

Penapisan Virtual Senyawa Bahan Alam dengan Target Reseptor Glukagon-Like Peptide-1/ Glp-1 sebagai Antidiabetes

Gerry Nugraha¹, Ade Oktasari², Dita Mutiasari¹

¹Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Kesehatan dan Teknologi, Universitas Aisyiyah
Palembang, Palembang, Indonesia

²Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Raden Fatah,
Palembang, Indonesia

Korespondensi: Gerry Nugraha

Email: ge.nugraha@unisa-palembang.ac.id

Alamat : Jl. Kol. H. Burlian No. 32 A, Karya Baru, Kec. Alang-Alang Lebar, Kota Palembang, Sumatera
Selatan 30961

0811-111-243



Pharmacy Genius Journal is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

ABSTRAK

Pendahuluan: Prevalensi global diabetes pada orang dewasa diperkirakan mencapai 537 juta pada tahun 2021, dengan prevalensi di Indonesia sebanyak 19,47 juta. Reseptor GLP-1 berbasis peptida telah diakui memiliki peran penting dalam pengobatan diabetes tipe 2. Penelitian ini menggunakan senyawa dari tanaman bahan alam Indonesia yang mengandung fitokonstituen untuk pengobatan diabetes mellitus dengan target reseptor GLP-1. Penapisan virtual berbasis struktur (PVBS) merupakan metode yang efektif dalam penemuan obat berbantuan komputer.

Tujuan: Melakukan penapisan virtual berbasis struktur dan simulasi dinamika molekul.

Metode: Digunakan metode penambatan molekul berdasarkan teori *lock and key* dan metode dinamika molekul berdasarkan teori *induced fit*.

Hasil: PVBS menggunakan program YASARA-Structure dari 74 bahan alam didapatkan hasil tanaman terbaik yaitu pada tanaman Buncis (*Phaseolus vulgaris*) dengan kode LTS0010950, memiliki energi ikatan yang rendah sebesar -9,73 Kkal/mol, terbentuk ikatan dengan asam amino Arg121, serta jarak ikatan 2,534 Å. Hasil simulasi dinamika molekul LTS0010950 menunjukkan *snapshot* ke-03 memiliki energi paling rendah sebesar -6.81 Kkal/mol dengan ikatan hidrogen yang terbentuk pada asam amino Arg121, jarak ikatan 1.778Å dan RMSD 100% kurang dari 2Å.

Kesimpulan Bahan alam buncis LTS0010950 disinyalir memiliki aktivitas terhadap reseptor GLP-1 untuk antidiabetes.

Kata Kunci: Diabetes mellitus, senyawa bahan alam, PVBS, simulasi dinamika molekul, reseptor GLP-1.

Pendahuluan

Prevalensi global diabetes pada orang dewasa berusia 20 hingga 79 tahun diperkirakan mencapai 537 juta pada tahun 2021, terutama disebabkan oleh diabetes tipe 2, jumlah ini diperkirakan meningkat sebesar 46% menjadi 783 juta pada tahun 2045 (Klin et al., 2023), hal ini terutama berdampak pada daerah-daerah yang secara struktural tertinggal (prevalensi:13-134%). Prevalensi diabetes yang tidak terdiagnosis, juga diperkirakan tinggi di negara-negara berpenghasilan rendah (24-54%).

Jumlah penderita diabetes di Indonesia sebanyak 19,47 juta dengan penduduk sebesar 179,72 juta pada tahun 2021, Indonesia kini berada diposisi kelima dengan prevalensi diabetes sebesar 10,6%, Ikatan Dokter Anak Indonesia melaporkan bahwa jumlah kasus diabetes melitus pada anak meningkat 70 kali lipat dari tahun 2010 hingga Januari 2023 (Erni setiawati, 2023).

Prevalensi penyakit diabetes melitus di Provinsi Sumatera Selatan Kota Palembang pada tahun 2013 sebanyak 21.418 orang, dan mengalami peningkatan pada tahun 2018 sebanyak 33.676 orang (Pujiana et al., 2023). Semakin meningkatnya penderita penyakit diabetes, maka diperlukan usaha untuk mencari alternatif obat baru, melalui pencarian obat dari senyawa bahan alam dengan target reseptor.

Reseptor yang digunakan GLP-1 berbasis peptida yang telah diakui memiliki peran penting dalam pengobatan diabetes tipe 2, seperti efektif mengenai kontrol glikemik sebagai insulin (basal), dengan manfaat tambahan karena tidak memicu hipoglikemik, mengurangi berat badan, dan mencegah klinis kejadian kardiovaskular seperti infark miokard, stroke, dan kematian kardiovaskular (Nauck et al., 2021).

Metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin, dan beberapa bahan alam sebagai salah satu target paling potensial untuk penemuan dan pengembangan obat antidiabetes (Jheng & Lee, 2023). Terapi insulin dan golongan obat antidiabetik tertentu, untuk mengobati diabetes dan mengurangi kejadian komplikasi vascular, meskipun diabetes terus berkembang, dampak buruknya dapat dibalik secara patofisiologis dan banyak intervensi yang hemat biaya.

Tanaman bahan alam (Khanifah et al., 2024) banyak mengandung fitokonstituen yang membuktikan efek alternatif dan aman dalam pengobatan diabetes mellitus karena sebagian besar tanaman mengandung unsur biokimia seperti fenolik, glikosida, alkaloid, terpenoid, flavonoid, karotenoid, steroid, fenol yang telah dikembangkan sebagai aktivitas antidiabetes (Sivakumar & Deepa, 2023).

Strategi utama dan salah satu metode yang efektif dalam penemuan obat bantuan komputer adalah penapisan virtual berbasis struktur (PVBS) (Nugraha et al., 2022). Metode PVBS yang memprediksi pose pengikatan ligan dikantong pengikat protein target, kemudian menghitung afinitas pengikatan protein-ligan dan membedakan pengikat dari non-pengikat (Qin et al., 2021). Penambatan molekul melibatkan pembuatan pose pengikatan ligan yang sesuai, serta evaluasi dan pemeringkatan senyawa berdasarkan perkiraan afinitas pengikatan (Zhu & Dkk, 2022).

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menentukan interaksi struktur senyawa bahan alam Indonesia terhadap reseptor GLP-1 sebagai alternatif pengobatan diabetes mellitus tipe 2 menggunakan metode penapisan virtual berbasis struktur. Pendekatan teoritis berbasis komputer berupa simulasi penambatan molekul dan dinamika molekul diharapkan dapat memberikan informasi mengenai interaksi antara ligan dengan reseptor serta mengidentifikasi kandidat bahan alam yang memiliki potensi sebagai antidiabetes.

Metode

Bahan

1. Bahan ligan yang digunakan adalah struktur senyawa bahan alam diambil dari laman <https://lotus.naturalproducts.net/>
2. Bahan reseptor yang digunakan adalah Glukagon-like peptide yang diambil dari laman <https://www.rcsb.org/structure/3IOL>.

Telaah referensi senyawa-senyawa tanaman bahan alam.

1. Pencarian referensi terhadap tanaman bahan alam apa saja yang telah diketahui memiliki efek terhadap penyakit diabetes.
2. Dilakukan pencarian struktur-struktur tanaman obat yang telah diketahui aktivitasnya, *database* diambil dari laman <https://lotus.naturalproducts.net/>.
3. Struktur-struktur yang didapatkan disimpan dalam format *namatumbuhan.sdf.
4. Konversi dan optimasi, *SMILES* kedalam bentuk 3D pada seluruh struktur senyawa tanaman yang telah didapatkan, untuk kebutuhan Penapisan Virtual Berbasis Struktur (PVBS).

Kriteria Seleksi Senyawa

Senyawa yang digunakan dalam penapisan dipilih berdasarkan kriteria berat molekul 300-500 Da sesuai aturan Lipinski untuk drug-likeness. Seleksi hasil PVBS dilakukan berdasarkan energi bebas ikatan (FBE) terendah, dengan kriteria ikatan hidrogen

terbentuk pada asam amino penting (terutama Arg121), jarak ikatan $\leq 3,5 \text{ \AA}$, dan berat molekul $\leq 500 \text{ Da}$.

Penapisan Virtual Berbasis Struktur senyawa tanaman obat dengan reseptor GLP-1.

1. Target reseptor GLP-1 didapatkan dari laman <https://www.rcsb.org/structure/3IOL>.
2. Penapisan Virtual Berbasis Struktur dikerjakan menggunakan perangkat lunak yasara-structure.
3. Hasil PVBS diambil berdasarkan energi bebas ikatan yang paling rendah.

Simulasi dinamika molekul kompleks ligan-reseptor yang diketahui memiliki interaksi.

1. Simulasi dinamika molekul dikerjakan menggunakan perangkat lunak YASARA-Structure dengan force field AMBER14, dalam pelarut air eksplisit (TIP3P water model), pada suhu 298 K dan tekanan 1 atm. Durasi simulasi adalah 20 nanosecond (ns) dengan interval penyimpanan snapshot setiap 0,1 ns, menghasilkan 200 snapshot."
2. Analisis hasil simulasi dinamika molekul dikerjakan menggunakan perangkat lunak YASARA-Structure;
Option > macro & movie > set target > kodePDB.sce > file extension Option > macro & movie > play macro > md_analyze.mcr
3. Perhitungan energi bebas ikatan paling stabil dilakukan dengan perintah BE pada terminal ubuntu.
4. Hasil dinamika molekul diambil berdasarkan reseptor berkaitan dengan asam amino, berat molekul tidak lebih dari 500DA, jarak antar ikatan tidak boleh lebih dari 3,5A.

Hasil dan Pembahasan

Pada proses preparasi bahan alam telah ditelaah referensi dari berbagai sumber buku untuk mendapatkan senyawa bahan alam yang akan digunakan dalam proses penapisan, dari hasil penelusuran didapatkan 74 bahan alam yang disinyalir memiliki khasiat untuk antidiabetes. Proses selanjutnya preparasi bahan alam yang telah didapatkan, dilakukan pemilihan berat molekul nilai 300-500 Da dari setiap bahan alam menggunakan program *Discovery Studio*. Hasil dari pencarian *LOTUS* didapatkan LTS yang disediakan oleh *LOTUS* sebagai data base dan file yang diunduh berupa format SMILES.

Tabel 1. Menunjukkan Hasil senyawa dari masing-masing seluruh bahan alam yang didapat pada laman *LOTUS*, diperoleh jumlah dari yang terbanyak sampai yang terkecil didapatkan 4.042 senyawa yang terkandung dari bahan alam. Senyawa yang terbanyak

terdapat pada tanaman murbei yaitu dengan jumlah 191, sedangkan pada tanaman sirih merah memiliki senyawa paling kecil dengan jumlah 2 senyawa.

Semua struktur senyawa alami yang dihasilkan memerlukan aturan *SMILES* dalam bentuk 3D, dengan menggunakan perangkat lunak *YASARA-Structure* dengan perintah *smi2pdb.mcr*. Konversi dilakukan agar tidak terjadi kesalahan pada proses penapisan yang akan digunakan, sehingga mengubah *SMILES* kedalam bentuk PDB dengan tujuan untuk memudahkan dalam simulasi dan mempercepat proses PVBS (Aripin & Ferdiansyah, 2022).

Tabel 1. Nama dan Jumlah Senyawa Bahan Alam

Nama tanaman	Jumlah senyawa	Nama tanaman	Jumlah senyawa	Nama tanaman	Jumlah senyawa
Murbei	191	Teripang	54	Petai cina	21
Tapak dara	189	Apel	53	Atricote	20
Adem ati	172	Seledri	51	Gadung cina	17
Salam	166	Kelabet	50	Cemara	17
Buncis	162	Kayu manis	47	Jamur shitake	16
Sambiloto	158	Kunyit	47	Tapak liman	16
Pare	156	Jambu monyet	44	Sirih	15
Beras hitam	145	Pisang	44	Rumput teki	15
Kedelai	138	Bawang merah	44	Belingu	14
Zaitun	136	Alpukat	40	Dewan daru	13
Pulai	131	Mahoni	40	Rumput upas	13
Minyak kayu putih	124	Biji duwet	37	Belimbing	10
Mengkudu	122	Jamblang	37	Kelapa	9
Kaca piring	118	Dadalu	36	Sirsak	9
Sage	116	Kumis kucing	36	Iler	8
Daun sendok	84	Johar	34	Gadung	5
Bayam	82	Komfrey	34	Mahkota dewa	4
Kemukus	73	Papaya	31	Peria agung	4
Habatusauda	61	Bungur	30	Sambung nyawa	4
Jombang	59	Kembang pukul empat	27	Tahi kotok	4
Jambu biji	57	Ceplukan	25	Tunjung	4
Meniran	56	Semangka	25	Rambutan	3
Lidah buaya	56	Bawang putih	24	Semanggigunung	3
Brotowali	55	Dadang gendis	23	Sirih merah	2
Jamur pamelor	55	Lamtoro	21		

Tabel 2. Data hasil Penapisan virtual menggunakan YASARA-Structure

Nama tumbuhan	FBE (Kkal/mol)	Kode lotus	Nama tumbuhan	FBE (Kkal/mol)	Kode lotus
Bayam	-10.54	LTS0018584	Biji duwet	-8.83	LTS0050252
Beras hitam	-10.54	LTS0077845	Bungur	-8.79	LTS0006416
Habatusauda	-10.11	LTS0199292	Daun sendok	-8.79	LTS0121566
Buncis	-9.73	LTS0010950	Jamur shitake	-8.75	LTS0014829
Tapak dara	-9.69	LTS0256786	Dadang gandis	-8.75	LTS0040247
Brotowali	-9.65	LTS0210884	Johar	-8.72	LTS0261456
Zaitun	-9.62	LTS0039191	Kayu manis	-8.71	LTS0251212
Dadalu	-9.62	LTS0168132	Kembang pukul empat	-8.70	LTS0127448
Adem ati	-9.59	LTS0029311	Mengkudu	-8.65	LTS0208490
Mahkota dewa	-9.55	LTS0031332	Kemukus	-8.63	LTS0227808
Daun sendok	-9.41	LTS0046755	Pare	-8.55	LTS0105130
Kelabet	-9.39	LTS0188893	Bawang putih	-8.53	LTS0037635
Salam	-9.38	LTS0039048	Petei cina	-8.50	LTS0197976
Belimbing	-9.37	LTS0106368	Murbei	-8.47	LTS0080913
Ceplukan	-9.35	LTS0160143	Dewan daru	-8.45	LTS0011247
Alpukat	-9.34	LTS0175174	Meniran	-8.44	LTS0086647
Sambung nyawa	-9.32	LTS0215468	Kemukus	-8.44	LTS0190818
Kemukus	-9.31	LTS0211003	Tapak dara	-8.41	LTS0086727
Tapak dara	-9.28	LTS0129084	Teripang	-8.41	LTS0268699
Semangka	-9.24	LTS0016921	Brotowali	-8.37	LTS0093091
Murbei	-9.23	LTS0253786	Kaca piring	-8.35	LTS0211349
Kedelai	-9.22	LTS0215354	Jombang	-8.33	LTS0102304
Buncis	-9.10	LTS0103350	Lidah buaya	-8.31	LTS0157752
Jombang	-9.07	LTS0078498	Dadalu	-8.30	LTS0022431
Murbei	-9.02	LTS0000908	Biji duwet	-8.28	LTS0057877
Alpukat	-9.02	LTS0062963	Sage	-8.27	LTS0038986
Kumis kucing	-8.99	LTS0116280	Dadang gandis	-8.26	LTS0159669
Kemukus	-8.98	LTS0057431	Jambu monyet	-8.17	LTS0200878
Kelabet	-8.97	LTS0071224	Papaya	-8.15	LTS0035621
Tapak dara	-8.93	LTS0006950	Jombang	-8.14	LTS0251124
Seledri	-8.93	LTS0210066	Mahoni	-8.14	LTS0081387
Kedelai	-8.90	LTS0178887	Konfrey	-8.14	LTS0256994
Buncis	-8.89	LTS0251864	Rambutan	-8.14	LTS0272449
Apel	-8.88	LTS0158868	Murbei	-8.12	LTS0274865
Bayam	-8.86	LTS0014226	Sambiloto	-8.12	LTS0208801
Bawang merah	-8.86	LTS0062833	Sirih	-8.05	LTS0222826
Kayu manis	-8.86	LTS0269561	Rumput upas	-8.05	LTS0204366

Berdasarkan tabel 2 setelah dilakukan PVBS pada 74 bahan alam dengan menggunakan YASARA-Structure, diperoleh hasil energi paling rendah yaitu pada tanaman Bayam (*Amaranthus tricolor Linn*) dengan nilai yaitu -10.54 Kkal/mol dengan LTS0018584, dan Rumput upas (*Aervalanata linn*) memiliki energi ikatan tertinggi yaitu -8.05 Kkal/mol dengan LTS0204366 .

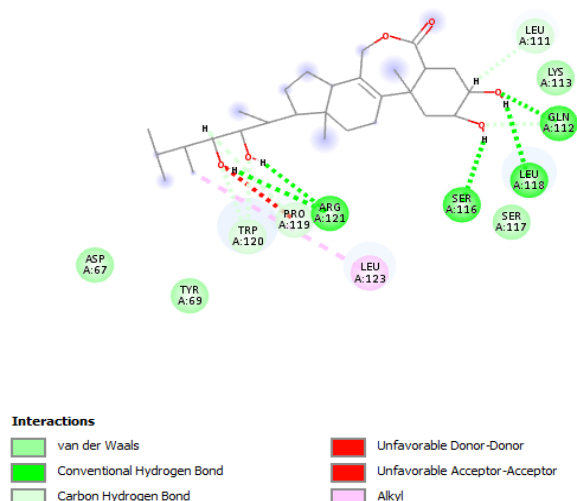
Nilai energi bebas tersebut merupakan kontribusi interaksi antara protein dengan ligan, interaksi tersebut terjadi secara intermolekul, yaitu ikatan hidrogen. Jarak interaksi ikatan yang dekat serta jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk (Leukotrien et al., 2015).

Setelah mendapatkan hasil data energi bebas ikatan dari dua kali pengulangan PVBS reseptor yang interaksinya bersama ligan *native* bawaan dan protokol dari obat linagliptin mulai dari yang terendah sampai yang tertinggi, maka akan dipilih 10 bahan alam terbaik. Daftar 10 tanaman terbaik dari obat linagliptin pada tabel 3.

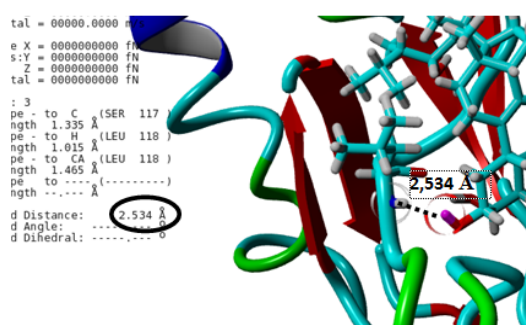
Tabel 3. Hasil 10 Bahan Alam Dengan *Free Binding Energy* (FBE) Terendah Menggunakan YASARA-Structure

No	Nama tumbuhan	FBE (Kkal/mol)	Kode lotus	Ikatan hydrogen	Berat molekul	Jarak Ikatan hydrogen (Å)
1.	Bayam	-10.54	LTS0018584	Leu118, Gln112	317,35	1,88, 1,81
2.	Beras hitam	-10.54	LTS0077845	Leu118, Gln112	317,35	1,81, 1,88
3.	Habatusauda	-10.11	LTS0199292	Ser116	310,70	2,25
4.	Buncis	-9.73	LTS0010950	Arg121, Ser116, Leu118, Gln112	302,06	2,53, 1,84 1,93, 1,67
5.	Tapak dara	-9.69	LTS0256786	Arg121, Ser116, Leu118, Gln112	275,71	1,66, 1,84 1,93, 2,15
6.	Zaitun	-9.65	LTS0210884	Asp67, Arg121	320,30	2,25
7.	Dadalu	-9.62	LTS0168132	Ser116	316,65	1,81
8.	Alpukat	-9,02	LTS0062950	Ser116, Arg121, Asp67	373,89	1,72, 1,87 2,06
9.	Biji duwet	-8,83	LTS0050252	Arg121, Pro119, Gln112, Leu111, Asp67	281,01	1,79, 1,86 1,99, 1,93 1,81
10.	Dadang gendis	-8,75	LTS0040247	Arg121, Gln112, Leu111	303,52	2,10, 2,05 1,87

Meskipun bayam (LTS0018584) dan beras hitam (LTS0077845) memiliki energi ikatan terendah (-10,54 Kkal/mol), kedua senyawa tidak dipilih untuk simulasi dinamika molekul karena memiliki ikatan dengan asam amino Leu118 dan Gln112, bukan dengan Arg121 yang merupakan residu kunci untuk aktivitas reseptor GLP-1. Buncis (*Phaseolus vulgaris* L., LTS0010950) dipilih karena membentuk ikatan hidrogen dengan Arg121 (Gambar 1) yang esensial untuk aktivasi reseptor, meskipun memiliki energi ikatan sedikit lebih tinggi (-9,73 Kkal/mol) (Nugraha & Istyastono, 2021).



Gambar 1. Ikatan hidrogen yang terbentuk dengan Arg121 menggunakan *Discovery studio*



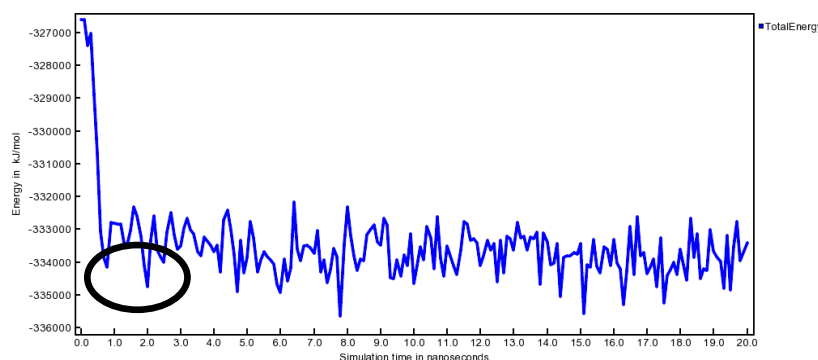
Gambar 2. Jarak ikatan hidrogen Arg121 yaitu 2,534 Å menggunakan *YASARA-Structure*.

Simulasi dinamika molekul dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *YASARA-Structure* dengan perintah *md_runmembrane.mcr* pada (lampiran 4) interval simulasi yang digunakan berlangsung selama 20 ns, didapatkan luaran yang dihasilkan berupa file berjumlah 200 sim. Proses simulasi dinamika molekul ditunjukkan pada gambar 9 dibawah ini dengan kondisi berada pada pelarut air.

Hasil pada gambar 10 menunjukkan total energi potensial sistem pada tanaman buncis dengan kode lotus LTS0010950, pada 0.0-0.1 ns belum stabil karena masih terjadi lonjakan yang cukup tinggi. Pada 2.0 ns memiliki energi yang stabil karena tidak terjadi lonjakan ditunjukkan pada lingkaran hitam, maka dapat dikatakan memiliki stabilitas yang baik pada nilai -335000 Kkal/mol.

Dihasilkan nilai RMSF pada senyawa dengan LTS0010950, sebesar 1.95 Å hal tersebut menunjukkan stabilitas yang baik. Setelah *md_analyze* selesai dilakukan *analyze_rmsd* dari tanaman buncis yang didapat pada proses *md_analyze*. *Root Mean Square Deviation* (RMSD) merupakan parameter yang menggambarkan besar perubahan interaksi protein-ligan pada

struktur kristal sebelum dan sesudah *docking* (Herdini, 2023). Semakin kecil nilai RMSD yang diperoleh menunjukkan bahwa pose ligan yang diprediksi semakin baik karena semakin mendekati konformasi *native* ligand. Proses docking dinyatakan valid apabila diperoleh nilai $RMSD < 2\text{\AA}$, semakin nilai RMSD mendekati nol maka pose salinan ligand copy semakin mirip. Hasil yang didapatkan bahwa nilai RMSD 0.42428- 0.86322 $\text{\AA}$ yang menunjukkan nilai RMSD 100 % $< 2\text{\AA}$.



Gambar 3. Total energi potensial dalam sistem

Hasil pada gambar 3 menunjukkan total energi potensial sistem pada tanaman buncis dengan kode lotus LTS0010950, pada 2.0 ns memiliki energi yang stabil karena tidak terjadi lonjakan ditunjukkan pada lingkaran hitam, maka dapat dikatakan memiliki stabilitas yang baik pada nilai -335000 Kkal/mol.

Kemudian menghitung *binding energy* untuk mencari energi paling rendah dan stabil pada 200 *snapshot* yang dihasilkan pada simulasi dinamika molekul dengan perangkat lunak YASARA-Structure dengan perintah *Be_calculation.mcr*. Pemilihan *bestpose* atau pose terbaik dari 200 *snapshot* dapat dilihat dari hasil yang telah diurutkan, kemudian dilakukan pengecekan untuk mengetahui nomor *snapshot* yang paling rendah.

Ikatan paling rendah didapatkan pada *snapshot* ke-03 karena memiliki energi paling rendah yaitu -6.810 Kkal/mol dengan jarak ikatan ligan dan reseptor lebih dekat yang berarti kurang dari 3,5 $\text{\AA}$, jarak dilihat dengan menggunakan YASARA-Structure didapatkan hasil jarak ikatannya 1.778 $\text{\AA}$, kemudian untuk melihat adanya ikatan dengan asam amino menggunakan *Discovery Studio* ligan berikatan dengan Arg121

Penurunan energi ikatan dari -9,73 Kkal/mol (*docking*) menjadi -6,81 Kkal/mol (MD *snapshot* ke-03) adalah fenomena yang umum terjadi karena metode penambatan molekul menggunakan teori lock-and-key dengan struktur rigid (Kurniawan et al., 2024), sedangkan dinamika molekul menggunakan teori induced-fit yang memperhitungkan fleksibilitas struktur

protein dan ligan dalam pelarut. Meskipun terjadi penurunan energi, kompleks tetap stabil dengan RMSD 100% $<2\text{\AA}$ dan ikatan hidrogen dengan Arg121 tetap terbentuk dengan jarak yang lebih dekat ($1,778\text{\AA}$).

Bahan alam dengan kode LTS0010950 memiliki nama senyawa stigmasterol, stigmasterol merupakan salah satu zat yang terkandung dalam buncis yang memiliki beberapa manfaat yaitu meningkatkan produksi insulin, menurunkan kadar kolesterol dalam darah, membantu mencegah dan menghilangkan kencing manis (Wahjuni et al., 2016).

Buncis (*Phaseolus vulgaris*) sebagai salah satu tanaman yang mengandung fitosterol, berkhasiat meluruhkan kencing (diuretik) dan menurunkan kadar glukosa darah (hipoglikemik), karena memiliki peran senyawa aktif diantaranya β -sitosterol dan stigmasterol (Jannah et al., 2013).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil dan pembahasan dari penapisan virtual berbasis struktur senyawa bahan alam dengan target Reseptor GLP-1 (PDB:3IOL) sebagai anti diabetes dapat disimpulkan bahwa:

1. Hasil penelusuran didapatkan 74 bahan alam untuk antidiabetes dengan jumlah senyawa yang terkandung 4.042, senyawa yang terbanyak terdapat pada tanaman murbei yaitu dengan jumlah 191, sedangkan pada tanaman sirih merah memiliki senyawa paling terkecil dengan jumlah 2 senyawa.
2. Hasil PVBS menggunakan YASARA-Structure dari 74 bahan alam didapatkan hasil tanaman terbaik yaitu Buncis (*Phaseolus vulgaris*) dengan kode LTS0010950 dikarenakan memiliki energi ikatan yang rendah yaitu $-9,73\text{ Kkal/mol}$, terbentuk 2 ikatan dengan Arginin121 (Arg121), berat molekul kurang dari 500 Da yaitu $302,06\text{ Da}$ serta jarak ikatan kurang dari $3,5\text{\AA}$ yaitu $2,534\text{\AA}$.
3. Simulasi dinamika molekul selama 20 ns menunjukkan stabilitas kompleks LTS0010950-GLP-1 yang baik, dengan snapshot ke-03 sebagai pose paling stabil (energi $-6,81\text{ Kkal/mol}$, ikatan dengan Arg121, jarak $1,778\text{\AA}$, RMSD 100% $<2\text{\AA}$). Hasil ini mengindikasikan bahwa stigmasterol dari buncis berpotensi sebagai kandidat antidiabetes yang menjanjikan untuk validasi lebih lanjut melalui studi in vitro dan in vivo.

Penelitian lanjutan diperlukan untuk memvalidasi aktivitas antidiabetes stigmasterol melalui uji in vitro terhadap reseptor GLP-1, uji in vivo pada model hewan diabetes, serta studi

farmakokinetik dan toksisitas untuk menentukan kelayakan pengembangan sebagai obat antidiabetes berbasis bahan alam.

Ucapan Terima Kasih

Penulis bersyukur kepada Allah SWT dan berterima kasih kepada seluruh elemen di Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Kesehatan dan Teknologi, Universitas Aisyiyah Palembang, atas semua fasilitas yang disediakan untuk penelitian di Laboratorium Kimia Komputasi.

Daftar Pustaka

1. Aripin, N. H., & Ferdiansyah, R. (2022). Uji molecular docking dan bioinformatika terhadap meniran (*Phyllanthus niruri* L.) sebagai antivirus SARS-CoV-2 dan antikanker serviks. *E-Journal Menara Perkebunan*, 90(1), 11–22.
<https://doi.org/10.22302/iribb.jur.mp.v90i1.477>
2. Erni setiawati, E. yuliasuti. (2023). *Pengaruh Pendidikan Kesehatan Dengan Media Flipchart Tentang Diabetes Militus Terhadap Sikap Remaja di SMA MUHAMMADIYAH 1 BANJARMASIN*. 4(6), 1093–1098.
3. Herdini, H. (2023). Studi In Silico: Senyawa Aktif Akar Senggugu (*Clerodendrum serratum*) terhadap Penghambatan Reseptor Human Chitotriosidase-1 (hCHIT1) sebagai Antiasma. *Sainstech: Jurnal Penelitian Dan Pengkajian Sains Dan Teknologi*, 33(2), 91–107.
<https://doi.org/10.37277/stch.v33i2.1717>
4. Jannah, H., Sudarma, I. M., & Andayani, Y. (2013). Analisis Senyawa Fitosterol Dalam Ekstrak Buah Buncis (*Phaseolus vulgaris* L.). *Chem. Prog.*, 6(2), 70–75.
5. Jheng, C. P., & Lee, C. I. (2023). Combination of structure-based virtual screening, molecular docking and molecular dynamics approaches for the discovery of anti-prion fibril flavonoids. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9(January), 1–14.
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.1088733>
6. Khanifah, F., Puspita Sari, E., & Nugraha, G. (2024). Stability of Serotonin Transporter Essential Amino Acid Complex with Curcumin and Demethoxycurcumin Compounds as Antidepressant Candidates Based on In Silico Test. *Journal Pharmasci (Journal of Pharmacy and Science)*, 9(1), 15–21. <https://doi.org/10.53342/pharmasci.v9i1.412>
7. Klin, W., Suppl, W., S, S., Harreiter, J., & Roden, M. (2023). *Diabetes mellitus – Definition , Klassifikation , Diagnose , Screening und Prävention (Update 2023)*. 135, 7–17.
<https://doi.org/10.1007/s00508-022-02122-y>
8. Kurniawan, Y. S., Yudha, E., Nugraha, G., Fatmasari, N., Pranowo, H. D., Jumina, J., &

- Sholikhah, E. N. (2024). Molecular Docking and Molecular Dynamic Investigations of Xanthone-Chalcone Derivatives against Epidermal Growth Factor Receptor for Preliminary Discovery of Novel Anticancer Agent. *Indonesian Journal of Chemistry*, 24(1), 250–266. <https://doi.org/10.22146/ijc.88449>
9. Leukotrien, A., Pada, H., Kolon, K., & In, S. (2015). *Potensi Senyawa Bullatalisin sebagai Inhibitor Leukotrien A4HIDROLASE Pada Kanker Kolon Secara In Silico*. 5(2), 65–73.
 10. Nauck, M. A., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). Review Treatment of type 2 diabetes : challenges , hopes , and anticipated successes. *THE LANCET Diabetes & Endocrinology*, 9(8), 525–544. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00113-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00113-3)
 11. Nugraha, G., & Istyastono, E. P. (2021). Virtual target construction for structure-based screening in the discovery of histamine h2 receptor ligands. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 13(3), 1–3. <https://doi.org/10.22159/ijap.2021v13i3.41202>
 12. Nugraha, G., Pranowo, H. D., Mudasir, M., & Istyastono, E. (2022). Virtual Target Construction for Discovery of Human Histamine H4 Receptor Ligands Employing a Structure-Based Virtual Screening Approach. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 14(4), 1–6.
 13. Pujiana, D., Sari, M., & Palembang, M. (2023). *Pencegahan Diabetes Melitus Di Palembang*. 9–18.
 14. Qin, T., Zhu, Z., Wang, X. S., Xia, J., & Wu, S. (2021). Expert Opinion on Drug Discovery Computational representations of protein – ligand interfaces for structure-based virtual screening. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 00(00), 1–18. <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1929921>
 15. Sivakumar, T., & Deepa, B. (2023). A critical review on Antidiabetic Potential of Herbal plants and its their bioactive components. *Journal of University of Shanghai for Science and Technology*, 25(1), 303–314.
 16. Wahjuni, S., Rustini, N. L., & Yuliantari, P. (2016). Pemberian Ekstrak Etanol Buah Buncis (*Phaseolus vulgaris* L.) Untuk menurunkan kolesterol total, low density lipoprotein (Ldl) dan meningkatkan High Density Lipoprotein (HDL) Pada Tikus Wistar Diet Tinggi Lemak. *Jurnal Kimia, Ldl*, 103–109. <https://doi.org/10.24843/jchem.2016.v10.i01.p14>
 17. Zhu, H., & Dkk. (2022). A Comprehensive Survey of Prospective Structure-Based Virtual Screening for Early Drug Discovery in the Past Fifteen Years. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24). <https://doi.org/10.3390/ijms232415961>

