutin	0.528	0.019	0.415	0.012

Lampiran 7. Data Lengkap Hasil Optimasi Yasara

Senyawa	E_{R-L} (kJ/mol)	$E_{Reseptor}$ (kJ/mol)	E_{Ligan} (kJ/mol)	$E_{interaksi\ R-L}$ (kJ/mol)	Konversi (kkal/mol)
Rosiglitazone natif	-8763.662	-8086.11	-498.79	-178.762	-42.69658865
Rosiglitazone <i>redocking</i>	-11441.33	-10846	-371.32	-224.05	-53.5134463
Astragalin	-8099.186	-8017.64	110.38	-191.926	-45.8407574
Epichatekin	-8060.8	-7910.08	-30.34	-120.38	-28.75228148
Epigalokatekin	-8197.14	-8026.5	-5.64	-165	-39.40959
Flavonol	-8061.11	-8047.33	101.51	-115.29	-27.53655534
Genistein	-8440.209	-8041.84	-288.88	-109.489	-26.15100969
Hesperetin	-8492.59	-8027.67	-326.68	-138.24	-33.01807104
Isoflavonoid	-8167.41	-8025.86	-14.09	-127.46	-30.44331116
Isorhamnetin	-8310.82	-8028.36	-151.82	-130.64	-31.20284144
Isorhamnetin 3-O-glucoside	-8066.52	-8027.81	160.25	-198.96	-47.52080016
Kaempferol	-8365.32	-8044.36	-194.71	-126.25	-30.1543075
Kaempferol-3-O-acetylglucoside	-8170.29	-8013.16	59.32	-216.45	-51.6982167
Kaempferol-7-O-malonylglucoside	-8284.25	-8023.87	-25.63	-234.75	-56.0690985
Kaempferol-3-O-rutinoside	-7441.78	-8003.79	579.93	-17.92	-4.28012032
Katekin	-8191.13	-8034.96	-35.63	-120.54	-28.79049684
Luteolin	-8502.56	-8036.11	-371.18	-95.27	-22.75485842
Quercetin	-8293.91	-8036.1	-125.72	-132.09	-31.54916814
Quercetin 3,7-O-diglucopyranoside	-7313.32	-8014.92	768.9	-67.3	-16.0743358
Quercetin-3-O-arabinosiderhamnopyranoside	-8083.23	-8025.59	112.1	-169.74	-40.54172004
Quercetin 3-O-sambubioside	-7415.73	-8019.39	613.14	-9.48	-2.26426008
Quercetin-3,7-dirhamnopyranoside	-7584.1	-8010.8	480.8	-54.1	-12.9215686
Rutin	-7387.95	-8006.02	634.51	-16.44	-3.92662824

$$E_{interaksi\ R-L} = E_{R-L} - (E_R + E_L)$$

Keterangan:

E_{R-L} = Energi kompleks reseptor- ligan teroptimasi

E_R = Energi reseptor teroptimasi

E_L = Energi ligan teroptimasi

Lampiran 8. Kesimpulan Hasil Antara Nilai PASSOnline, Ikatan Hidrogen, Energi Binding, dan Posisi Sebelum Optimasi dan Sesudah Optimasi Senyawa Uji Flavonoid

Nama Senyawa	PASSOnline	Ikatan Hidrogen Sebelum Optimasi	Ikatan Hidrogen Sesudah Optimasi	Energi Binding Sebelum Optimasi kkal/mol	Energi Binding Setelah Optimasi kkal/mol	Posisi Sebelum Optimasi	Posisi Sesudah Optimasi
Astragalin	√	-	-	-7.95	-45.84	√	√
Epicatechin	-	√	-	-6.92	-28.75	-	-
Epigallocatekin	-	√	√	-8.74	-39.41	√	√
Flavonol	-	√	-	-6.97	-27.54	-	-
Genistein	-	-	-	-6.77	-26.15	-	-
Hesperetin	-	-	-	-7.37	-33.02	-	-
Isoflavonoid	-	-	-	-7.80	-30.44	√	√
Isorhamnetin	-	-	-	-6.61	-31.20	-	-
Isorhamnetin 3-O-glucoside	√	-	√	-8.11	-47.52	√	√
Kaempferol	-	-	-	-6.20	-30.15	-	-
Kaempferol-3-O-acetylglucoside	√	-	√	-9.50	-51.70	√	√
Kaempferol-3-O-rutinoside	√	√	√	-9.17	-4.28	√	√
Kaempferol-7-O-malonylglucoside	-	√	√	-9.14	-56.07	-	-
Katekin	-	√	√	-7.07	-28.79	-	-
Luteolin	-	√	-	-7.01	-22.75	-	-
Quercetin	-	-	-	-6.41	-31.55	-	-
Quercetin 3,7-O-diglucopyranoside	√	√	-	-8.96	-16.07	√	√
Quercetin 3-O-sambubioside	√	-	-	-6.36	-2.26	√	√
Quercetin-3,7-dirhamnopyranoside	√	√	-	-8.35	-12.92	√	√
Quercetin-3-O-arabinosiderhamnopyranoside	√	-	-	-7.33	-40.54	√	√
Rutin	√	√	√	-8.75	-3.93	√	√

√: Sesuai dengan obat target Rosiglitazone

Keterangan:

Energi binding sebelum optimasi: -8.51 kkal/mol

Energi binding setelah optimasi: -53.51 kkal/mol

Lampiran 9. Data Residu Ikatan Hidrogen Ligan Uji Senyawa Flavonoid Pada PPAR γ Hasil Docking

Nama Ligan	Energi Ikatan (kkal/mol)	Ikatan Hidrogen
Astragalin	-7.95	Tyr124, Met145
Epicatechin	-6.92	Cys82, <u>Ser86</u> , Tyr124
Epigallocatekin	-8.74	Met145, Tyr124, <u>Ser86</u> , Arg85, Glu140
Flavonol	-6.97	<u>Ser86</u>
Genistein	-6.77	Tyr124, Leu137
Hesperetin	-7.37	Arg85, Leu137
Isoflavonoid	-7.80	<u>His120</u>
Isorhamnetin	-6.61	Ile123, Leu137, Leu25
Isorhamnetin 3-O-glucoside	-8.11	Tyr124, Met161, Met145
Kaempferol	-6.20	Leu25, Ile123, Leu137
Kaempferol-3-O-acetylglucoside	-9.50	Tyr270, His246, Tyr124, Met145
Kaempferol-3-O-rutinoside	-9.17	Leu25, Arg85, <u>Ser86</u> , Tyr124, Gly81, Leu137
Kaempferol-7-O-malonylglucoside	-9.14	<u>Ser86</u> , Arg85, Leu25, Glu140, Ser139, Gly141, Met145
Katekin	-7.07	Tyr124, Cys82, <u>Ser86</u> , Arg85, Met161, Leu137
Luteolin	-7.01	Leu137, <u>Ser86</u> , Tyr124
Quercetin	-6.41	Ile123, Leu137, Leu25
Quercetin3,7-O-diglucopyranoside	-8.96	Tyr124, <u>His120</u> , Leu25, Arg85, Met145
Quercetin 3-O-sambubioside	-6.36	Ser139, Glu140, Met161, Cys82, Tyr124, Met145
Quercetin-3,7-dirhamnopyranoside	-8.35	Ile78, Cys82, Leu25, <u>Ser86</u> , Tyr124
Quercetin-3-O-arabinosiderhamnopyranoside	-7.33	Leu137, Tyr124, Ile123, Cys82
Rutin	-8.75	Tyr124, <u>Ser86</u> , Arg85, Gly81, Leu137, Leu25

Keterangan:

Residu asam amino dengan garis bawah adalah residu asam amino kunci pada interaksi Rosiglitazone hasil *redocking*. Data diperoleh dari program Dsv.

Lampiran 10. Hasil Energi Binding Setelah *Docking* (Sebelum Optimasi) dan Setelah Optimasi Senyawa Uji Flavonoid

Nama Senyawa	Energi Binding Setelah <i>Docking</i> (kkal/mol)	Energi Binding Setelah Optimasi (kkal/mol)
Astragalin	-7.95	-45.84
Epicatechin	-6.92	-28.75
Epigallocatekin	-8.74	-39.41
Flavonol	-6.97	-27.54
Genistein	-6.77	-26.15
Hesperetin	-7.37	-33.02
Isoflavonoid	-7.80	-30.44
Isorhamnetin	-6.61	-31.20
Isorhamnetin 3-O-glucoside	-8.11	-47.52
Kaempferol	-6.20	-30.15
Kaempferol-3-O-acetylglucoside	-9.50	-51.70
Kaempferol-3-O-rutinoside	-9.17	-4.28
Kaempferol-7-O-malonylglucoside	-9.14	-56.07
Katekin	-7.07	-28.79
Luteolin	-7.01	-22.75
Quercetin	-6.41	-31.55
Quercetin 3,7-O-diglucopyranoside	-8.96	-16.07
Quercetin 3-O-sambubioside	-6.36	-2.26
Quercetin-3,7-dirhamnopyranoside	-8.35	-12.92
Quercetin-3-O-arabinosiderhamnopyranoside	-7.33	-40.54
Rutin	-8.75	-3.93