

STUDI *IN SILICO* TURUNAN FLAVONOID PADA TANAMAN *Aloe Vera* TERHADAP RESEPTOR PPAR- γ SEBAGAI KANDIDAT ANTIDIABETES

Himyatul Hidayah^{1*}, Ruswanto², Kirana Azzahra Emil Musa¹, Surya Amal¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Buana Perjuangan, Karawang, Indonesia

²Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

*Email: himyatul.hidayah@ubpkarawang.ac.id

Received: 05/07/2025 Revised: 20/11/2025 Accepted: 07/12/2025 Published: 28/02/2026

ABSTRAK

Tanaman lidah buaya (*Aloe vera*), yang dikenal kaya akan kandungan flavonoid seperti apigenin, kuersetin, dan katekin, menjadi salah satu kandidat potensial dalam pengembangan obat antidiabetes. Tujuan peneliti menganalisis senyawa flavonoid yang terkandung dalam lidah buaya mempunyai interaksi yang stabil terhadap *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR- γ) sehingga dapat diprediksi mempunyai aktivitas sebagai kandidat antidiabetes. Obat berbasis struktur metode desain yang dikenal sebagai *molecular docking* mensimulasikan interaksi molekuler dan memprediksi mode pengikatan dan afinitas antara reseptor dan ligan. Teknik komputasi yang dikenal sebagai *molecular dynamic* (MD) menunjukkan perilaku dinamis sistem molekuler sebagai fungsi waktu, memperlakukan setiap entitas dalam kotak simulasi (protein, ligan, atau air, jika ada) sebagai fleksibel. Hasil *molecular docking* dari 19 senyawa flavonoid lidah buaya nilai energi ikatan (ΔG) senyawa petunidin dapat dikatakan baik karena memiliki nilai yang terkecil -8,3 mendekati ligan alami. nilai RMSD rata-rata 2 Å dan RMSF cukup stabil. *Drug-likeness* senyawa terbaik petunidin memenuhi semua parameter *Lipinski rule of five*, memiliki profil farmakokinetik yang baik, dan tidak toksik. Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa flavonoid lidah buaya, khususnya petunidin, berpotensi sebagai kandidat obat antidiabetes dengan menghambat reseptor PPAR- γ

Kata kunci : Antidiabetes; Flavonoid; Aloe Vera; Molecular Docking; Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ

ABSTRACT

Aloe vera plants, known to be rich in flavonoids such as apigenin, quercetin, and catechin, are one of the potential candidates in the development of antidiabetic drugs. The researchers aimed to analyze the flavonoid compounds contained in aloe vera that have stable interactions with Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR- γ), which can be predicted to have activity as an antidiabetic candidate. A structure-based drug design method known as molecular docking simulates molecular interactions and predicts the binding mode and affinity between the receptor and ligand. A computational technique known as molecular dynamics (MD) shows the dynamic behavior of a molecular system as a function of time, treating each entity in the simulation box (protein, ligand, or water, if any) as flexible. The molecular docking results of 19 aloe vera flavonoid compounds show that the binding energy (ΔG) value of the petunidin compound is good because it has the smallest value of -8.3, close to that of natural ligands. The average RMSD value

is 2 Å, and the RMSF is quite stable. The best drug-like compound, petunidin, meets all Lipinski's rule of five parameters, has a satisfactory pharmacokinetic profile, and is non-toxic. This study shows that aloe vera flavonoid compounds, particularly petunidin, have potential as antidiabetic drug candidates by inhibiting the PPAR- γ receptor.

Keywords: Antidiabetic; Flavonoids, Aloe Vera; Molecular Docking; Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ .

PENDAHULUAN

Di seluruh dunia, *International Diabetes Federation* melaporkan bahwa sekitar 537 juta orang dewasa dengan diabetes, atau 1 dari 10, akan hidup dengan kondisi ini pada tahun 2021. Jumlah ini diperkirakan akan meningkat menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045. Lebih dari dua puluh lima persen orang dewasa yang menderita diabetes tinggal di negara berpenghasilan rendah atau menengah. Pada tahun 2021, 6,7 juta orang meninggal karena diabetes, satu dari setiap lima detik (IDF, 2021). Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, jumlah orang yang menderita diabetes melitus pada tahun 2021 adalah 19,47 juta (Kemenkes RI, 2022). Hasil Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa prevalensi diabetes di Jawa Barat sebesar 1,74%, lebih rendah dari prevalensi nasional sebesar 2%. Jumlah kasus diabetes melitus pada tahun 2023 adalah 645.390, dengan capaian pelayanan kesehatan standar sebesar 76,42%, meningkat 33,65 poin dari 42,77% pada tahun 2022 (Dinkes Provinsi Jawa Barat, 2023). Pada tahun 2022, sebanyak 74.924

penderita diabetes melitus (48,8%) di Kabupaten Karawang mendapatkan pelayanan kesehatan diabetes melitus sesuai standar. Ini adalah penurunan dari 100.427 pelayanan yang diberikan pada tahun sebelumnya, dan persentase penderita diabetes melitus adalah 65,4% (Dinas Kesehatan, 2022).

Penurunan fungsi dan produksi insulin serta kerusakan pada sel pankreas adalah tanda gangguan metabolik diabetes melitus (DM) tipe 1 dan 2. Menurut penelitian, flavonoid tanaman dapat meningkatkan bioavailabilitas dan mempengaruhi berbagai target molekuler, sehingga memiliki potensi manfaat medis dalam pengobatan diabetes melitus (Tizazu & Bekele, 2024). Pencegahan diabetes melitus dan berbagai konsekuensinya sangat dibantu oleh flavonoid. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan untuk menunjukkan efek hipoglikemik dari flavonoid, tanaman yang mengandung senyawa ini dapat menurunkan kadar gula darah karena memblokir enzim α -glukosidase, maltase, dan α -amilase (Azzahra *et al.*, 2020). Dengan mengontrol GLUT 4, flavonoid dapat membantu

meningkatkan penyerapan glukosa oleh otot (Dewi *et al.*, 2022).

Diabetes melitus (DM) adalah salah satu penyakit jangka panjang yang membutuhkan perhatian besar, terutama dalam hal penciptaan terapi yang efisien dengan sedikit efek samping. Terapi konvensional, seperti penggunaan insulin dan obat-obatan antidiabetes oral, seperti tiazolidinedion (TZD), telah ditunjukkan untuk mengontrol kadar glukosa darah dengan baik. Namun, penggunaan *pioglitazon* atau TZD memiliki efek samping, termasuk retensi cairan, kenaikan berat badan, dan risiko gagal jantung kongestif (Ahmed & Alkali, 2018). Oleh karena itu, pencarian alternatif terapi berbasis bahan alam menjadi pendekatan yang semakin relevan dalam pengembangan kandidat obat antidiabetes yang lebih aman dan efektif.

Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa senyawa flavonoid dari berbagai tanaman memiliki potensi antidiabetes yang signifikan. Flavonoid bekerja melalui beberapa mekanisme, di antaranya meningkatkan sekresi insulin, menghambat resistensi insulin, dan memodulasi ekspresi *Glucose Transporter Type 4* (GLUT4), yang berperan dalam meningkatkan penyerapan glukosa oleh sel (Adawiyah *et al.*, 2023). Selain itu, flavonoid

juga memiliki kemampuan sebagai *agonis parsial Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR- γ), yang menjadi target penting dalam terapi diabetes melitus tipe 2 (Bare *et al.*, 2019). Aktivasi PPAR- γ telah terbukti meningkatkan sensitivitas insulin dan diferensiasi sel adiposa, yang berimplikasi langsung pada kontrol kadar glukosa darah.

Tanaman lidah buaya (*Aloe vera*), yang dikenal kaya akan kandungan flavonoid seperti apigenin, kuersetin, dan katekin, menjadi salah satu kandidat potensial dalam pengembangan obat antidiabetes. Berbagai penelitian telah menunjukkan efek hipoglikemik lidah buaya melalui mekanisme modulasi ekspresi mRNA GLUT4 serta sifat antioksidannya yang mengurangi kerusakan oksidatif pada sel β pankreas (Muñiz-Ramirez *et al.*, 2020; Tizazu & Bekele, 2024). Selain itu, telah terbukti bahwa ekstrak *aloe vera* menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan dalam penelitian *in vivo* dan klinis (Babu *et al.*, 2021). Dengan pelarut etanol 70%, ekstrak kulit lidah buaya menunjukkan potensi antidiabetik yang signifikan. Dosis 350 mg/kgBB menurunkan kadar *malondialdehid* (MDA) dan meningkatkan *superoksid dismutase* (SOD) pada tikus hiperglikemik (Lutfiah & Habibah, 2022).

Kajian interaksi spesifik flavonoid lidah buaya terhadap target molekuler seperti PPAR- γ melalui pendekatan komputasi masih terbatas. Hal ini menunjukkan adanya gap penelitian yang perlu diisi guna memperkuat dasar ilmiah penggunaan flavonoid dari lidah buaya sebagai terapi alternatif antidiabetes. Dengan memanfaatkan metode *molecular docking*, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi interaksi spesifik flavonoid lidah buaya terhadap reseptor PPAR- γ . Melalui pendekatan ini, diharapkan dapat diidentifikasi senyawa dengan afinitas pengikatan terbaik dan prediksi potensi aktivitas antidiabetes yang lebih kuat dibandingkan ligan alami maupun obat standar seperti *pioglitazon* (Saputro et al., 2024).

Penelitian ini memiliki kebaruan dalam mengungkap potensi senyawa flavonoid dari tanaman *Aloe vera* sebagai kandidat obat antidiabetes melalui mekanisme penghambatan reseptor PPAR- γ . Berbeda dari penelitian sebelumnya yang umumnya hanya meneliti efek antidiabetes *Aloe vera* secara umum, penelitian ini secara spesifik melakukan analisis in silico yang meliputi *molecular docking*, *molecular dynamics simulation*, serta prediksi *farmakokinetik* dan *toksitas* secara menyeluruh.

METODE PENELITIAN

Senyawa uji yang digunakan yaitu turunan flavonoid dari lidah buaya Flavon (*apigenin*, *luteonarin*, *luteolin-7-glukosida*, *isoviteksin*), Flavonol (*quersetin*, *mirisetin*, *kaempferol*, *quersitrin*), Flavonon (*naringin*, *naringenin*), Flavanol (*catecin*, *epicatecin*, dan *galocatecin*), Antosianin (*cyanidin*, *pelargonidin*, *delphinidin*, *malvidin*, *petunidin*, dan *peonidin*) (Tizazu & Bekele, 2024; Zhu et al., 2020).

Alat yang digunakan adalah laptop Acer Aspire 3 detail Processor Intel Core i3-N305 processor (6M Cache; up to 3.80 GHz), RAM 8GB, Storage 512GB SSD dan computer untuk simulasi MD. Software yang digunakan yaitu *Autodock* digunakan untuk *molecular docking*, *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* digunakan untuk membuat protein dan visualisasi, *Marvinsketch* untuk membuat ligan, dan *Molegro Molecular Viewer* untuk melihat molekul. Struktur protein *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma* (PPAR γ), dengan kode PDB: 2PRG, dapat diunduh dari Protein Data Bank melalui format.pdb di situs web berikut: <http://www.rcsb.org/pdb>.

Sebelumnya, struktur reseptor yang akan digunakan dapat dilihat pada jurnal yang akan digunakan sebagai bahan acuan. Petunidin dari lidah buaya dirancang dalam

struktur 3D dengan Marvin Sketch dengan format.mol2 dan.mrv.

Jalannya Penelitian

1. Preparasi struktur ligan

Ligan disebut juga senyawa uji flavonoid dari lidah buaya gambar ligan dibuat menggunakan Marvin Sketch 5.2, yang kemudian melakukan optimasi geometri dan protonasi pada pH 7,4. Setelah itu, file disimpan dalam format (.mrv). Selanjutnya, pencarian conformational dilakukan dan file disimpan dalam bentuk pdb dan mol2 (Ruswanto, 2015).

2. Validasi reseptor

Validasi program dilakukan dengan mendocking senyawa ligan asli pada reseptor PPAR- γ . Parameter yang digunakan dalam validasi program yaitu nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Program dinyatakan valid apabila nilai RMSD hasil redocking ≤ 2 Å (Pratiwi, 2021).

3. Virtual screening dan docking terhadap reseptor target

Setelah ligan dibuat, gunakan *Autodock Tools* 1.5.7 untuk mengubah file ligan dari format (.mol 2) ke format PDBQT. *Autodock Tools*, alat bantu untuk proses *docking*, digunakan untuk melakukan skrining *virtual* dari semua turunan flavonoid. Untuk mengkonfigurasi file parameter kisi-kisi dan *docking*, *Autodock* dan *grid* otomatis, yang terintegrasi dengan

Autodock 4, digunakan untuk membuat kisi peta untuk setiap atom ligan. Setiap ligan dianalisis dengan pengaturan docking standar, dan setiap LGA dijalankan selama 100. Residu asam amino pada situs reseptor target yang berinteraksi dengan ligan juga dapat diprediksi dengan file parameter *grid*. Dengan menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio* versi 16.1, senyawa yang dihasilkan dari docking dengan ligan kandidat terbaik berikutnya divisualisasikan dengan melihat gambar interaksinya dalam bentuk 2D dan 3D (Hidayah *et al.*, 2024).

4. Simulasi molecular dinamic

Untuk melihat kestabilan interaksi dari hasil docking molecular terbaik antara reseptor dengan flavonoid dilakukan simulasi *Molecular Dinamic* dengan menggunakan perangkat lunak *Desmond*. Model air yang digunakan adalah TIP3P. Pertama, bidang gaya ditambahkan untuk memparameterisasi ligan dan protein, kemudian penandaan koordinat awal dan minimalisasi sistem. Untuk menyeimbangkan sistem, fase kedua melibatkan pemanasan bertahap dari 0 K hingga 300 K. Ini dilakukan dengan kondisi tekanan dan suhu konstan selama 20 ns (Hidayah *et al.*, 2024).

5. Lipinski's rule of five

Struktur senyawa uji diunggah pada situs <https://preadmet.bmdrc.kr/> dengan

format file (.mol). Kemudian situs ini akan memprediksi beberapa informasi dari senyawa yang diunggah. Beberapa informasi tersebut berupa massa molekul, ikatan hidrogen donor dan akseptor, nilai log P, dan druglikeness (Lestari *et al.*, 2023).

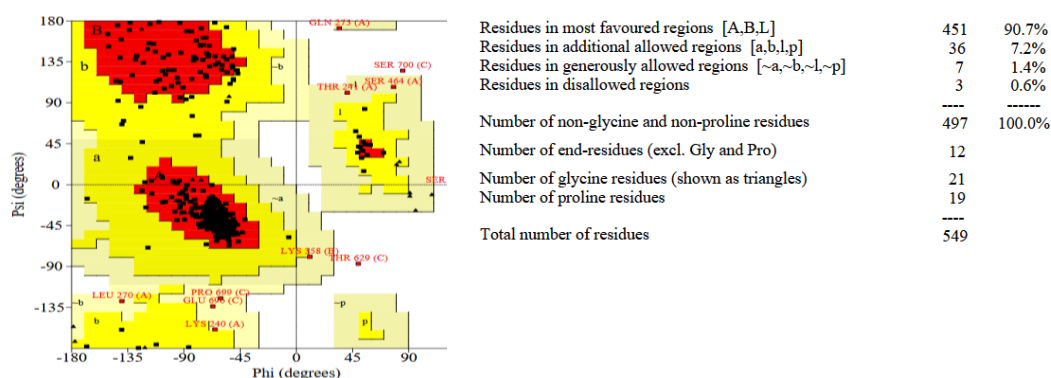
6. Prediksi farmakokinetik dan toksisitas

Setelah struktur senyawa uji diunggah ke file (.mol) ke situs <https://preadmet.bmdrc.kr/> situs ini akan secara otomatis memprediksi parameter ADME dan toksisitas senyawa uji yang diuji. ditambahkan. Beberapa parameter termasuk pengikatan protein plasma (PPB), barier darah otak (BBB), penyerapan usus manusia (HIA), Caco-2, dan potensi mutagen dan racun (Lestari *et al.*, 2023)

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Analisis dan identifikasi reseptor

Analisis *Plot Ramachandran* terhadap Reseptor *Peroxisome Proliferator-Activated*. Analisis ini menggunakan plot parameter *Ramachandran* untuk menentukan kualitas struktur reseptor yang dimodelkan. *Plot Ramachandran* menunjukkan sisa asam amino dalam struktur reseptor. Sudut phi (ϕ) dan psi (ψ) dimiliki oleh setiap asam amino reseptor, sehingga setiap residu asam amino dapat digambarkan sebagai plot atau koordinat (Ruswanto *et al.*, 2020).



Gambar 1. Plot ramachandran 2PRG

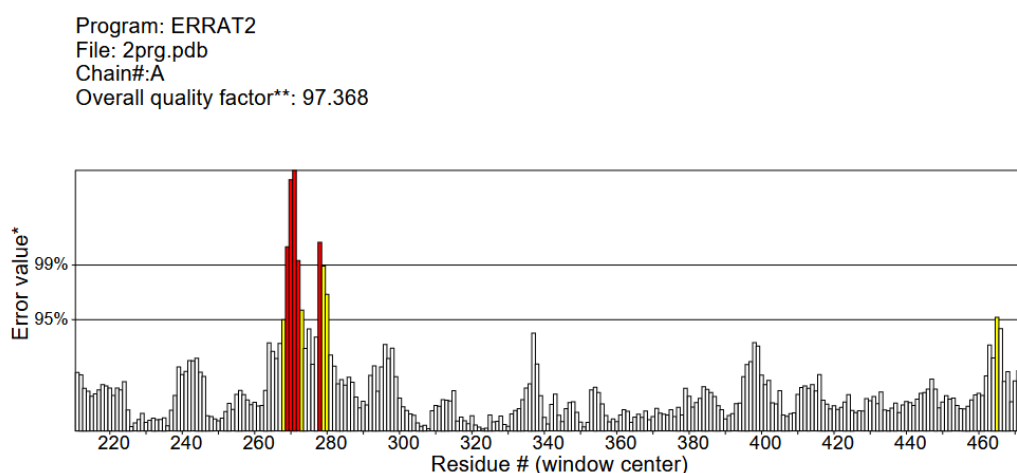
Daerah yang diinginkan menunjukkan warna merah (*most favoured regions*), pada reseptor 2PRG menunjukkan hasil 90,7% dan daerah *additional allowed regions* yang ditunjukkan dengan warna kuning pada

reseptor 2PRG 0,6%. Hasil ini sesuai dengan standar dan memiliki struktur yang stabil. kompleks protein yang baik apabila plot residu pada daerah yang disukai (daerah yang disukai) lebih dari 90% dan daerah yang

dilarang (daerah yang dilarang) kurang dari 0,8%. Kualitas struktur akan menjadi lebih baik dan stabil jika jumlah residu pada daerah yang disukai meningkat dan persentase residu pada daerah yang dilarang berkurang (Komalasari *et al.*, 2024).

Program ERRAT memverifikasi struktur 3D protein yang ditentukan melalui *kristalografi*. Hal ini juga berguna untuk

mempelajari struktur protein dari jumlah residu yang tidak terikat dalam jarak cut-off 3,5 Å antara pasangan atom yang berbeda. Faktor kualitas keseluruhan nilai ERRAT adalah yang tertinggi (97%) dan berada dalam kisaran diterima, nilai yang berada dibawah 95% dianggap sebagai ditolak (Dutta *et al.*, 2018).



Gambar 2. Hasil ERRAT reseptor 2PRG

Analisis ERRAT dilakukan pada struktur protein menggunakan website SAVES (*Structure Analysis and Verification Server*), hasil analisis ERRAT dari reseptor 2PRG dapat dilihat pada gambar Hasil tersebut menunjukkan nilai keseluruhan faktor sebesar 97,368%. Hasil ini dapat dikatakan berada pada kisaran tinggi yang dapat diterima, sehingga reseptor 2PRG dapat dilanjutkan ketahap preparasi reseptor dan validasi *docking*.

2. Validasi metode *docking*

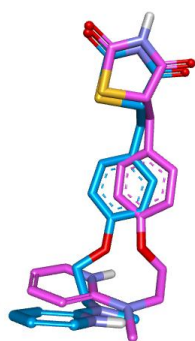
Nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dihitung melalui validasi metode *docking*. Parameter ini digunakan untuk menilai apakah parameter proses *docking* yang digunakan sudah sesuai atau tidak. Ligan yang telah dipisahkan dari reseptornya ditambahkan ulang untuk mencapai proses ini. Validasi docking dinyatakan valid jika nilai RMSD antara ligan hasil *redocking* dan posisi ligan *kristalografis* < 2 Å, menunjukkan bahwa metode yang digunakan dapat mereproduksi pose ligan asli secara

akurat. Nilai RMSD yang lebih rendah menunjukkan bahwa ligan alami yang dihasilkan dari *docking* lebih dekat dengan posisi ligan alami yang dihasilkan dari kristalografi (Komalasari *et al.*, 2024).

Tabel 1. Pengaturan *Grid box* dan hasil validasi *docking*

Kode PDB		2PRG	
Center (Å)	X		50,806
	Y		-38,214
	Z		19,575
Box Dimension (Å)	X		40
	Y		40
	Z		40
Spacing			0,375
RMSD			1,85
Binding (kcal/mol)	Affinity		-9,04

Pengaturan kotak *grid* yang digunakan memenuhi kriteria validasi metode *docking*, dan reseptor 2PRG dengan nilai $RMSD \leq 2$ menunjukkan bahwa metode *docking* telah divalidasi. Pengaturan parameter kotak *grid* dapat digunakan sebagai referensi dalam proses *docking* dalam *virtual screening* senyawa flavonoid.



Gambar 3. Overlay struktur ligan alami

Semakin kecil nilai RMSD maka pose ligan *docking* dengan ligan alami akan semakin dekat jarak antar ligan. Reseptor 2PRG memiliki jarak dekat, karena nilai RMSD yang rendah. Hasil validasi reseptor dapat dilanjutkan keproses *virtual screening* sebagai reseptor target.

3. *Virtual screening*

Virtual screening dilakukan untuk melihat afinitas ikatan dari senyawa flavonoid lidah buaya terhadap reseptor (PPAR- γ), untuk mengetahui potensinya dalam menghambat reseptor ini. Pada tahap *virtual screening* menggunakan *Autodock Vina*, dengan memasukkan senyawa dan mengikuti semua ukuran *grid box* dan *grid center* yang sudah dilakukan saat *docking* reseptor, dengan jumlah GA Run 20.

Skrining *virtual* berbasis farmakofor untuk menghasilkan pemodelan farmakofor yang dapat digunakan untuk menyaring senyawa hit baru. Setelah itu, dilakukan penambatan molekul untuk mengidentifikasi hubungan antara senyawa hit dan *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor* (PPAR- γ), (Pharmacia *et al.*, 2024).

Parameter nilai energi bebas Gibbs, juga dikenal sebagai energi ikatan (ΔG), dan konstanta inhibisi (KI) dapat digunakan untuk melihat hasil penambatan molekul pada simulasi penambatan molekuler. Nilai ikatan energi yang negatif dan konstanta

inhibisi yang lebih kecil menunjukkan afinitas ligan yang lebih tinggi. Ini karena kestabilan dan kekuatan interaksi non-kovalen yang terjadi pada senyawa dengan reseptor (Pitaloka *et al.*, 2023).

Tabel 2. Hasil *virtual screening*

Senyawa	ΔG (kkal/mol)
Ligan alami 2PRG	-9,04
Tiazolidindion	-4,1
Petunidin	-8,3
Apigenin	-8,3
Peonidin	-8,2
Malvidin	-8,2
Kaempferol	-8,1

Dari masing – masing 5 senyawa yang berinteraksi dengan reseptor PPAR γ , hanya 1 senyawa yang memiliki nilai afinitas terkecil. Berdasarkan tabel 4.3 diatas nilai energi ikatan (ΔG) ligan alami dan senyawa flavonoid petunidin dapat dikatakan baik karena memiliki nilai yang terkecil dibandingkan dengan *Tiazolidindion* sebagai pembanding.

4. Visualisasi hasil *docking*

Proses visualisasi hasil docking menggunakan *software Discovery Studio*. Dilakukan ini untuk melihat interaksi antara ligan dengan residu asam amino pada reseptor. Asam amino, yang bertanggung jawab untuk membuat kontak antara ligan dan reseptor, menerima visualisasi. Interaksi yang paling penting dalam interaksi ligan-reseptor adalah ikatan hidrogen. Oleh karena itu, ikatan hidrogen membantu molekul

menjadi lebih dekat dengan protein yang dimaksud, yang membentuk interaksi elektrostatik. Selain itu, hasil visualisasi memiliki ikatan hidrofobik. Ikatan hidrofobik biasanya berkelompok di sebelah struktur globular protein untuk menghindari lingkungan cair. Akibatnya, ikatan hidrofobik yang baik dapat meningkatkan afinitas obat dan efek obat (Hindami *et al.*, 2024).

Interaksi *van der Waals* terjadi sebagai hasil gaya tarik elektrostatik lemah antara elektron dari ligan dan reseptor, dan dapat melibatkan berbagai kelompok fungsional, bukan hanya cincin aromatik (Pharmacia *et al.*, 2024).

Berdasarkan tabel 3, senyawa petunidin beberapa interaksi yang sama dengan yang terjadi pada ligan alami yaitu residu SER289 pada ikatan hidrogen, residu MET364 pada ikatan hidrofobik jenis pi-sulfur, residu ARG288 dan LEU330 pada ikatan alkil, serta residu HIS449, SER342, ILE341, VAL339 pada ikatan *Van der waals*. Lalu hasil pada Tiazolidindion menghasilkan interaksi yang sama dengan ligan alami yaitu residu SER289, HIS323, GLN286 pada ikatan hidrogen, residu PHE282, LEU465, LEU453, LEU469, TYR473 pada ikatan hidrofobik jenis *Van der waals*. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa senyawa petunidin dan Tiazolidindion dapat

menghambat ligan alami dari reseptor PPAR- γ karena keduanya memiliki kesamaan residu asam amino yang sama dengan ligan alami.

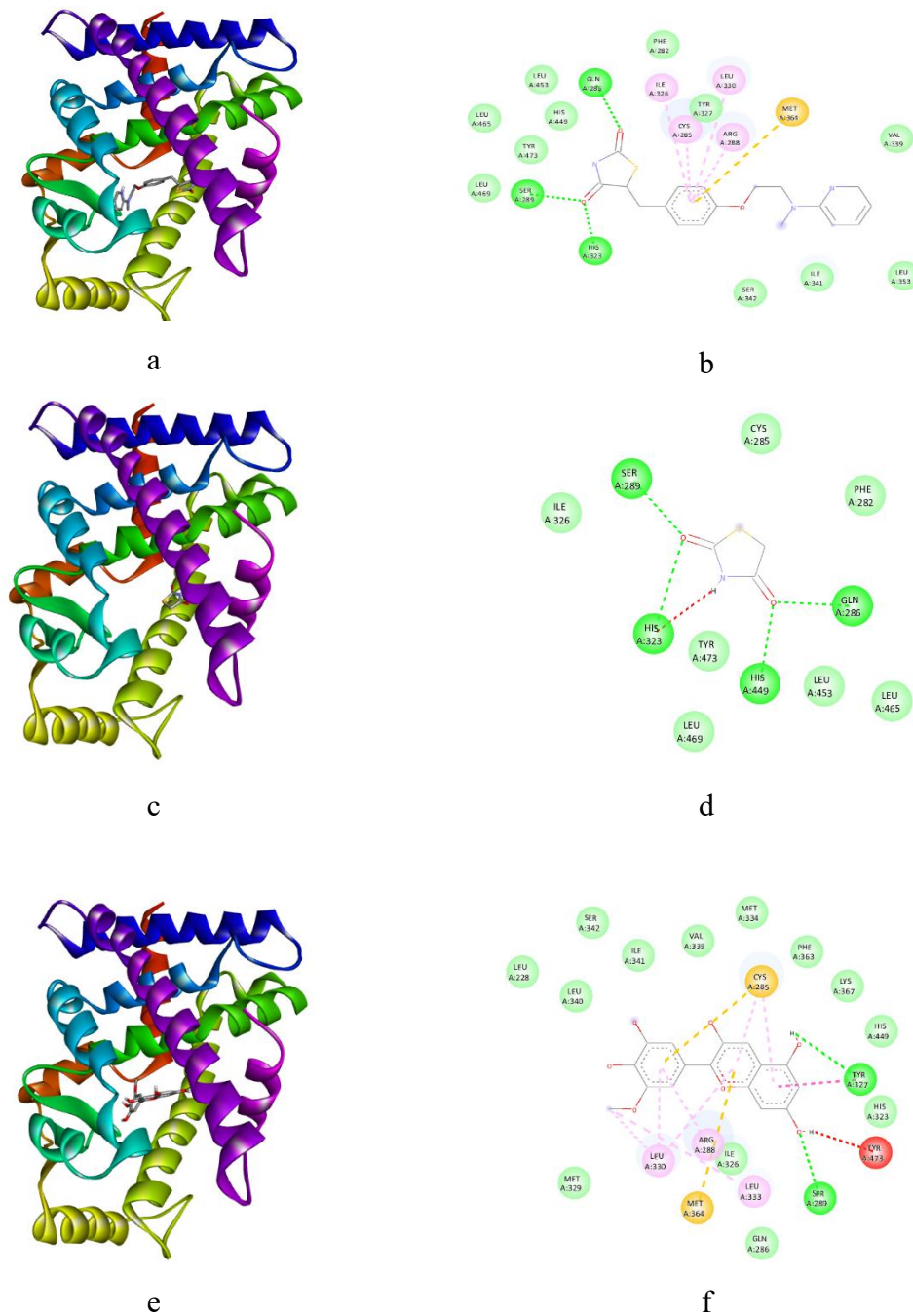
Tabel 3. Interaksi senyawa dengan petunidin

Senyawa	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik		
		Pi-Sulfur	Alkil/Pi-alkil	Van der waals
Ligan Alami	GLN286*	MET364*	ILE326	PHE282*
	SER289*		LEU330*	TYR327
	HIS323*		CYS285	VAL339*
			ARG288*	LEU353
				ILE341*
				SER342*
				LEU469*
				TYR473*
				HIS449*
				LEU465*
				LEU453*
Tiazolidindion	SER289*	-	-	CYS285
	HIS323*			PHE282*
	HIS449			LEU465*
	GLN286*			LEU453*
				LEU469*
				TYR473*
				ILE326
Petunidin	TYR327	CYS285	ARG288*	MET334
	SER289*	MET364*	LEU333	PHE363
			LEU330*	LYS367
				HIS449*
				HIS323
				GLN286
				ILE326
				MET329
				LEU228
				LEU340
				SER342*
				ILE341*
				VAL339*

Keterangan : *Asam amino yang sama-sama berinteraksi pada senyawa uji dan ligan alami

Residu-residu berinteraksi melalui ikatan hidrogen (CYS_285, SER_289, GLU_295, TYR_327, LEU_340, GLU_343, GLY_344, LYS_367) merupakan residu

kunci yang berperan dalam pembentukan ikatan hydrogen dan stabilisasi kompleks antara ligan dan PPAR-y.



Gambar 4. Visualisasi 3D dan 2D ligan alami (*a dan b : ligan alami*) (*c dan d : Tiazolidindion*) (*e dan f : Petunidin*)

5. Molecular dynamic

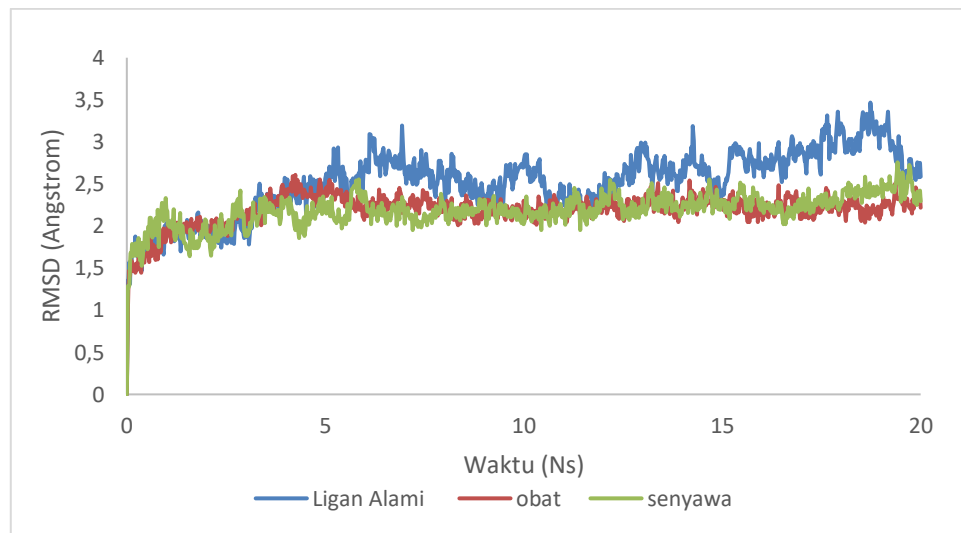
Tujuan simulasi dinamika molekul adalah untuk mengevaluasi kestabilan interaksi protein dengan ligan yang dibuat dalam kondisi semirip mungkin dengan fisiologis tubuh manusia dalam jangka waktu

tertentu. Beberapa hasil simulasi ini adalah RMSF dan RMSD, yang masing-masing dikenal sebagai *Root Mean Square Fluctuation* dan *Root Mean Square Deviation* (Komalasari *et al.*, 2024).

Studi *Molecular Dinamic* dilakukan pada satu senyawa terbaik yang dihasilkan dari penambatan molekuler dan ligan alami menggunakan perangkat lunak *Desmond*. Sistem simulasi menggunakan model air TIP3P, kompleks protein-ligan dinetralkan dengan menambahkan ion Na⁺ atau Cl⁻

untuk menyeimbangkan sistem muatan bersih simulasi MD (Ruswanto *et al.*, 2022).

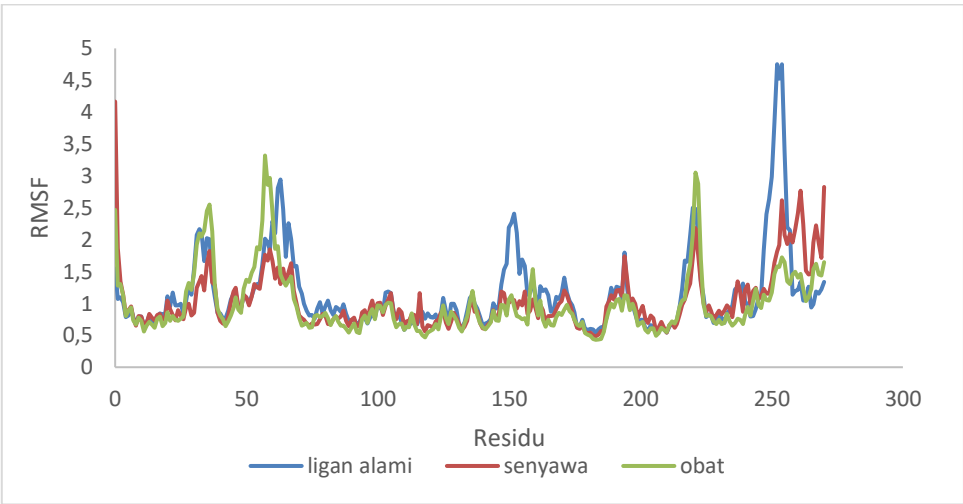
Konformasi ligan protein selama proses simulasi dibandingkan dengan konformasi ligan protein awal ditunjukkan oleh nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) (Sari *et al.*, 2023).



Gambar 5. Hasil grafik RMSD

Kompleks dengan ligan alami (biru) memiliki fluktuasi RMSD tertinggi, mencapai nilai di atas 3,0 Å, yang menandakan kestabilan struktural yang rendah selama simulasi. Kompleks dengan obat Tiazolidindion (*oranye*) menunjukkan garis yang paling stabil dan terendah. Kompleks dengan senyawa Petunidin (abu-

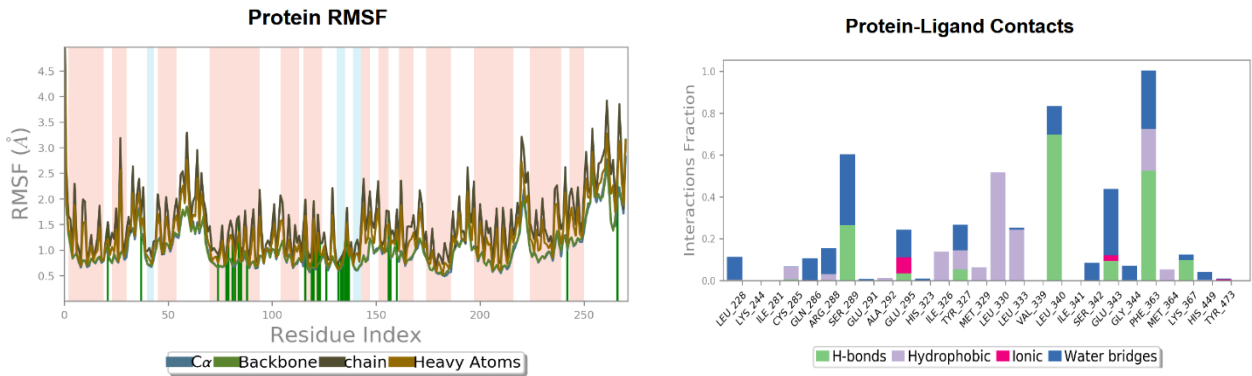
abu) berada di tengah-tengah, lebih stabil dari ligan alami namun sedikit lebih fluktuatif dibanding obat. Fluktuasi yang naik menunjukkan bahwa struktur protein mulai terbuka, dan fluktuasi yang stabil menunjukkan bahwa ligan telah mencapai konformasi yang stabil yang terikat dengan protein (Sari *et al.*, 2023).



Gambar 6. Hasil grafik RMSF

Grafik RMSF memperlihatkan bahwa kompleks dengan ligan alami mengalami fluktuasi yang paling tinggi pada beberapa wilayah residu, khususnya di sekitar residu 40 dan 250, yang menandakan tingkat fleksibilitas yang lebih besar dan kestabilan yang lebih rendah. Sebaliknya, kompleks dengan obat Tiazolidindion menunjukkan fluktuasi paling rendah dan garis yang cenderung stabil di sepanjang residu, yang mengindikasikan kestabilan struktural yang lebih baik. Senyawa Petunidin berada di antara keduanya, menunjukkan fluktuasi

yang relatif rendah dan stabil, meskipun terdapat sedikit peningkatan pada beberapa titik residu. Selama proses simulasi, RMSF menunjukkan perubahan residu asam amino penyusun reseptor untuk menunjukkan fleksibilitas residu. Nilai RMSF tertinggi pada sistem menunjukkan ikatan asam amino yang tidak stabil dan sulit terikat, sedangkan nilai RMSF yang lebih rendah menunjukkan bahwa senyawa tersebut berinteraksi dengan ikatan yang lebih stabil (Sari *et al.*, 2023).



Gambar 7. Grafik residu asam amino dengan senyawa petunidin

6. *Lipinski's rule of five*

Kaedah Lipinski bekerja dengan memenuhi lima syarat, yang dikenal sebagai kaidah lima lipinski. Syarat-syarat ini termasuk berat molekul kurang dari 500

dalton, nilai lipofilisitas yang tinggi (ditunjukkan dengan nilai $\text{LogP} < 5$), jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan refraktivitas molar harus berada di antara 40 dan 130 (Akbar *et al.*, 2022).

Tabel 4. *Lipinski rule of five* senyawa flavonoid lidah buaya

Senyawa	Berat Molekul (g/mol)	Log P	Donor Hidrogen	Akseptor Hidrogen	Refraktivitas Molar	Memenuhi 2 dari 5 <i>Lipinski</i>
	< 500	< 5	< 5	< 10	40-130	
Petunidin	352	1,67	5	7	76,14	Ya
Apigenin	270	0.95	3	5	61.89	Ya
Peonidin	301	1.29	4	6	69.35	Ya
Malvidin	331	1.51	4	7	74.84	Ya
Kaempferol	286	0.64	4	6	62.82	Ya

Kelima senyawa memenuhi syarat kaidah – kaidah *lipinski rule of five*. Massa molekul dan log P menentukan kemampuan suatu senyawa untuk menembus lapisan lipid bilayer jaringan epitel yang melapisi permukaan usus, yang hanya dapat ditembus oleh molekul yang berukuran kecil dan cukup hidrofobik. Log P yang lebih besar menunjukkan molekul yang lebih hidrofobik dan larut dalam lemak. Dengan kata lain, molekul tersebut dapat dengan mudah menembus penghalang membran. Namun, senyawa yang terlalu hidrofobik cenderung memiliki toksisitas yang lebih besar karena molekul obat ditahan di dalam lapisan lipid dalam waktu yang lama dan tidak dapat diekskresikan dari tubuh (Ruswanto *et al.*, 2018).

Sangat bergantung pada indeks bias, tekanan, dan suhu, refraktori molar berhubungan dengan polarisasi total obat. Sebaliknya, jumlah ikatan hidrogen yang diberikan dan diterima oleh donor dan akseptor obat terkait dengan aktivitas biologis obat. Ini dapat memengaruhi sifat kimia-fisika seperti titik didih, titik leleh, kelarutan dalam air, keasaman, dan kemampuan untuk membentuk khelat. Polarisasi ini berkaitan dengan massa dan bentuk molekul. Polarisasi biasanya lebih mudah terjadi dengan jumlah elektron yang lebih besar (Ruswanto *et al.*, 2020).

7. **Prediksi farmakokinetika dan toksisitas**

Program pkCSM digunakan untuk memprediksi farmakokinetik dan toksisitas.

Uji PreADMET memasukkan parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, dan toksisitas. Absorption terdiri dari HIA (*Absorption of Human Intestinal*) dan CaCO₂. Distribusi terdiri dari PPB dan BBB. Metabolisme terdiri dari CYP dan toksisitas yang dapat berupa karsinogen dan mutagen. Nilai HIA menunjukkan berapa banyak zat aktif yang diserap oleh usus manusia (Lestari *et al.*, 2023). HIA adalah 0–20 % (rendah), 20–70 % (sedang), dan 70–100 % (tinggi). CaCO₂ terbagi menjadi tiga kelompok: <4 (rendah), 4–70 % (sedang), dan > 70 % (tinggi).

Nilai HIA tinggi menunjukkan penyerapan oral yang baik, BBB rendah menandakan senyawa aman bagi sistem saraf pusat, dan VD_{ss} rendah hingga sedang mencerminkan distribusi tubuh yang terkontrol. Secara keseluruhan, ketiga

parameter ini menunjukkan bahwa senyawa flavonoid memiliki profil farmakokinetik yang baik dan aman sebagai kandidat obat antidiabetes.

Hasil prediksi PreADMET nilai parameter HIA pada senyawa petunidin dan malvidin masuk dalam kategori sedang berada pada rentang 20-70%, sedangkan untuk senyawa apigenin, peonidin dan kaempferol berada pada rentang 70-100%, sehingga dapat diprediksi bahwa senyawa tersebut dapat mencapai target site optimal. Parameter HIA digunakan untuk memprediksi persentase penyerapan suatu obat dalam usus manusia. Pada parameter CaCO₂ hasil semua senyawa rendah berada pada rentang <4, Parameter sel Caco2 ini juga menggambarkan transpor difusi aktif dan pasif dari suatu molekul obat (Ruswanto *et al.*, 2020).

Tabel 5. Hasil pengujian farmakokinetika pada senyawa flavonoid lidah buaya

No	Nama Senyawa	Parameter							
		Absorpsi		Distribusi		Metabolisme		Eksresi	
		CaCO ₂	HIA	VD _{ss}	BBB	CYP3A4 Substrat	CYP3A4 Inhibitor	Total Clearance	Renal OCT2 substrat
1	Petunidin	0.428	65.918	0.115	-1.742	tidak	tidak	0.831	tidak
2	Apigenin	0.309	87.303	-0.311	-0.299	iya	tidak	0.641	iya
3	Peonidin	0.741	78.107	0.28	-1.407	tidak	tidak	0.783	tidak
4	Malvidin	0.906	74.465	0.306	-1.429	tidak	tidak	0.897	tidak

No	Nama Senyawa	Parameter							
		Absorpsi		Distribusi		Metabolisme		Eksresi	
		CaCO ₂	HIA	VDss	BBB	CYP3A4 Substrat	CYP3A4 Inhibitor	Total Clearance	Renal OCT2 substrat
5	Kaempferol	1.031	75.481	0.007	-1.223	tidak	tidak	0.655	tidak

Nilai log VDss dikatakan rendah bila < -0,15 dan dikatakan tinggi bila > 0,45. Nilai log VDss yang lebih tinggi menunjukkan bahwa obat lebih banyak didistribusikan ke jaringan daripada plasma (Koban *et al.*, 2022). Hasil VDss kelima senyawa menunjukkan bahwa senyawa – senyawa tersebut memiliki nilai VDss rendah yaitu < 0,45.

Tujuan dari prediksi sawar darah otak adalah untuk mengetahui seberapa mudah senyawa melewati sawar darah otak, mengurangi efek samping dan toksisitas obat, dan meningkatkan aktifitas farmakologis obat yang masuk ke otak. Dikatakan bahwa senyawa dapat melewati sawar darah otak dengan baik dengan nilai log BB lebih dari 0,3, tetapi tidak dapat terdistribusi dengan baik dengan nilai log BB di bawah -1 (Krihariyani *et al.*, 2020). Senyawa apigenin memiliki nilai <-1 dapat

dikatakan senyawa tersebut diprediksi mampu menembus sawar darah otak secara moderat, sedangkan senyawa lainnya yaitu petunidin, peonidin, malvidin dan kaempferol hasil nilai yang didapat diprediksi bahwa tidak bisa menembus BBB dengan baik.

Dalam pengujian ekskresi dengan parameter untuk mengetahui apakah terdapat subtrat OCT2, keempat senyawa potensial menunjukkan bahwa tidak ada subtrat OCT2 pada senyawa mereka. Hasil ini menunjukkan bahwa keempat senyawa tersebut tidak akan memiliki interaksi yang berpotensi merugikan dengan inhibitor OCT2 ginjal yang diberikan bersama. Jika terdapat subtrat OCT2 pada senyawa, senyawa tersebut akan memiliki kecenderungan yang berbeda dengan inhibitor OCT2 ginjal yang diberikan Bersama (Akbar *et al.*, 2021).

Tabel 6. Hasil pengujian toksisitas pada senyawa flavonoid lidah buaya

Senyawa	Amest Test	LD ₅₀ (mol/kg)	Hepatoksisitas
Petunidin	Tidak	2.132	Tidak
Apigenin	Tidak	1.804	Tidak
Peonidin	Tidak	2.166	Tidak

Senyawa	Amest Test	LD ₅₀ (mol/kg)	Hepatoksisitas
Malvidin	Tidak	1.93	Tidak
Kaempferol	Tidak	2.301	Tidak

Pengujian aspek toksisitas seperti Ames Test dapat dilakukan untuk mengetahui apakah senyawa uji memiliki potensi sifat mutagen atau tidak, dan potensi karsinogenik obat diuji pada tikus dan mencit (Sagitasa *et al.*, 2021). Sedangkan pada hasil uji amest kelima senyawa tidak bersifat mutagenik.

Pada hasil *oral rat acute toxicity* (LD₅₀) pada senyawa petunidin sebesar 2.132 (mol/kg), apigenin sebesar 1.804 (mol/kg), peonidin 2.166 (mol/kg), malvidin sebesar 1.93 (mol/kg) dan kaempferol 2.301. Hasil senyawa petunidin, peonidin, dan kaempferol membuatnya dimasukkan ke dalam kategori toksisitas 5 (LD₅₀ > 2000 mg/kg < 5000 mg/kg). Namun, senyawa apigenin dan malvidin termasuk dalam kelas toksisitas 4 (300 > LD₅₀ ≤ 2000 mg/kg), yang menunjukkan toksisitas yang relatif rendah. Ini menunjukkan bahwa semua senyawa aktif biji trembesi dan senyawa pembanding memiliki toksisitas yang relatif rendah, karena semakin tinggi nilai LD₅₀ sebuah senyawa, semakin rendah toksisitasnya (Shofi, 2022). Hasil hepatoksisitas pada kelima senyawa juga menunjukkan bahwa senyawa-senyawa

tersebut tidak menunjukkan potensi kerusakan pada hati.

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa petunidin berpotensi besar untuk dikembangkan sebagai kandidat obat antidiabetes alami yang aman dan efektif. Ke depannya, diperlukan penelitian lanjutan melalui uji *in vitro* dan *in vivo* untuk memverifikasi aktivitas biologis serta efektivitas farmakologisnya, sehingga dapat membuka peluang pengembangan terapi antidiabetes berbasis bahan alam yang lebih aman dan berkelanjutan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, H. A., & Alkali, I. Y. (2018). *In silico molecular docking studies of some phytochemicals against peroxisome-proliferator activated receptor gamma (PPAR-γ)*. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 5(2), 001–005. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2018.5.2.0085>.
- Akbar, N.A., Amin, S., & Wulandari, W. T. (2022). *Studi In Silico* Senyawa yang Terkandung dalam Tanaman Daun

- Sirih Merah (*Piper crocatum* RUIZ & PAV) sebagai Kandidat Anti SARS CoV-2. *Ejurnal Universitas Bth*, 2, 378-391.
- Bare, Y., Helvina, M., Elizabeth, A., & Sari, D. R. T. (2019). Potensi Asam kafeat pada Kopi sebagai Simultan Gen Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR- γ) Studi *InSilico*. *Jurnal Saintek Lahan Kering*, 2(2), 52–53.
- Dinas Kesehatan. (2022). *Profil Dinkes Kab. Karawang*. 39, 1–227. <https://diskes.jabarprov.go.id/assets/unduh/202d8cdd39531ab54253b8bd4ea19e5e.pdf>
- Dinkes Provinsi Jawa Barat. (2023). Profil Kesehatan Jawa Barat 2023. *Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Barat*, 1–294.
- Dutta, B., Banerjee, A., Chakraborty, P., Bandopadhyay, R. (2018). *In silico studies on bacterial xylanase enzyme: Structural and functional insight*. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 16(2). <https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2018.05.003>
- Hindami, F. T., Da'i, M., Fauzi, A., Wulandari, F. (2024). *Studi Docking Molekuler Senyawa [(5-prop-2-enyl)pyrimidin-2-yl) propanoate]* dan [4-((1e)-buta-1,3-dienyl)phenol] Terhadap Protein Er-A, Er-B, Dan Ikk Sebagai Agen Sitotoksik. *Jurnal Farmasetis*, 13(3).
- Komalasari, E., Susanti, & Mardianingrum, R. (2024). Uji *In Silico* Turunan Kuersetin Sebagai Penurun Kolesterol Ldl Dari Kulit Jeruk Manis (*Citrus sinensis*). *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 13(1), 46–56. <https://doi.org/10.51887/jpfi.v13i1.1851>
- Lagorce, D., Douguet, D., Miteva, M. A., & Villoutreix, B. O. (2017). *Computational analysis of calculated physicochemical and ADMET properties of protein-protein interaction inhibitors*. *Scientific Reports*, 7(December 2016), 1–15. <https://doi.org/10.1038/srep46277>
- Lutfiah, A., & Habibah, N. A. (2022). *Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences*. *Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences*, 45(1), 1–8.
- Muñiz-Ramirez, A., Perez, R. M., Garcia, E., & Garcia, F. E. (2020). *Antidiabetic Activity of Aloe vera Leaves. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6371201>

- Pharmacia, J., Waluya, M., Pharmacia, J., Waluya, M., No, V., Lestari, N. A., Isrul, M., Syah, D., & Ramadhan, F. (2024). *Skrining Virtual Berbasis Farmakofor Dari Database Bahan Alam Sebagai Inhibitor Alosterik Mutan T790M / C797 EGFR Untuk Penemuan Obat Kanker Paru Pharmacophore-Based Virtual Screening From Natural Compound Database as C790M / C797 EGFR Mutant Allosteric I. Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, 3(3), 168–186.
- Pitaloka, A. D., Nurhijriah, C. Y., Musyaffa, H. A., & Azzahra, A. M. (2023). *Molecular Docking of Chemical Constituents of Dayak Onion (Eleutherine palmifolia (L.) Merr) towards VHR Receptors as Candidates for Cervical Anticancer Drugs. Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3(2), 83–95.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., & Yanuar, A. (2022). *Computational Studies of Thiourea Derivatives as Anticancer Candidates through Inhibition of Sirtuin-1 (SIRT1). Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 25(3), 87–96.
<https://doi.org/10.14710/jksa.25.3.87-96>
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., Tuslinah, L., & Nurmalik, D. (2018). *In silico study of the active compounds in bitter melon (Momordica charantia L) as antidiabetic medication. Pharmacia*, 8(2), 194.
<https://doi.org/10.12928/pharmacia.v8i2.8993>
- Sagitasa, S., Elizabeth, K., Sulaeman, L. I., Rafasafly, A., Syafr, D. W., Kristande, A., & Muchtaridi, M. (2021). *Chimica et Natura Acta Studi In Silico Senyawa Aktif Daun Singawalang (Petiveria alliacea). Chimica et Natura Acta*, 9(2), 58–66. <https://doi.org/10.24198/cna.v9.n2.34083>
- Saputro, A. H., Fauziyya, R., Sarmoko, & Saputra, I. S. (2024). *Molecular docking of ferulic acid, bakuchiol and niazirin on peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) as anti-diabetic agents. Acta Biochimica Indonesiana*, 7(2), 181.
<https://doi.org/10.32889/actabioina.181>
- Sari, B. L., Suhendar, U., & Hamdani, R. (2023). *Penambatan Dan Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Bioaktif Tanaman Bawang Dayak (Eleutherine Sp.) Sebagai Inhibitor Kapsid Virus*

Hepatitis B. *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal)*, 8(2), 103–110.

<https://doi.org/10.47219/ath.v8i2.201>

Shofi, M. (2022). Uji In Silico Aktivitas Sitotoksik Dan Toksisitas Senyawa Bioaktif Biji Trembesi (*Samanea saman (jacq.) Merr*) sebagai Kandidat Obat Diabetes Mellitus. *Jurnal Pharma Bhakta*, 1(2), 1–14.

Tizazu, A., & Bekele, T. (2024). *A review on the medicinal applications of flavonoids from aloe species. European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, 10, 100135. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2024.100135>

Zhu, J., Chen, C., Zhang, B., & Huang, Q. (2020). *The inhibitory effects of flavonoids on α -amylase and α -glucosidase. Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(4), 695–708. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1548428>