

**STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS
Zn(II)-FENILALANIN, Zn(II)-TIROSIN DAN PIOGLITAZON
TERHADAP PROTEIN 4L7F**

(Skripsi)

Oleh

PUJI LESTARINA SINAGA

2217011116



FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS LAMPUNG

BANDAR LAMPUNG

2026

ABSTRAK

STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS Zn(II)-FENILALANIN, Zn(II)-TIROSIN DAN PIOGLITAZON TERHADAP PROTEIN 4L7F

Oleh

PUJI LESTARINA SINAGA

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh peningkatan kadar glukosa darah akibat gangguan produksi maupun sensitivitas insulin. Keterbatasan efektivitas dan efek samping terapi konvensional, seperti pioglitazon, mendorong pengembangan alternatif berbasis *metallotherapy*, khususnya kompleks logam seng (Zn) dengan ligan asam amino. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi kompleks Zn(II)-fenilalanin dan Zn(II)-tirosin sebagai kandidat antidiabetes melalui pendekatan *in silico* dengan target protein MAPK8 (PDB ID 4L7F).

Metode yang digunakan meliputi analisis farmakokinetik berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*, *Pre-ADME*, dan *Protox*, serta uji *molecular docking* menggunakan *AutoDock Vina* untuk menilai afinitas pengikatan, energi ikatan, RMSD, dan interaksi residu aktif. Hasil analisis menunjukkan bahwa kedua senyawa memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five*, memiliki absorpsi yang baik, distribusi stabil, serta profil toksisitas yang aman.

Hasil *docking* menunjukkan bahwa Zn(II)-tirosin memiliki energi ikatan paling rendah sebesar -13,00 kkal/mol, diikuti Zn(II)-fenilalanin sebesar -10,00 kkal/mol, sedangkan pioglitazon sebagai kontrol memiliki energi -8,7 kkal/mol. Interaksi kompleks Zn(II) dengan residu aktif protein lebih kuat dan beragam dibandingkan kontrol positif, sehingga meningkatkan kestabilan ikatan. Berdasarkan hasil analisis ini, kedua kompleks berpotensi sebagai agen antidiabetes, dengan Zn(II)-tirosin menunjukkan aktivitas paling optimal.

Kata kunci: Diabetes melitus, *Molecular docking*, Pioglitazon, Protein MAPK8, Zn(II)-fenilalanin, Zn(II)-tirosin

ABSTRACT

IN SILICO STUDY OF ANTIDIABETIC ACTIVITY OF Zn(II)- PHENYLALANINE, Zn(II)-TYROSINE COMPLEXES AND PIOGLITAZON AGAINST 4L7F PROTEIN

By

PUJI LESTARINA SINAGA

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by elevated blood glucose levels due to impaired insulin production and/or sensitivity. The limited effectiveness and side effects of conventional therapies, such as pioglitazon, have encouraged the development of alternative approaches based on metallotherapy, particularly zinc (Zn) complexes with amino acid ligands. This study aims to evaluate the potential of Zn(II)-phenylalanine and Zn(II)-tyrosine complexes as antidiabetic candidates through an *in silico* approach targeting the MAPK8 protein (PDB ID: 4L7F). The methods include pharmacokinetic analysis based on Lipinski's Rule of Five, Pre-ADME, and Protox, as well as molecular docking using AutoDock Vina to assess binding affinity, binding energy, RMSD, and interactions with active site residues. The results show that both compounds meet Lipinski's criteria, exhibit good absorption, stable distribution, and a safe toxicity profile. Docking analysis indicates that Zn(II)-tyrosine has the lowest binding energy (-13.00 kcal/mol), followed by Zn(II)-phenylalanine (-10.00 kcal/mol), while pioglitazon as the control shows -8.7 kcal/mol. The interactions of Zn(II) complexes with active site residues are stronger and more diverse than the control, enhancing binding stability. Therefore, both complexes have potential as antidiabetic agents, with Zn(II)-tyrosine demonstrating the most optimal activity.

Keywords: Diabetes mellitus, Molecular docking, Pioglitazon, MAPK8 protein, Zn(II)-phenylalanine, Zn(II)-tyrosine

**STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS
Zn(II)-FENILALANIN, Zn(II)-TIROSIN DAN PIOGLITAZON
TERHADAP PROTEIN 4L7F**

Oleh

PUJI LESTARINA SINAGA

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
SARJANA SAINS**

Pada

**Jurusan Kimia
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Lampung**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

Judul Skripsi : **STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIDIABETES
SENYAWA KOMPLEKS Zn(II)-FENILALANIN,
Zn(II)-TIROSIN DAN PIOGLITAZON
TERHADAP PROTEIN 4L7F**

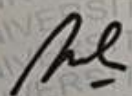
Nama Mahasiswa : **Puji Testarina Sinaga**

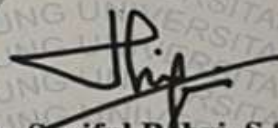
Nomor Pokok Mahasiswa : **2217011116**

Program Studi : **Kimia**

Fakultas : **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**




Dr. Yuli Ambarwati, M.Si.
NIP. 197407172008122003


Dr. Syaiful Bahri, S.Si., M.Si
NIP. 197308252000031001

2. **Ketua Jurusan Kimia FMIPA**


Prof. Dr. Mita Rilyanti, S.Si., M.Si
NIP. 197205302000032001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

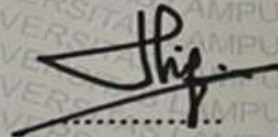
Ketua

: Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si.



Sekretaris

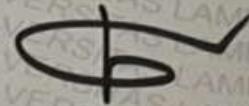
: Dr. Syaiful Bahri, S.Si., M.Si.



Penguji

Bukan Pembimbing

: Dr. Sonny Widiarto, S.Si., M.Sc.



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si.

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 5 Juni 2026

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Puji Lestarina Sinaga
NPM : 2217011116
Jurusan : Kimia
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul " Studi *In Silico* Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Zn(II)-Fenilalanin, Zn(II)-Tirosin Dan Pioglitazon Terhadap Protein 4L7F" tidak terdapat karya yang ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dicantumkan dalam naskah ini sebagaimana tercantum dalam daftar pustaka. Selanjutnya, saya juga tidak keberatan jika sebagian atau seluruh data dalam skripsi ini digunakan oleh dosen atau program studi untuk kepentingan publikasi sepanjang nama saya disebutkan dan terdapat kesepakatan sebelum dilakukan publikasi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sadar dan sebenar-benarnya untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Bandar Lampung, 9 Juni 2026
Penulis



Puji Lestarina Sinaga
NPM. 2217011116

RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama lengkap Puji Lestarina Sinaga, lahir di Laras, Kecamatan Bandar Hulan, Kabupaten Simalungun, Provinsi Sumatera Utara, pada tanggal 5 Oktober 2004, sebagai anak ketiga dari empat bersaudara dari pasangan Bapak Dapot Sinaga dan Ibu Tiurma Pasaribu. Penulis mengawali jenjang pendidikan di Tk Sisilana Laras pada tahun 2008-2009, lalu melanjutkan pendidikan ke SDN 091660 Laras pada tahun 2010-2016, lalu melanjutkan pendidikan pertama di SMPN 1 Dolok Batu Nanggar pada tahun 2016-2019 dan melanjutkan ke SMA Methodist Pematang Siantar pada tahun 2019-2022.

Pada tahun 2022, penulis terdaftar sebagai mahasiswi Jurusan Kimia melalui jalur SBMPTN. Penulis telah banyak mengukir kenangan dan jejak dengan menjadi Anggota Biro Kesekretariatan Himaki (2024), Sekretaris dan Bendahara Persekutuan Oikumene Mahasiswa Mipa (2024), serta Staf Ahli Dinas PSDM BEM FMIPA (2025). Penulis menyelesaikan Kuliah Kerja Nyata (KKN) pada bulan Januari-Februari 2025 di Desa Gaya Baru IV, Kecamatan Seputih Surabaya, Kabupaten Lampung Tengah, Provinsi Lampung. Penulis juga telah menyelesaikan Praktik Kerja Lapangan (PKL) di PT. Industri Nabati Lestari, Sei Mangkei, Kabupaten Simalungun, Sumatera Utara.

MOTTO

In The Name Of Jesus Christ

“ORA ET LABORA”

Doakan Apa Yang Kamu Kerjakan, Kerjakan Apa Yang Kamu Doakan

“Karena masa depan sungguh ada, dan harapanmu tidak akan hilang”

(Amsal 23:18)

“Hati manusia memikir-mikirkan jalannya, tetapi Tuhanlah yang menentukan arah langkahnya”

(Amsal 16:19)

"Kuatkan dan teguhkanlah hatimu, janganlah takut dan jangan gemetar karena mereka, sebab TUHAN, Allahmu, Dialah yang berjalan menyertai engkau; Ia tidak akan membiarkan engkau dan tidak akan meninggalkan engkau."

(Ulangan 31:6)

“Jangan Takut Gagal, Karena yang Tidak Pernah Gagal Hanyalah Orang Orang yang Tidak Pernah Mencoba”

(Buya Hamka)

“Jangan Ukur Dirimu Dengan Pencapaian Orang Lain. Tetaplah Menjadi Dirimu Sendiri, Terus Berkembang Menjadi Versi Terbaik, Dan Mekarlah Dengan Keindahan Yang Kamu Miliki”

PERSEMBAHAN

Tiada lembar yang paling bermakna dalam penulisan skripsi ini selain lembar persembahan. Dengan penuh rasa syukur, skripsi ini penulis persembahkan kepada:

Sang Juruselamat, Tuhan Yesus Kristus

yang senantiasa menjadi sumber kekuatan, pengharapan, dan penyertaan dalam setiap proses kehidupan penulis.

Papa, Mama, Kakak, dan Adik tercinta

sebagai ungkapan terima kasih atas segala doa, kasih sayang, dukungan, serta motivasi yang telah diberikan. Kehadiran dan ketulusan mereka menjadi bagian penting dalam proses penulis hingga dapat menyelesaikan skripsi ini.

Bapak/Ibu Dosen Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung

atas ilmu, bimbingan, arahan, nasihat, serta kebaikan yang telah diberikan selama masa perkuliahan hingga terselesaikannya skripsi ini.

Sahabat dan Teman-Teman

yang telah memberikan dukungan, bantuan, serta semangat selama proses penyusunan skripsi ini.

Dengan segala kerendahan hati, persembahan sederhana ini penulis tujukan kepada seluruh pihak yang telah mendukung, mendoakan, dan kebersamai penulis.

Semoga skripsi ini dapat menjadi langkah awal menuju pencapaian yang lebih baik serta memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca.

SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat, rahmat, karunia, serta penyertaan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Studi *In Silico* Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Zn(II)-Fenilalanin, Zn(II)-Tirosin, dan Pioglitazon terhadap Protein 4L7F”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains pada Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.

Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis menyadari bahwa penyelesaian karya ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan, dukungan, serta doa dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati, penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung, yang telah memberikan fasilitas kepada penulis dalam menjalani perkuliahan serta melaksanakan penelitian
2. Ibu Prof. Dr. Mita Rilyanti, S.Si., M.Si., selaku Ketua Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
3. Ibu Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si., selaku dosen pembimbing tugas akhir, yang telah memberikan bimbingan, nasihat, ilmu, saran, kepercayaan, serta dukungan kepada penulis selama proses penyusunan skripsi ini.
4. Bapak Syaiful Bahri, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing II dan Bapak Dr. Sonny Widiarto, S.Si., M.Sc., selaku Dosen Pembahas, yang telah memberikan ilmu, arahan, saran, serta masukan yang sangat berarti dalam penyusunan skripsi ini.

5. Bapak Prof. Dr. Sutopo Hadi, S.Si., M.Sc., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah memberikan arahan, nasihat, serta bimbingan selama masa perkuliahan.
6. Kedua orang tua tercinta, Bapak Dapot Sinaga dan Ibu Tiurma Pasaribu, sosok yang sangat berarti dalam kehidupan penulis. Terima kasih atas kasih sayang, doa, kesabaran, bimbingan, serta pengorbanan yang tiada henti dalam mendidik dan membesarkan penulis. Segala dukungan dan ketulusan yang diberikan menjadi kekuatan bagi penulis untuk terus melangkah, belajar, dan menyelesaikan setiap proses hingga sampai pada tahap ini.
7. Kakak, adik, serta keluarga besar Pomparan Op. Radot Sinaga dan Op. Sariono Pasaribu yang senantiasa memberikan doa, kasih sayang, motivasi, serta dukungan dalam berbagai bentuk. Kehadiran dan perhatian yang diberikan menjadi bagian penting bagi penulis dalam melalui setiap proses hingga dapat berada pada tahap ini.
8. Seluruh dosen dan staf Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung yang telah memberikan ilmu, bantuan, serta kebaikan selama masa perkuliahan, yang akan senantiasa penulis kenang dengan penuh rasa hormat.
9. Keluarga besar *Dr. Yuli's Research* yang telah menjadi wadah bagi penulis untuk belajar, berdiskusi, dan memperoleh banyak pengalaman, khususnya dalam bidang penelitian antidiabetes.
10. Mahasiswa Kimia, terutama teman-teman angkatan 2022, terima kasih buat kebersamaan dan persahabatan kalian dalam suka dan duka selama dikampus
11. Teman-teman seperjuangan dalam penelitian Goes to S.Si yaitu Eksa Ayumi, Niki Nabila Putri, Linggar Sesar Ramadani, Syahwa Putri Rahman, Salsabila Zidani Dhasilvi, dan Riska Adelia. Terima kasih atas kebersamaan, bantuan, semangat, kerja sama, serta dukungan yang telah diberikan selama proses penelitian hingga penyusunan skripsi ini. Kehadiran kalian menjadi bagian berharga dalam perjalanan penulis, baik dalam menghadapi kesulitan, berbagi ilmu, maupun saling menguatkan untuk menyelesaikan tahap ini bersama-sama.
12. Teman-teman terbaik penulis yaitu Abnes Teresia Pakpahan, Chatrine Martasya Siburian, Agnes Natalia Sijabat, dan Eti Amanda Damanik, yang telah menjadi

saksi perjuangan serta senantiasa hadir dalam setiap proses yang penulis lalui. Terima kasih atas dukungan, kebersamaan, dan semangat yang diberikan selama proses perkuliahan hingga penyusunan tugas akhir ini. Semoga segala kebaikan senantiasa menyertai kalian.

13. Teman-teman Calon Sarjana yaitu Jelita Sihombing, Krisma Hosiana Simanjuntak, Marintan Simaremare, Sherina Mawar Silalahi, dan Toga Beta Nadeak, yang telah kebersamai penulis dalam proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas dukungan, bantuan, kebersamaan, serta canda tawa yang turut mewarnai perjalanan penulis hingga dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
14. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada teman-teman PT Horas yaitu Yoseph, Febriadi, Edu, Daniel, Bang Rizky, Abnes, Chatrine, dan Vanes, atas kebersamaan, dukungan, motivasi, serta bantuan yang diberikan selama masa perkuliahan, khususnya dalam menyelesaikan studi pada semester akhir.
15. Terakhir, kepada siapa pun yang telah hadir, menginspirasi, dan memberi arti dalam perjalanan penulis hingga tahap ini, terima kasih atas segala kebaikan yang telah diberikan.

Penulis menyadari dalam penulisan tugas akhir ini masih terdapat banyak kekurangan dan kesalahan. Oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun sehingga dapat berguna bagi pembaca

Bandar Lampung, Juni 2026

Penulis

Puji Lestarina Sinaga

NPM. 2217011116

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR GAMBAR	xviii
I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Tujuan Penelitian.....	4
1.3. Manfaat Penelitian.....	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Diabetes Melitus	6
2.2. <i>Metallotherapy</i>	7
2.3. Logam Seng (Zn).....	8
2.4. Fenilalanin	8
2.5. Tirosin.....	9
2.6. Pioglitazon.....	10
2.7. Penentuan Farmakokinetik Obat	12
2.7.1. <i>Lipinski's Rule Of Five</i>	12
2.7.2. <i>Pre-ADME</i>	13
2.7.3. Toksisitas	14
2.8. <i>Molecular Modelling</i>	14
2.9. <i>Molecular Docking</i>	15

2.10. <i>Protein Data Bank</i> (PDB)	16
2.11. Ligan.....	17
III. METODE PENELITIAN.....	19
3.1. Waktu dan Tempat	19
3.2. Alat dan Bahan	19
3.3. Prosedur Penelitian.....	20
3.3.1. Penentuan Farmakokinetik.....	20
3.3.1.1. <i>Lipinski's Rule of Five</i>	20
3.3.1.2. <i>Pre-ADME</i>	20
3.3.1.3. Protok.....	20
3.3.2. Pemilihan Protein Target	21
3.3.3. Preparasi Protein 4L7F	21
3.3.4. Preparasi Ligan	22
3.3.5. Validasi Metode <i>Docking</i>	23
3.3.6. Analisis Hasil <i>Docking</i> dan Visualisasi 3D	26
3.3.7. Diagram Alir Penelitian	27
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	31
4.1. Optimasi Senyawa Kompleks.....	31
4.1.1. Hasil Optimasi Senyawa Kompleks Zn(II)-Fenilalanin	31
4.1.2. Hasil Optimasi Senyawa Kompleks Zn(II)-Tirosin	38
4.1.3. Hasil Optimasi Senyawa Pioglitazon.....	43
4.2. Hasil Analisis Protein Target.....	49
4.2.1. Hasil Identifikasi Interaksi Protein (<i>STRING-DB</i>)	49
4.2.2. Hasil Karakteristik Struktur Protein 4L7F	52
4.2.3. Hasil Validasi Protein 4L7F.....	53
4.3. Hasil Analisis <i>Docking</i> dan Visualisasi 3D.....	56
4.3.1. Hasil <i>Docking</i> Zn(II)-Fenilalanin.....	56
4.3.2. Hasil <i>Docking</i> Zn(II)-Tirosin	59
4.3.3. Hasil <i>Docking</i> Pioglitazon	63
4.3.4. Perbandingan Hasil <i>Docking</i> Senyawa Uji dan Kontrol Positif Terhadap Protein MAPK8	65

4.4. Mekanisme Interaksi Kompleks Zn(II)-Asam Amino dan Pioglitazon terhadap Protein MAPK8	68
4.4.1. Mekanisme Kompleks Zn(II)-Fenilalanin terhadap Protein MAPK8	70
4.4.2. Mekanisme Kompleks Zn(II)-Tirosin terhadap Protein MAPK8	70
4.4.3. Mekanisme Pioglitazon terhadap Protein MAPK8	71
V. SIMPULAN DAN SARAN	73
5.1. Simpulan	73
5.2. Saran	74
DAFTAR PUSTAKA	75
LAMPIRAN	81

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Pengaturan <i>grid center</i> dan dimensi <i>gridbox</i>	24
2. Hasil <i>Lipinski's Rule of Five</i> Zn(II)-Fenilalanin.....	33
3. Hasil <i>Pre-ADME</i> Zn(II)-Fenilalanin	35
4. Hasil <i>Protox</i> Zn(II)-Fenilalanin	37
5. Hasil <i>Lipinski's Rule of Five</i> Zn(II)-tirosin	40
6. Hasil <i>Pre-ADME</i> Zn(II)-tirosin	41
7. Hasil <i>Protox</i> Kompleks Zn(II)- Tirosin	42
8. Hasil <i>Lipinski's Rule of Five</i> Pioglitazon.....	45
9. Hasil <i>Pre-ADME</i>	46
10. Hasil <i>Protox</i> Pioglitazon	47
11. Hasil jalur KEGG berdasarkan jaringan PPI	50
12. Hasil <i>Redocking</i> ligan <i>native</i>	55
13. Hasil <i>docking</i> [Zn(Phe) ₂]	57
14. Hasil <i>docking</i> [Zn(Tyr) ₂].....	61
15. Hasil <i>docking</i> Pioglitazon	64
16. Ringkasan Parameter <i>Molecular Docking</i> Senyawa Uji dan Kontrol Positif	66

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Struktur Fenilalanin	9
2. Struktur Tirosin	10
3. Struktur Pioglitazon	11
4. MAPK8 4L7F	17
5. Diagram Alir Penelitian Preparasi Struktur Senyawa Kompleks	28
6. Diagram Alir Penelitian Analisis Farmakokinetik	28
7. Diagram Alir Pemilihan Protein Target	29
8. Diagram Alir Penelitian Preparasi Reseptor 4L7F	29
9. Diagram Alir Penelitian Preparasi Ligan 4L7F	29
10. Diagram Alir Penelitian <i>Docking</i> dan Visualisasi 3D	30
11. Reaksi pembentukan Zn(II)-Fenilalanin	31
12. Reaksi pembentukan Zn(II)-Tirosin.....	39
13. Daftar Jalur Kegg Berdasarkan Jaringan PPI.....	51
14. Validasi <i>Redocking</i>	54
15. Visualisasi 3D <i>docking</i> [Zn(Phe) ₂]	57
16. Visualisasi 3D <i>docking</i> [Zn(Tyr) ₂].....	60

17. Visualisasi 3D <i>docking</i> Pioglitazon.....	64
18. Mekanisme aktivitas antidiabetes kompleks Zn(II)-tirosin dan Zn(II)-fenilalanin terhadap protein MAPK8	69
19. Tampilan <i>Software ChemDraw Ultra</i>	82
20. Tampilan <i>Software Avogadro</i>	82
21. Tampilan <i>Software AutoDockTools 1.5.7</i>	83
22. Tampilan <i>Software Pymol Stereo 3D quad-buffer</i>	83
23. Tampilan <i>Software Vina.exe</i>	84
24. Tampilan <i>Software Discovery Studio Visualization 2025</i>	84
25. Pengaturan <i>GridBox</i> pada <i>AutoDockTools 1.5.7</i>	85
26. Pengaturan <i>docking</i> parameter pada <i>Vina.exe</i>	85
27. Perhitungan RMSD pada <i>Pymol</i>	86
28. Pemodelan 3D pada <i>Discovery Studio Visualization 2025</i>	86
29. Visualisasi 3D <i>docking</i> [Zn(Phe) ₂]	88
30. Visualisasi 3D <i>docking</i> [Zn(Tyr) ₂]	90
31. Visualisasi 3D <i>docking</i> Pioglitazon.....	92

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Prosedur	82
2. Hasil <i>Molecular docking</i>	87

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah akibat produksi insulin yang tidak mencukupi. Prevalensi diabetes di dunia diperkirakan mencapai 11,1% dari populasi dewasa, dengan lebih dari 1 dari 9 orang berusia 20–79 tahun hidup dengan diabetes, serta angka kematian mencapai 3,4 juta setiap tahun (IDF, 2025). Prevalensi diabetes di Indonesia meningkat dari 10,7% pada tahun 2023 menjadi 11,7% pada tahun 2025 (Kemenkes RI, 2024). Fakta tersebut menunjukkan bahwa diabetes merupakan masalah serius yang mendorong pengembangan alternatif terapi pengobatan diabetes yang lebih efektif. Penyakit diabetes perlu ditangani dengan pengelolaan yang tepat, salah satunya menggunakan terapi obat oral, karena mampu meningkatkan sensitivitas tubuh terhadap insulin sekaligus menekan produksi glukosa di hati melalui aktivasi reseptor PPAR- γ . Penggunaan pioglitazon juga memiliki keterbatasan karena dapat menimbulkan efek samping seperti peningkatan berat badan, serta risiko gangguan fungsi hati pada penggunaan jangka panjang (Trial *et al.*, 2024). Keterbatasan pada penggunaan obat antidiabetes konvensional mendorong pengembangan alternatif terapi lain, salah satunya *metallotherapy* sebagai pendekatan potensial dalam pengobatan diabetes.

Metallotherapy merupakan bentuk terapi baru dalam pengobatan berbagai penyakit, seperti kanker, diabetes melitus, kardiovaskular, neurodegeneratif, inflamasi kronis, serta penyakit infeksi. Konsep ini memanfaatkan kompleks logam dalam sistem biologis yang mampu berinteraksi dengan biomolekul target melalui mekanisme

spesifik, seperti penghambatan enzim dan modulasi stres oksidatif. Beberapa ion logam yang dilaporkan berpotensi dalam pengelolaan diabetes, baik dalam kondisi *in vivo* maupun *in vitro*, meliputi mangan, kobalt, kromium, molibdenum, tembaga, seng, dan vanadium (Maanvizhi *et al.*, 2014). Di antara logam yang berpotensi dalam *metallotherapy*, kromium dan tembaga telah banyak diteliti sebagai kandidat utama dalam *metallotherapy*. Penelitian Ambarwati *et al.*, (2021) menunjukkan bahwa kompleks Cr(III)-aspartat dan Cu(II)-aspartat yang diuji *in vivo* pada mencit jantan (*Mus musculus*) yang diinduksi aloksan mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan, yaitu sebesar 74,19% untuk Cr(Asp)₂Cl₂ dan 76,13% untuk Cu(Asp)Cl₂. Temuan tersebut menegaskan bahwa selain kromium dan tembaga, logam lain juga berperan penting dalam mekanisme pengaturan glukosa darah.

Logam seng (Zn) merupakan logam yang memiliki fungsi fisiologis penting dalam tubuh, terutama pada pankreas dan metabolisme insulin. Zn berperan dalam meningkatkan sensitivitas insulin, mengatur produksi serta pelepasan insulin, dan melindungi tubuh dari komplikasi akibat diabetes (Ahmad *et al.*, 2024). Penelitian Yoshikawa *et al.*, (2005) menunjukkan bahwa kompleks Zn(II) dengan ligan amina diuji *in vivo* pada tikus KK-A^y terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah serta menurunkan HbA_{1c} dari 9,6% menjadi 6,5%. Selain itu kompleks Zn(II) dengan asam lipoat diuji secara *in silico* pada enzim *Glycogen phosphorylase* (2GPA) menunjukkan energi ikatan lebih kuat (-9,5 kkal/mol) dibandingkan asam lipoat saja (-6,6 kkal/mol). Perbedaan energi ini menegaskan bahwa kompleks Zn(II)-asam lipoat berpotensi sebagai penghambat enzim yang berperan dalam peningkatan kadar gula darah (Jumabaev *et al.*, 2023), sehingga logam Zn dapat membantu menurunkan kadar glukosa, dan pemilihan jenis asam amino sebagai ligan sangat menentukan stabilitas serta aktivitas biologis kompleks yang terbentuk.

Beberapa asam amino berperan merangsang sekresi insulin, meningkatkan sensitivitas jaringan, dan menekan glukoneogenesis di hati. Asam amino seperti glutamat, glisin, dan sistein merupakan bagian dari *Glucose Tolerance Factor* (GTF) yang berfungsi meningkatkan efektivitas kerja insulin dalam menjaga homeostasis

glukosa darah (Mierza dkk., 2023) Insulin mempertahankan keseimbangan glukosa melalui peningkatan glukosa pada jaringan otot dan adiposa lewat translokasi GLUT4 ke membran plasma (Kaunang and Wangko, 2010). Asam amino aromatik seperti fenilalanin dan tirosin dilaporkan berhubungan dengan regulasi glukosa, dimana L-fenilalanin terbukti meningkatkan sekresi insulin, glukagon, serta hormon inkretin sehingga menurunkan kadar glukosa postprandial (Mres *et al.*, 2021), sementara kadar tirosin yang tinggi dalam sirkulasi berkorelasi dengan resistensi insulin dan peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2 (Wurtz *et al.*, 2013). Hubungan antara asam amino dan regulasi glukosa ini menegaskan peran enzim pengatur pensinyalan insulin, salah satunya adalah *Mitogen-activated protein kinase 8* (MAPK8) sebagai target penting dalam pengembangan terapi antidiabetes.

Mitogen-activated protein kinase 8 (MAPK8) atau c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) merupakan enzim *serine/threonine kinase* dari keluarga MAP kinase yang mengoordinasi respon seluler terhadap stres serta sitokin inflamasi. Aktivasi JNK1 secara berlebihan dapat mengganggu jalur pensinyalan insulin sehingga memicu resistensi insulin pada penyakit diabetes mellitus (Yan *et al.*, 2024). Para peneliti menjadikan MAPK8 sebagai target strategis dalam pengembangan terapi antidiabetes guna meningkatkan kembali sensitivitas insulin dalam tubuh melalui desain inhibitor yang selektif. Struktur kristal MAPK8 dengan kode PDB 4L7F menunjukkan interaksi molekuler yang kuat antara inhibitor AX13587 dengan residu-residu spesifik pada situs pengikatan ATP. Senyawa tersebut membentuk ikatan hidrogen ganda dengan residu Met111 pada wilayah *hinge*, ikatan hidrogen dengan Gln117 dan Lys55, serta jembatan hidrogen dengan Asn156. Gugus fluorofenil pada ligan menempati kantong *induced-fit* yang melibatkan residu Arg69 dan Glu73 serta menunjukkan interaksi hidrofobik dengan Asp169 (Li *et al.*, 2013). Peneliti menggunakan uji *molecular docking* untuk mengevaluasi afinitas pengikatan ligan terhadap residu-residu kunci tersebut guna mendesain inhibitor MAPK8 yang memiliki potensi dan selektivitas tinggi sebagai kandidat obat antidiabetes.

Uji *molecular docking* digunakan sebagai metode *in silico* untuk mengevaluasi interaksi senyawa kompleks dengan protein target pada tingkat atomik. Metode ini lebih dipilih dibandingkan uji *in vivo* karena memberikan hasil yang lebih cepat, efisien, dan hemat biaya serta mampu menggambarkan afinitas ikatan ligan terhadap protein. Penelitian Abdunazarov *et al.*, (2025) melaporkan bahwa kompleks Zn(II) berbasis *benzothiazole* berinteraksi dengan protein target melalui *molecular docking* dan menghasilkan energi ikatan sebesar (-7,33 kkal/mol), yang menunjukkan potensi pengikatan kuat dalam mendukung aktivitas antidiabetes. Hal ini menegaskan peran pendekatan komputasi dalam menyeleksi dan merancang senyawa kompleks logam Zn sebagai kandidat inhibitor, sehingga analisis *in silico* terhadap interaksi Zn(II) dengan MAPK8 menjadi landasan dalam pengembangan terapi antidiabetes.

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini bertujuan mengevaluasi interaksi senyawa kompleks Zn(II)-fenilalanin, Zn(II)-tirosin, dan pioglitazon terhadap MAPK8 4L7F melalui pendekatan *in silico* sebagai antidiabetes. Analisis *docking molekuler* digunakan untuk menilai afinitas pengikatan, kestabilan kompleks, *skor docking*, panjang ikatan, nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), posisi ligan, residu aktif yang berinteraksi, serta visualisasi 2D dan 3D. Analisis studi farmakokinetik dengan *Lipinski's Rule of Five*, *Pre-ADME*, dan *Protox* dilakukan untuk mengetahui absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas senyawa kompleks. Hasil penelitian diharapkan menjadi dasar ilmiah bagi pengembangan senyawa kompleks Zn(II)-fenilalanin, Zn(II)-tirosin dan pioglitazon sebagai kandidat obat antidiabetes yang efektif dan aman.

1.2. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mendapatkan sifat farmakokinetik senyawa kompleks Zn(II)-fenilalanin, Zn(II)-tirosin dan pioglitazon sebagai kandidat obat antidiabetes menggunakan program *Lipinski's Rule of Five*, *Pre-ADME*, dan *Protox*.

2. Mendapatkan interaksi kompleks Zn(II)-fenilalanin, Zn(II)-tirosin dan pioglitazon terhadap protein MAPK8 melalui uji *docking molekuler*.
3. Mendapatkan nilai energi ikatan dan interaksi sisi aktif protein MAPK8 dengan kompleks Zn(II)-fenilalanin, Zn(II)-tirosin dan pioglitazon.

1.3. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan data numerik serta visual mengenai model interaksi kompleks Zn(II)-fenilalanin, Zn(II)-tirosin dan pioglitazon terhadap *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK8) secara *molecular docking* yang akan digunakan untuk melihat afinitas senyawa kompleks tersebut sebagai kandidat obat antidiabetes.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat gangguan produksi maupun fungsi insulin. Sekitar 10,5% populasi dewasa dunia atau lebih dari 600 juta orang hidup dengan diabetes, dan sebagian besar kasus tergolong diabetes tipe 2. Angka tersebut terus meningkat sehingga menimbulkan beban kesehatan global yang signifikan (IDF, 2025). DM terbagi menjadi dua tipe utama, yaitu tipe 1 dan tipe 2. DM tipe 1 merupakan penyakit autoimun yang merusak sel beta pankreas sehingga produksi insulin menurun drastis atau bahkan berhenti sama sekali, dan umumnya terjadi pada anak-anak serta remaja. Sementara itu DM tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin serta penurunan produksi insulin secara bertahap, yang erat kaitannya dengan faktor risiko seperti obesitas, pola makan tidak sehat, dan kurangnya aktivitas fisik (Nihan *et al.*, 2024).

Prevalensi diabetes di Indonesia menunjukkan tren yang terus meningkat dan kini menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang serius. Kemenkes RI, (2024) melaporkan bahwa sekitar 10.2% penduduk usia di atas 15 tahun menderita diabetes dengan dominasi kasus pada diabetes tipe 2. Kondisi ini mendorong tenaga medis dan peneliti untuk menekankan pentingnya upaya deteksi dini serta strategi pengelolaan yang lebih menyeluruh, guna menekan risiko komplikasi. Perubahan gaya hidup modern seperti konsumsi makanan tinggi gula, rendah serat dan minimnya aktivitas

fisik adalah faktor utama yang memperburuk peningkatan kasus (Shawputri *et al.*, 2024). Dampak diabetes melitus mencakup komplikasi akut dan kronis yang signifikan menurunkan kualitas hidup penderitanya. Nefropati, retinopati, neuropati, serta penyakit kardiovaskular merupakan komplikasi kronis yang menyebabkan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Salah satu pendekatan terapeutik yang digunakan dalam mengendalikan kadar glukosa darah adalah melalui penghambatan enzim α -glukosidase. Enzim ini berperan dalam pemecahan karbohidrat kompleks menjadi glukosa di usus halus, dengan menghambat aktivitasnya, penyerapan glukosa dapat diperlambat sehingga lonjakan kadar gula darah pasca makan dapat dikurangi. Penelitian terkini di Indonesia juga menunjukkan bahwa inhibitor α -glukosidase efektif karena mampu menurunkan kadar glukosa darah postprandial serta meningkatkan sensitivitas insulin pada pasien diabetes tipe 2 (Abdullah *et al.*, 2025).

2.2. Metallotherapy

Metallotherapy merupakan strategi pengobatan baru yang memanfaatkan logam dan kompleks logam dalam terapi berbagai penyakit termasuk diabetes melitus. Kompleks logam memiliki sifat insulin-mimetik dan aktivitas antioksidan yang menurunkan kadar glukosa darah, menekan stres oksidatif, serta melindungi sel β pankreas dari kerusakan. Logam seperti vanadium, seng, kromium, dan mangan menunjukkan efek hipoglikemik melalui peningkatan sensitivitas insulin, stimulasi pengambilan glukosa, dan penghambatan gluconeogenesis (Maanvizhi *et al.*, 2014). Peran logam sebagai antioksidan sejalan dengan stres oksidatif yang menjadi faktor utama progresivitas komplikasi diabetes. Peningkatan kadar radikal bebas akibat hiperglikemia mengganggu fungsi seluler, sedangkan logam esensial seperti Zn, Cu, Mn, dan Se bersama dengan antioksidan alami menjaga keseimbangan redoks, melindungi sel β pankreas, dan menekan komplikasi diabetes (Shafras *et al.*, 2024). Kompleks logam Zn dapat digunakan sebagai obat diabetes tipe 2 karena kompleks

tersebut mampu meningkatkan produksi insulin sekaligus memperbaiki sensitivitas reseptor insulin terhadap glukosa.

2.3. Logam Seng (Zn)

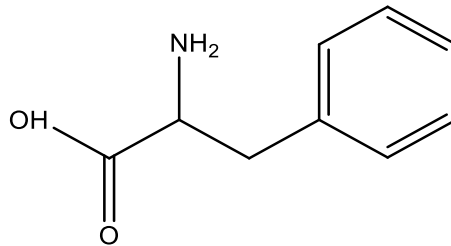
Logam seng (Zn) merupakan logam yang berperan dalam metabolisme glukosa dan insulin. Seng mendukung sintesis, penyimpanan, kristalisasi, dan sekresi insulin pada sel β pankreas serta meningkatkan sensitivitas insulin melalui aktivasi jalur PI3K/Akt yang mengatur pengambilan glukosa di jaringan (Fern *et al.*, 2019). Logam seng bertindak sebagai insulin mimetik karena ion seng mampu menstimulasi oksidasi glukosa dan mengaktifkan molekul pensinyalan seperti Akt, GSK-3 β , dan p38 pada sel otot rangka manusia maupun tikus sehingga menjaga homeostasis glukosa (Norouzi *et al.*, 2018). Logam seng berperan dalam pertahanan antioksidan dengan menjadi kofaktor enzim superoksida dismutase, menekan stres oksidatif, dan melindungi sel dari kerusakan akibat radikal bebas pada diabetes melitus tipe 2 (Jayanne *et al.*, 2015).

Kompleks seng yang disintesis bersama ligan organik, seperti kompleks Zn(II)-glukosa-sitrat terbukti memiliki aktivitas antioksidan yang lebih tinggi dan bioavailabilitas yang baik sehingga berpotensi digunakan sebagai kandidat suplementasi seng dengan efek protektif terhadap metabolisme glukosa (Zhang *et al.*, 2021). Kompleks Zn(II) dengan ligan asam amino merupakan pendekatan yang potensial karena asam amino meningkatkan kestabilan kompleks dan memperkuat aktivitas biologisnya.

2.4. Fenilalanin

Fenilalanin merupakan asam amino aromatik esensial yang berperan dalam metabolisme energi, regulasi glukosa, dan sintesis neurotransmiter. Asam amino ini penting sebagai penyusun protein dan berperan dalam menjaga keseimbangan

metabolisme tubuh. Penelitian Luo *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa kadar fenilalanin plasma yang rendah bersama tirosin meningkatkan risiko retinopati diabetik pada pasien diabetes tipe 2, terutama jika disertai nefropati, sehingga metabolisme fenilalanin menjadi faktor penting dalam perkembangan komplikasi mikroangiopati. Struktur fenilalanin dapat dilihat pada gambar 1.



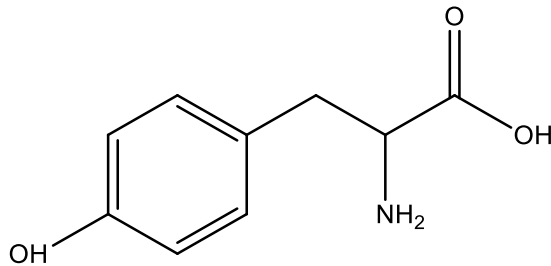
Gambar 1. Struktur Fenilalanin

Penelitian Zhou *et al.*, (2022) juga melaporkan bahwa peningkatan kadar fenilalanin dapat mengganggu pensinyalan insulin melalui modifikasi residu lisin 1057/1079 pada subunit β reseptor insulin ($IR\beta$) yang dikatalisis oleh *fenilalanil-tRNA sintetase* (FARS). Kondisi ini menyebabkan hambatan translokasi GLUT4, resistensi insulin, dan akhirnya memicu gejala diabetes tipe 2, sebagaimana dibuktikan pada model hewan dengan diet tinggi fenilalanin maupun aspartam. Fenilalanin dengan tirosin tidak hanya berperan sebagai prekursor neurotransmitter, tetapi juga berfungsi sebagai penanda metabolik penting yang memengaruhi homeostasis glukosa dan risiko komplikasi diabetes.

2.5. Tirosin

Tirosin adalah salah satu asam amino aromatik yang berperan penting dalam metabolisme tubuh dan regulasi sinyal seluler. Asam amino tirosin berperan dalam regulasi metabolisme glukosa dan sensitivitas insulin. Penelitian Hatakawa *et al.*, (2024) menunjukkan bahwa modifikasi residu tirosin pada enzim *insulin-degrading enzyme* (IDE) mampu mengubah spesifisitas substratnya. Modifikasi ini membuat

IDE tetap mendegradasi amyloid beta ($A\beta$) tetapi tidak merusak insulin, sehingga kadar insulin tetap terjaga. Mekanisme ini berpotensi mengurangi risiko diabetes melitus tipe 2 sekaligus memberikan manfaat terapeutik pada penyakit neurodegeneratif. Struktur tirosin dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Struktur Tirosin (Ding et al., 2023)

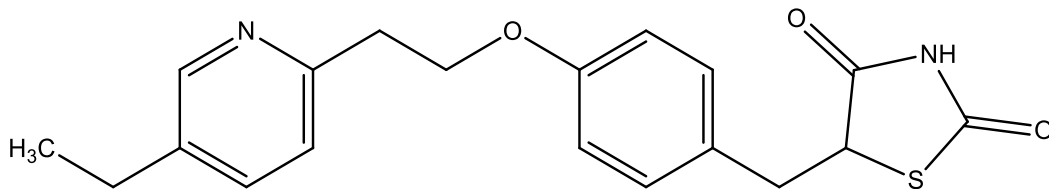
Tirosin juga berperan dalam mekanisme sinyal insulin. Asam amino ini dapat meningkatkan regulasi transport glukosa dan memengaruhi jalur glukoneogenesis. Dalam kondisi terkontrol, tirosin membantu mempertahankan homeostasis glukosa dan mendukung fungsi sel β pankreas (Ding *et al.*, 2023). Dengan demikian, tirosin berpotensi dimanfaatkan sebagai biomolekul yang mendukung terapi antidiabetes melalui pengaturan aktivitas enzimatik dan peningkatan sensitivitas insulin.

2.6. Pioglitazon

Pioglitazon merupakan salah satu obat golongan *thiazolidinedione* yang digunakan dalam terapi diabetes melitus tipe 2 dan terbukti efektif meningkatkan sensitivitas insulin tanpa menimbulkan risiko hipoglikemia yang tinggi. Pioglitazon memiliki nama IUPAC (*RS*)-5-(4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl)thiazolidine-2,4-dione. Struktur kimia Pioglitazon mengandung beberapa gugus fungsi penting, yaitu gugus *thiazolidinedione*, cincin piridin, gugus eter, dan cincin aromatik benzena. Gugus *thiazolidinedione* berperan sebagai gugus utama yang memberikan aktivitas antidiabetes karena gugus tersebut mampu berikatan dengan reseptor *peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ). Aktivasi reseptor PPAR- γ

meregulasi transkripsi gen-gen yang berperan dalam metabolisme glukosa dan lipid sehingga meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan perifer. Mekanisme tersebut menyebabkan Pioglitazon mampu menurunkan kadar HbA1c secara signifikan serta memberikan efek perlindungan sekunder terhadap kejadian makrovaskular, seperti infark miokard dan stroke (Dormandy *et al.*, 2005).

Penggunaan Pioglitazon dalam jangka panjang telah dibuktikan oleh berbagai penelitian klinis yang menunjukkan bahwa obat ini dapat memperbaiki fungsi sel beta pankreas dan menurunkan resistensi insulin perifer (Trial *et al.*, 2024). Pioglitazon dapat digunakan secara tunggal maupun dikombinasikan dengan obat lain, seperti metformin dan dapagliflozin, untuk mencapai target pengendalian glikemik yang lebih optimal pada pasien yang tidak terkontrol dengan terapi standar. Pioglitazon menjadi pilihan obat oral yang penting dalam pengelolaan diabetes melitus tipe 2 karena efektivitasnya dalam memperbaiki profil lipid dan mengurangi peradangan sistemik. Struktur Pioglitazon dapat dilihat pada Gambar 3



Gambar 3. Struktur Pioglitazon
(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pioglitazon>)

Pengembangan kandidat obat antidiabetes memerlukan penentuan farmakokinetik untuk menilai bioavailabilitas, metabolisme, distribusi, ekskresi, serta profil toksisitas senyawa. Peneliti melakukan evaluasi tersebut agar efektivitas dan keamanan yang sebanding dengan Pioglitazon dapat dicapai dalam desain obat baru

2.7. Penentuan Farmakokinetik Obat

Penentuan farmakokinetik obat memberikan gambaran awal tentang efektivitas dan keamanan senyawa dalam tubuh. Kajian ini menilai bioavailabilitas, absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan potensi toksisitas sebagai dasar pengembangan terapi berbagai penyakit. Penentuan farmakokinetik dalam penyakit kronis seperti diabetes mellitus membantu pemilihan kandidat obat yang efektif menurunkan kadar glukosa darah dan aman untuk penggunaan jangka panjang. Kajian ini dilakukan melalui *Lipinski's Rule of Five* sebagai acuan kelayakan fisikokimia, melalui *Pre-ADME* untuk mengevaluasi sifat farmakokinetik, serta melalui analisis toksisitas untuk memastikan keamanan senyawa sebagai kandidat obat antidiabetes.

2.7.1. *Lipinski's Rule Of Five*

Lipinski's Rule of Five merupakan pedoman penting dalam bidang penemuan obat yang digunakan untuk menilai *druggability* atau kelayakan suatu senyawa kimia sebagai kandidat obat. Aturan ini berfungsi untuk memprediksi kemungkinan aktivitas oral suatu molekul berdasarkan sifat fisikokimianya (Nhlapho and Munien, 2024). Dalam penelitian farmasi modern, penerapan *Lipinski's Rule of Five* membantu peneliti mengidentifikasi senyawa yang memiliki potensi bioavailabilitas baik serta mampu menembus membran biologis dan berinteraksi dengan target reseptor secara efektif.

Menurut Lipinski, senyawa dikatakan memiliki sifat obat yang baik apabila tidak melanggar lebih dari satu dari lima kriteria utama, yaitu:

- a. memiliki berat molekul kurang dari 500 Dalton,
- b. memiliki nilai logP tidak lebih dari 5,
- c. memiliki tidak lebih dari 5 donor ikatan hidrogen (HBD),
- d. memiliki tidak lebih dari 10 akseptor ikatan hidrogen (HBA),

- e. mempertimbangkan faktor tambahan seperti jumlah ikatan rotasi serta luas permukaan polar (*Polar Surface Area*, PSA).

Senyawa yang memenuhi kriteria tersebut umumnya menunjukkan kemampuan penetrasi membran yang baik serta memiliki stabilitas yang mendukung absorpsi oral. *Lipinski's Rule of Five* menjadi panduan utama dalam proses penyaringan awal (*virtual screening*) pada penemuan obat. Aturan ini memberikan kerangka yang jelas untuk menilai kelayakan molekul secara cepat dan efisien, sehingga membantu mempercepat proses seleksi senyawa dengan potensi bioavailabilitas tinggi dan meningkatkan peluang keberhasilan dalam pengembangan obat baru (Benet *et al.*, 2017).

2.7.2. Pre-ADME

Pre-ADME merupakan metode komputasi yang digunakan untuk memperkirakan sifat farmakokinetik suatu senyawa, yang mencakup kemampuan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) sebelum dilakukan pengujian secara eksperimental. Menurut Nusantoro dan Fadlan, (2021) analisis ini menggunakan perangkat lunak *Pre-ADME* dan *SwissADME* untuk menilai sejauh mana suatu senyawa berpotensi menjadi kandidat obat yang efektif. Melalui metode ini, berbagai parameter penting dapat diprediksi, seperti *Human Intestinal Absorption* (HIA) untuk menilai kemampuan senyawa diserap melalui dinding usus, *Human Oral Bioavailability* (HOB) untuk memperkirakan tingkat ketersediaan hayati oral, *Blood-Brain Barrier* (BBB) untuk mengevaluasi kemampuan senyawa menembus sawar darah otak, *Plasma Protein Binding* (PPB) yang menggambarkan fraksi obat dalam bentuk terikat maupun bebas di dalam plasma darah, serta *Caco-2 cell permeability* yang digunakan sebagai model *in vitro* yang merepresentasikan penyerapan senyawa melalui epitel usus manusia.

2.7.3. Toksisitas

Uji toksisitas adalah pengujian yang bertujuan untuk menilai potensi berbahaya suatu senyawa terhadap organisme hidup, sehingga dapat menentukan keamanan senyawa tersebut sebelum dijadikan kandidat obat. Pengujian ini penting untuk meminimalkan risiko efek samping atau kerusakan pada organ tubuh. Dalam penelitian modern, uji toksisitas dapat dilakukan secara *in silico* menggunakan perangkat lunak Protox. Software ini memberikan prediksi mengenai klasifikasi toksisitas senyawa serta potensi efek negatif spesifik, termasuk hepatotoksitas, karsinogenisitas, imunitoksitas, mutagenisitas, dan sitotoksitas (Nursanti *et al.*, 2023). Metode ini membantu peneliti menilai keamanan kandidat obat secara cepat dan efisien sebelum melakukan uji laboratorium lebih lanjut. Kemudian dilakukan *molecular modeling* untuk memberikan gambaran interaksi senyawa dengan target protein untuk menjelaskan mekanisme kerja obat secara lebih mendalam.

2.8. Molecular Modelling

Molecular modeling adalah teknik yang digunakan untuk merancang dan menampilkan struktur serta sifat molekul dengan memanfaatkan metode kimia komputasional dan visualisasi grafis. Teknik ini mencakup visualisasi struktur secara otomatis, analisis tiga dimensi dari basis data, konstruksi struktur protein berdasarkan urutan *homolog*, dan *docking* ligan. *Molecular modeling* menekankan perhitungan energi konformasi dan interaksi molekul, yang dapat dihitung melalui mekanika kuantum maupun fungsi empiris energi (Teodoro *et al.*, 2001).

Molecular modeling memiliki tiga aplikasi utama, yaitu analisis struktur dan sifat, *homology modeling*, dan *molecular docking*. Tujuan penggunaan teknik ini adalah menghasilkan struktur geometri tiga dimensi yang sesuai dengan parameter kondisi yang ditentukan (Wade, 2019). *Molecular modeling* menggunakan *force fields* sebagai fungsi empiris energi potensial protein yang dikembangkan melalui

kombinasi interaksi ikatan (jarak, sudut, dan torsi) serta interaksi non-ikatan seperti gaya *Van der Waals* dan elektrostatik (Teodoro *et al.*, 2001). *Molecular modeling* menjadi dasar penting bagi pengembangan metode komputasi lanjut dan *molecular docking* digunakan secara khusus untuk mengevaluasi afinitas dan orientasi ligan ketika berikatan dengan protein target.

2.9. Molecular Docking

Molecular Docking merupakan pendekatan komputasi fundamental yang digunakan untuk memodelkan kompleks struktural dan memprediksi energi pengikatan yang dihasilkan dari interaksi antara ligan dan reseptor (Meng *et al.*, 2012). Teknik ini penting dalam penemuan obat dengan bantuan komputer karena menawarkan keuntungan berupa efisiensi waktu dan biaya yang rendah (More *et al.*, 2024). Pada prosesnya *docking* melibatkan algoritma pengambilan sampel untuk mencari konformasi optimal dan fungsi penilaian untuk menilai afinitas pengikatan (Meng *et al.*, 2012).

Parameter keberhasilan *molecular docking* meliputi energi ikatan (*binding energy*), nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), residu asam amino pada sisi aktif protein, serta panjang ikatan yang terbentuk antara ligan dan residu sisi aktif. Energi ikatan menunjukkan kestabilan kompleks ligan–reseptor, di mana semakin negatif nilai energi ikatan maka semakin kuat dan stabil interaksi yang terbentuk. Nilai RMSD digunakan untuk menilai tingkat kesesuaian posisi ligan hasil *docking* terhadap konformasi referensi, dengan nilai $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$ yang umumnya menunjukkan hasil *docking* valid dan akurat. Residu asam amino pada sisi aktif protein berperan dalam pembentukan berbagai jenis interaksi, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatik yang menentukan spesifisitas serta kekuatan pengikatan ligan terhadap reseptor. Panjang ikatan antara ligan dan residu sisi aktif protein juga memengaruhi kestabilan interaksi, terutama pada ikatan

hidrogen yang umumnya memiliki panjang sekitar 2–3.5 Å sehingga menunjukkan interaksi yang lebih kuat dan stabil.

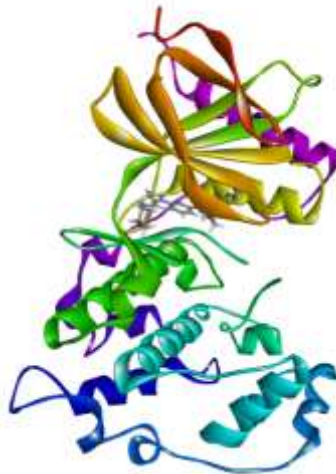
Penelitian Sayed *et al.*, (2024) menunjukkan bahwa nanomaterial *Cu-doped ZnO* melalui simulasi *molecular docking* dengan enzim α -amilase memiliki potensi aktivitas anti-diabetes dan anti-mikroba yang kuat. Hasil *docking* ini divalidasi dengan nilai energi ikat negatif yang signifikan, menunjukkan afinitas pengikatan yang kuat antara nanomaterial tersebut dengan sisi aktif enzim α -amilase dan protein target mikroba, sehingga mendukung temuan aktivitas biologis yang diamati secara *in vitro*. Protein target berperan sebagai reseptor utama yang menjadi pusat interaksi ligan dalam proses *docking*, sehingga pemahaman mekanisme interaksi ini sangat penting untuk mengarahkan desain obat yang lebih spesifik.

2.10. *Protein Data Bank (PDB)*

Protein Data Bank (PDB) merupakan salah satu sumber biodata akses terbuka yang paling banyak digunakan di seluruh dunia. PDB telah terakreditasi oleh *CoreTrustSeal* dan digunakan oleh jutaan peneliti dasar maupun terapan, pendidik, hingga mahasiswa karena hampir 200.000 struktur tiga dimensi (3D) makromolekul biologis seperti protein, asam nukleat, dan karbohidrat telah diarsipkan secara konsisten, divalidasi secara ketat, serta diuji secara eksperimental (Burley *et al.*, 2021). Akses terbuka ke data PDB tanpa batasan penggunaan juga memungkinkan bioinformatika struktural berkembang sebagai sub-disiplin biologi komputasi yang dinamis. Pemodelan struktur protein homologi atau komparatif bergantung pada penggunaan struktur yang ditentukan secara eksperimental dengan urutan asam amino sebagai template pemodelan (John and Sali, 2003).

Jenis protein yang digunakan pada penelitian ini adalah *Mitogen-activated protein kinase 8 (MAPK8)* dengan kode PDB 4L7F yang diunduh dari *website* (www.rcsb.org) dengan detail struktur sebagai berikut:

Berat Molekul Teoritis	: 21,7 kDa
Sistem Ekspresi	: <i>Escherichia coli</i>
Kode Canonical	: P45983
Nama Gen	: MAPK8
Resolution	: 1,95 Å
Ligands	: <i>O</i> -Phosphotyrosine (C ₂₆ H ₂₆ FN ₅ O ₂)
Organism(s)	: <i>Homo sapiens</i>



Gambar 4. MAPK8 4L7F (<https://www.rcsb.org/structure/4L7F>)

2.11. Ligan

Ligan merupakan molekul atau ion yang memiliki atom donor dan mampu mendonorkan pasangan elektron bebas ke atom pusat logam melalui ikatan kovalen koordinasi, sehingga berperan sebagai basa Lewis dalam pembentukan senyawa kompleks (Budi, 2020). Senyawa kompleks terbentuk ketika logam transisi sebagai asam Lewis menerima elektron dari satu atau lebih ligan dengan konfigurasi geometri tertentu yang menentukan sifat kimia maupun aplikasinya. Ligan dalam biokimia mencakup molekul kecil yang berikatan dengan reseptor protein dan memicu

perubahan konformasi serta aktivitas reseptor sehingga menghasilkan respons biologis spesifik. Ligan juga berfungsi sebagai penghubung sinyal seluler dengan menempel pada protein target melalui ikatan hidrogen, ikatan ion, maupun gaya *Van der Waals* yang kemudian diteruskan ke dalam sel melalui jalur pensinyalan intraseluler. *Molecular docking* digunakan untuk memprediksi interaksi ligan dengan protein target serta menentukan konformasi ikatan yang paling stabil (Setiawan *et al.*, 2017). Penempatan ligan pada situs aktif protein menentukan efektivitas pengikatan, kestabilan kompleks, dan respons biologis yang dihasilkan.

III. METODE PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat

Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan Oktober 2025 sampai dengan Februari 2026, bertempat di jurusan Kimia, FMIPA Universitas Lampung.

3.2. Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan adalah Laptop ASUS ExpertBook P1411CMA dengan prosesor *Intel Celeron N4020*, RAM 4.00 GB DDR4, dan Windows 10 64-bit *Operating System*. Perangkat lunak yang digunakan adalah *Autodock-Tools 1.5.7*, *Discovery Studio Visualization*, *Autodock vina*, *Pymol*, dan *Command Prompt*.

Bahan-bahan yang digunakan adalah struktur 3D dari protein target 4L7F yang diperoleh dari *website* RSCB PDB, struktur 3D senyawa kompleks Zn(II)-Fenilalanin, Zn(II)-Tirosin dan Pioglitazon.

3.3. Prosedur Penelitian

3.3.1. Penentuan Farmakokinetik

Penentuan farmakokinetik dilakukan dengan memanfaatkan beberapa situs daring, yaitu *Lipinski Rule of Five*, *PreADME*, dan *Protox* untuk memprediksi potensi kandidat obat dari ligan hasil simulasi *docking*.

3.3.1.1. *Lipinski's Rule of Five*

Proses dilakukan dengan mengakses laman www.scfbio-itt.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp. Pada situs ini, file ligan dalam format *.pdb* diunggah, kemudian diklik *submit* untuk mendapatkan hasil analisis berdasarkan aturan *Lipinski*, yang menilai kelayakan senyawa sebagai obat oral.

3.3.1.2. *Pre-ADME*

Proses dilakukan dengan membuka laman <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>. Pada laman tersebut dipilih menu *ADME Prediction*, kemudian struktur 2D dari ligan yang akan dianalisis digambar menggunakan aplikasi bawaan situs. Proses penggambaran dilanjutkan dengan menekan tombol *Submit* untuk memperoleh data prediksi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi dari senyawa uji.

3.3.1.3. *Protox*

Prosedur dilakukan dengan mengunjungi situs www.tox-new.charite.de/protox_II/. Pada situs tersebut dipilih menu *Tox Prediction*, kemudian nama senyawa yang akan dianalisis dimasukkan pada kolom yang tersedia. Proses dilanjutkan dengan menekan tombol *run* untuk memperoleh hasil prediksi toksisitas, meliputi tingkat keamanan serta potensi efek samping dari senyawa tersebut.

3.3.2. Pemilihan Protein Target

Penentuan protein target dalam penelitian ini dilakukan melalui analisis menggunakan *website SwissTargetPrediction* (<https://swisstargetprediction.ch/>) dan *STRING-DB* (<https://string-db.org/>). Kedua situs tersebut digunakan untuk mengidentifikasi serta mengevaluasi potensi keterlibatan protein dalam mekanisme biologis yang berkaitan dengan penyakit. Berdasarkan hasil analisis jaringan interaksi protein yang diperoleh dari *STRING-DB*, dipilih protein MAPK8 dengan kode PDB 4L7F sebagai target penelitian karena protein ini memiliki peran penting sebagai salah satu target molekuler dalam mekanisme resistensi insulin.

3.3.3. Preparasi Protein 4L7F

Kompleks protein 4L7F dipisahkan dari ligan menggunakan *Discovery Studio Visualizer (DSV)* yang dapat dilihat pada lampiran 1 gambar 24, kemudian dilakukan optimasi melalui penambahan atom hidrogen dan proses minimisasi energi. Struktur hasil optimasi disimpan dalam format berkas (pdb).

Langkah-langkah penelitian ini adalah sebagai berikut:

A. Pembuatan Folder Kerja

Folder kerja baru dibuat pada *Documents > VALIDASI 4L7F*, kemudian folder tersebut diisi dengan *software* dan berkas yang diperlukan, yaitu *4L7F.pdb*, dan *config*.

B. Preparasi Reseptor 4L7F

Preparasi dilakukan menggunakan *software DSV 2025*. Pada DSV dimasukkan berkas protein *4L7F.pdb* melalui menu (*File > Open*), lalu dipilih file *4L7F.pdb* yang terdapat pada folder kerja dan dikonfirmasi dengan menekan tombol *OK*. Protein yang telah terbuka pada DSV divisualisasikan melalui (*Script > Visualization >*

Publication Quality), kemudian dilakukan preparasi reseptor dengan menghapus molekul air menggunakan (*Script > Selection > Delete*). Ligan dihapus melalui (*Script > Selection > Select Ligand > Delete*) sehingga hanya tersisa reseptor dari protein *4L7F*. Hasil preparasi disimpan sebagai *Reseptor 4L7F.pdb* pada folder kerja melalui menu (*File > Save As > Reseptor 4L7F.pdb*).

C. Preparasi Ligan 4L7F

Preparasi reseptor protein *4L7F* yang telah selesai diikuti dengan pembersihan layar kerja melalui menu (*Edit > Select All > Delete*). Berkas *4L7F.pdb* dibuka kembali melalui (*File > Open*) dengan memilih file pada folder kerja dan menekan tombol *OK*. Protein yang tampil pada DSV divisualisasikan menggunakan (*Script > Visualization > Publication Quality*), lalu dilakukan preparasi ligan dengan menghapus molekul air melalui (*Script > Selection > Delete*). Tahapan selanjutnya yaitu menghapus rantai protein menggunakan (*Script > Selection > Select Protein Chain > Delete*) sehingga hanya tersisa ligan dari protein *4L7F*. Hasil preparasi disimpan sebagai *Ligan 4L7F.pdb* pada folder kerja melalui menu (*File > Save As > Ligan 4L7F.pdb*).

3.3.4. Preparasi Ligan

Ligan yang digunakan pada penelitian ini terdiri atas $[Zn(phe)_2]$, $[Zn(tyr)_2]$, dan pioglitazon. Struktur dua dimensi dari masing-masing ligan digambar menggunakan *software Avogadro* yang dilihat pada lampiran 1 gambar 20, kemudian disimpan dalam format *.pdb*. Pembuatan struktur dilakukan dengan membuka aplikasi *Avogadro* dan menggambar senyawa kompleks $[Zn(phe)_2]$, $[Zn(tyr)_2]$, serta pioglitazon. Proses dilanjutkan dengan melakukan optimasi melalui menu (*Extension > Optimize Geometry*) hingga posisi molekul mencapai kestabilan dan tidak mengalami rotasi. Hasil optimasi disimpan dalam format *.pdb* melalui menu (*File > Save As > Ligan $[Zn(phe)_2]$, $[Zn(tyr)_2]$, dan pioglitazon > OK*).

3.3.5. Validasi Metode *Docking*

Validasi metode *molecular docking* dilakukan melalui proses *redocking* antara ligan bawaan dan reseptor target (4L7F) yang diunduh dari *Protein Data Bank* (PDB) menggunakan perangkat lunak *AutoDock Tools* yang dapat dilihat pada lampiran 1 gambar 21. Evaluasi validasi didasarkan pada nilai RMSD, kesesuaian situs pengikatan, serta parameter yang digunakan. Metode dianggap valid apabila nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) ≤ 2 Å. Tahapan pada proses ini dilakukan sebagai berikut:

A. Preparasi Reseptor dan Ligan

AutoDock Tools 1.5.7 dijalankan terlebih dahulu menyalin alamat folder tempat penyimpanan reseptor dan ligan. *Software* dibuka melalui menu (*File > References > Paste Alamat Folder > Set*) untuk menetapkan direktori kerja. Setelah pengaturan selesai, tahap preparasi reseptor dan ligan dapat dilakukan.

Preparasi reseptor dimulai dengan membuka file *Reseptor.pdb* melalui (*File > Read Molecule > pilih Reseptor.pdb*). Reseptor yang telah dimuat ke dalam *AutoDock Tools* diberi muatan melalui (*Edit > Charges > Add Charges > OK*) dan ditambahkan hidrogen polar menggunakan (*Edit > Hydrogens > Add > Polar Only > OK*). Reseptor yang telah dipreparasi disimpan dalam format *.pdbqt* melalui (*Grid > Macromolecule > Choose > Reseptor > Select Molecule > OK*). Layar kerja dibersihkan menggunakan (*Edit > Delete > Delete All Molecule > Continue*) sebelum melanjutkan ke tahap berikutnya.

Preparasi ligan dilakukan dengan prosedur serupa. File *Ligan.pdb* dibuka melalui (*File > Read Molecule > pilih Ligan.pdb*), kemudian dilakukan penambahan muatan (*Edit > Charges > Add Charges > OK*) dan penambahan hidrogen melalui (*Edit > Hydrogens > Add > All Hydrogens > OK*). Hidrogen non-polar digabung menggunakan (*Edit > Hydrogens > Merge Non Polar*), sedangkan hidrogen yang

tidak diperlukan dihapus melalui (*Edit > Hydrogens > Delete > Delete Hydrogens > OK*). Ligan dipilih melalui (*Ligand > Input > Choose > Ligand Select molecule for AutoDock4 > OK*), kemudian dilakukan deteksi root (*Ligand > Torsion Tree > Detect Root*), pemilihan root (*Ligand > Torsion Tree > Choose Root*), dan penentuan jumlah torsion (*Ligand > Torsion Tree > Choose Torsions > DONE; Ligand > Torsion Tree > Set Number of Torsions*). Hasil preparasi disimpan dalam format *.pdbqt* melalui (*Ligand > Output > Save As PDBQT > OK*).

B. Mengatur Grid

Pengaturan *grid box* dilakukan menggunakan perangkat lunak *AutoDock Tools 1.5.7*. Koordinat *grid box* ditentukan berdasarkan posisi ligan yang terdapat pada file reseptor hasil validasi seperti pada lampiran 1 gambar 25. Penetapan *grid box* menjadi acuan untuk proses *docking* senyawa uji terhadap reseptor yang telah divalidasi sebelumnya. Rincian pengaturan *grid center* dan dimensi *grid box* pada penelitian ini disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Pengaturan *grid center* dan dimensi *gridbox*

<i>Grid box</i>						
	Center			Dimensi (Å)		
Protein	X	Y	Z	X	Y	Z
4L7F	-4,963	54,083	4,844	20	20	20

B.1. Menentukan lokasi *docking* pada reseptor

File reseptor dibuka dengan memilih menu (*Grid > Macromolecule > Open > Reseptor.pdbqt*) kemudian klik “YES”. Selanjutnya, tipe peta diatur melalui pilihan (*Grid > Set Map Types > Open Ligand > Ligan.pdbqt*). Molekul reseptor dipilih kembali melalui (*Grid > Macromolecule > Choose > Reseptor > Select Molecule*) dan dikonfirmasi dengan klik “YES”. Setelah itu, ligan ditentukan dengan memilih (*Grid > Set Map Types > Choose Ligand > Ligand > Select Ligand*).

B.2. Menentukan ukuran *grid box*

Grid box dipusatkan pada ligan melalui menu (*Grid > Grid Box > Center > Center on Ligand*), sedangkan ukuran pada sumbu x, y, dan z disesuaikan sesuai kebutuhan area aktif reseptor. Pengaturan disimpan menggunakan menu (*File > Close saving current*) untuk mempertahankan konfigurasi yang telah dibuat. Hasil konfigurasi *grid box* disimpan dalam format *.gpf* melalui (*Grid > Output > Save GPF*). Informasi nilai koordinat dan dimensi *grid box* kemudian dicatat ke dalam berkas konfigurasi (*config*) menggunakan aplikasi *Notepad*.

B.3. Membuat File *Config*

File *Config* harus berisi mengenai informasi yang akan digunakan untuk proses *docking* pada *Autodock Vina*. Adapun informasi dari file *config* yaitu:

```
receptor = 4L7F_pure.pdbqt
```

```
ligand = Nativeligand.pdbqt
```

```
center_x = -4,963
```

```
center_y = 54,083
```

```
center_z = 4,844
```

```
size_x = 20
```

```
size_y = 20
```

```
size_z = 20
```

```
log = Nativeligand.txt
```

```
num_modes = 20
```

```
exhaustiveness = 16
```

C. Running Docking

Pengaturan *docking* yang telah selesai kemudian menjalankan senyawa uji menggunakan *AutoDock Vina*. Proses *docking* tersebut menggunakan beberapa parameter, yaitu ukuran *grid box* ($x = 20, y = 20, z = 20$), titik pusat *grid box* ($x = -4,963, y = 54,083, z = 4,844$), jarak antar *grid* (*spacing*) sebesar 1.000 \AA , jumlah *run* sebanyak 20, dan nilai *exhaustiveness* sebesar 6. Proses tersebut menghasilkan *output* dalam format *.txt* dan *.pdbqt* yang dapat dibuka menggunakan *Notepad* dan dapat dilihat pada lampiran 1 gambar 26.

Docking menggunakan *AutoDock Vina* dilakukan pada *software Command Prompt*. Ketik perintah “*vina.exe*” pada *Command Prompt* untuk menampilkan informasi proses *docking*. Salin direktori kerja yang berisi file reseptor.pdbqt, Nativeligand.pdbqt, dan file *config*. Ketik perintah “*cd*” lalu tempelkan direktori kerja tersebut pada *Command Prompt*. Jalankan perintah “*vina.exe --config config.txt*” dengan menekan *enter*. Proses *docking* berlangsung hingga mencapai 100% pada *Command Prompt* seperti pada lampiran 1 gambar 23.

Proses *docking* tersebut menampilkan hasil berupa nilai RMSD dan *binding energy* pada *Command Prompt*. Sistem juga menghasilkan file *.txt* pada direktori kerja. Pengguna kemudian memisahkan hasil *docking* dengan mengetik perintah “*vina_split.exe --input Nativeligand.pdbqt*” dan menekan *enter*. Proses tersebut menghasilkan 20 file *docking* yang telah terpisah dalam direktori kerja. Pemisahan file tersebut bertujuan untuk menghitung nilai RMSD *nativeligand* sehingga dapat menentukan nilai RMSD terbaik menggunakan *software PyMOL* seperti pada lampiran 1 gambar 22.

3.3.6. Analisis Hasil Docking dan Visualisasi 3D

Proses analisis hasil *docking* dilakukan dengan membuka file keluaran berekstensi *.txt* dan *.pdbqt* pada direktori kerja. File keluaran tersebut memuat informasi penting

terkait proses *docking* berupa data energi ikatan (*binding energy*) dari setiap konformasi ligan serta nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang menunjukkan tingkat penyimpangan struktur antar konformasi.

Data tersebut kemudian digunakan untuk menentukan konformasi yang paling stabil dan representatif. Penentuan konformasi tersebut didasarkan pada nilai energi ikatan terendah serta konsistensi posisi ligan terhadap sisi aktif protein. Nilai RMSD pada hasil *docking* dihitung menggunakan *software* PyMOL.

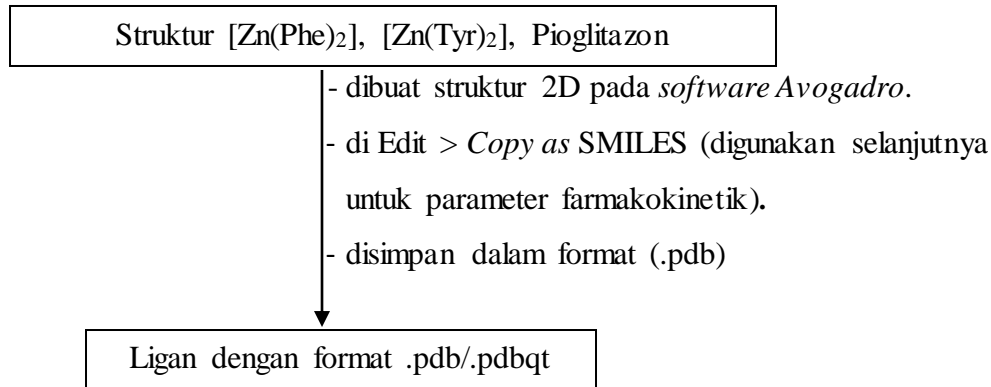
Konformasi terpilih selanjutnya disimpan dalam format .pdb untuk keperluan analisis lanjutan menggunakan *software Discovery Studio Visualizer 2025*. Analisis lanjutan kemudian dilakukan melalui menu *Ligand Interaction > Show 2D Diagram* pada *software* tersebut. Menu tersebut menampilkan representasi visual interaksi antara ligan dan protein target yang dapat dilihat pada lampiran 1 gambar 28.

Tahap analisis ini mengidentifikasi jenis interaksi yang terjadi, terutama ikatan hidrogen, serta menentukan residu asam amino pada sisi aktif protein yang berperan dalam pengikatan ligan. Analisis tersebut memberikan gambaran kestabilan interaksi serta menunjukkan detail molekuler yang relevan untuk memahami mekanisme ikatan antara ligan dan protein target.

3.3.7. Diagram Alir Penelitian

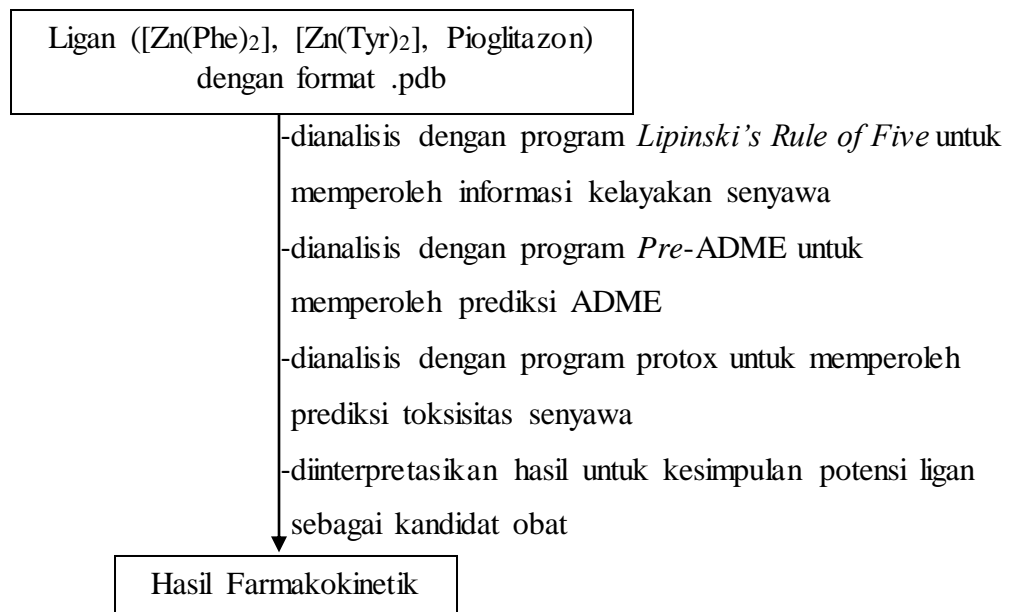
Berdasarkan seluruh proses prosedur di atas, maka dapat dirangkum ke dalam bentuk diagram alir sebagai pada gambar berikut:

1. Preparasi Struktur Senyawa Kompleks



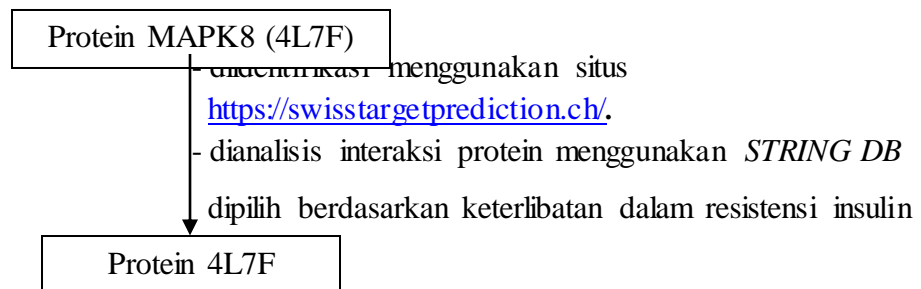
Gambar 5. Diagram Alir Penelitian Preparasi Struktur Senyawa Kompleks

2. Analisis Farmakokinetik senyawa



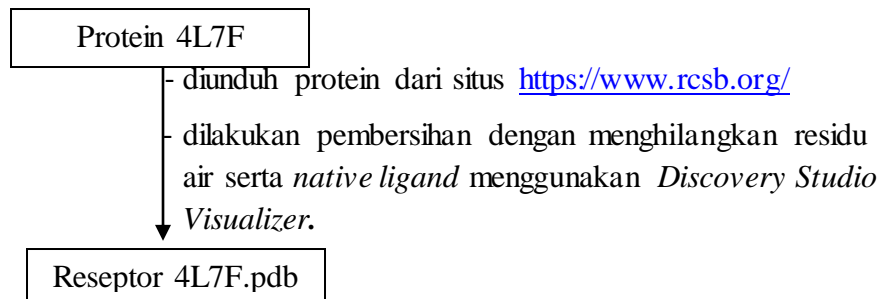
Gambar 6. Diagram Alir Penelitian Analisis Farmakokinetik

3. Pemilihan Protein Target



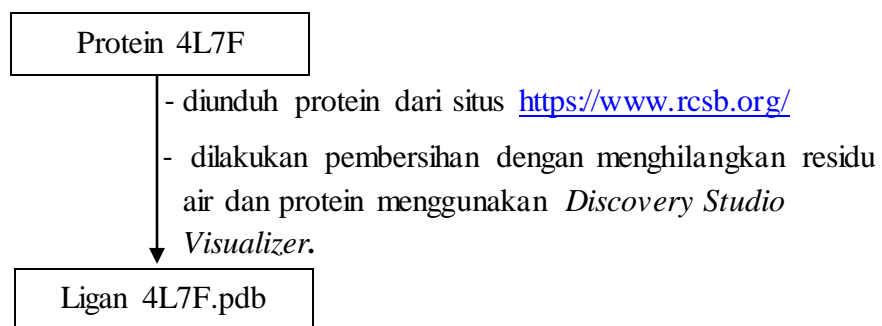
Gambar 7. Diagram Alir Pemilihan Protein Target

4. Preparasi Reseptor 4L7F

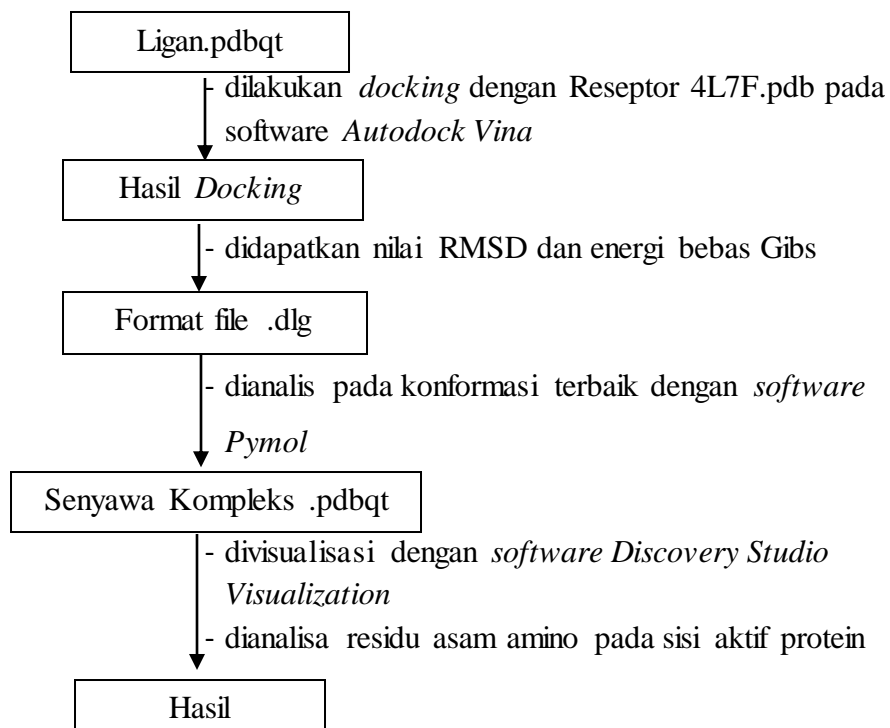


Gambar 8. Diagram Alir Penelitian Preparasi Reseptor 4L7F

5. Preparasi Ligan 4L7F



Gambar 9. Diagram Alir Penelitian Preparasi Ligan 4L7F

6. *Docking* dan Visualisasi 3D

Gambar 10. Diagram Alir Penelitian *Docking* dan Visualisasi 3D

V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1. Simpulan

Adapun kesimpulan yang didapat dari penelitian ini adalah:

1. Senyawa kompleks Zn(II)-fenilalanin dan Zn(II)-tirosin menunjukkan sifat farmakokinetik yang baik berdasarkan hasil analisis *Lipinski's Rule of Five*, *Pre-ADME*, dan *Protox*. Senyawa Zn(II)-fenilalanin memiliki berat molekul 342 Da, HIA sebesar 98,75%, *Caco-2* sebesar 5,96 nm/s, dan PPB 100%, sedangkan Zn(II)-tirosin memiliki berat molekul 374 Da, HIA sebesar 90,38%, *Caco-2* sebesar 6,35 nm/s, dan PPB 100%. Kedua senyawa juga menunjukkan hasil *Protox* kategori *inactive* pada seluruh parameter toksisitas. Pioglitazon memiliki HIA sebesar 94% dan *Caco-2* sebesar 25,98 nm/s, namun menunjukkan potensi hepatotoksitas dengan status *active* (0,51).
2. Senyawa kompleks Zn(II)-fenilalanin, Zn(II)-tirosin, dan pioglitazon menunjukkan interaksi dengan protein target 4L7F (MAPK8) berdasarkan hasil *molecular docking*. Interaksi tersebut melibatkan residu penting seperti Lys55, Arg69, Glu73, Glu109, Met111, Gln117, Asn156, dan Asp169 pada sisi aktif protein. Hasil validasi *redocking* menunjukkan nilai RMSD sebesar 0,337 Å, sehingga metode *docking* dinyatakan valid dan akurat.
3. Senyawa kompleks Zn(II)-tirosin menunjukkan nilai energi ikatan paling rendah sebesar -13,00 kkal/mol dengan RMSD 0,337 Å, sedangkan Zn(II)-fenilalanin menunjukkan nilai energi ikatan sebesar -10,00 kkal/mol dengan RMSD 1,459

Å. Nilai energi negatif menunjukkan bahwa interaksi ligan dengan protein bersifat stabil. Interaksi tersebut didukung oleh ikatan hidrogen, *van der Waals*, dan interaksi π -anion pada residu sisi aktif protein. Senyawa Zn(II)-tirosin menunjukkan potensi terbaik sebagai kandidat antidiabetes karena memiliki afinitas pengikatan yang lebih kuat dan profil keamanan yang baik.

5.2. Saran

Penelitian selanjutnya perlu melakukan uji lanjutan secara *in vivo* untuk memastikan aktivitas antidiabetes secara langsung, serta perlu dilakukan analisis *in silico* menggunakan *software* lain untuk membandingkan dan memvalidasi hasil *molecular docking* sehingga diperoleh hasil yang lebih akurat dan reliabel.

DAFTAR PUSTAKA

- Abd, M. G., Nasser, E., and Ismail, T. I. 2025. Synthesis, characterization , molecular docking studies, and theoretical calculations of novel Ni(II), Cu(II), and Zn (II) complexes based on benzothiazole derivative. *BMC Chemistry*. 31(1):1-27.
- Abdullah, N., Ischak, N. I., Alio, L., Salimi, Y. K., and Aman, L. O. 2025. Inhibis Enzim α -Glukosidase dan α -Amilase dari Ekstrak Metanol Daun Buhu (*Garuga floribunda* Decne) Sebagai Antidiabetes. *Algoritma : Jurnal Matematika, Ilmu pengetahuan Alam, Kebumihan dan Angkasa*. 3(1): 123-135.
- Abendrot, M., Anska, L. C., Eci, K, J., Lisowska, K., Zawadzka, A., and Aleksandra F., 2020. Zinc(II) Complexes with Amino Acids for Potential Use in Dermatology: Synthesis, Crystal Structures, and Antibacterial Activity. *Molecules*. 2 (1):1-19.
- Ahmad, R., Shaju, R., Atfi, A., and Razzaque, M. S. 2024. Zinc and Diabetes : A Connection between Micronutrient and Metabolism. *Journal Cell*. 13(59):1-15.
- Ambarwati, Y., Firguna, D. S., Bahri, S., Laila, A., and Hadi, S. 2021. Synthesis of Cr (III) -Aspartate and Cu (II) -Aspartate Complexes as Antidiabetic Compound. *Indonesian Journal of Pharmacy*. 32(4): 539–547.
- Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., and Preissner, R. 2018. ProTox-II : a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*. 46(04): 257–263.
- Benet, L. Z., Hosey, C. M., Ursu, O., Oprea, T. I. 2017. BDDCS, the Rule of 5 and Drugability. *HHS Public Access*.1(101):89–98.
- Budi, S., 2020. *Pengenalan tentang Kimia Koordinasi, Atom Pusat, dan Ligan*. PEKI441-MODUL. Jakarta.

- Borgne, M. Le, Jordheim, P., and Gjøen, T. 2019. Synthesis and biological evaluation of zinc chelating compounds as metallo- β -lactamase inhibitors. *MedChemComm*.10(19): 3528–537.
- Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chen, L., Crichlow, G. V., Christie, H., Dutta, S., Feng, Z., Ganesan, S., Guzenko, D., Hudson, B. P., Lawson, C. L., and Zhuravleva, M. 2021. RCSB Protein Data Bank : powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, bioengineering and energy sciences. *Nucleic Acids Research*. 49(11): 437–451.
- Damena, T., and Alem, M. B. 2022. biological activities of zinc (II), copper (II) and nickel (II) complexes of an aminoquinoline derivative. *Frontiers in chemistry*. 10(5):1–21.
- Ding, Y., Wang, S., and Lu, J. 2023. Unlocking the Potential : Amino Acids' Role in Predicting and Exploring Therapeutic Avenues for Type 2 Diabetes Mellitus. *Metabolites*.13(10):1-17
- Dormandy, J. A., Charbonnel, B., Eckland, D. J. A., Erdmann, E., Massi M., Moules, I. K., Skene, A. M., Tan, M. H., Lefebvre, P. J., Murray, G. D., Standl, E., Wilcox, R. G., Wilhelmsen, L., Betteridge, J., Birkeland, K., Golay, A., Heine, R. J., Schernthaner, G., Schmitz, O., and Jan, S. 2005. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazon Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial. *Articles*.89: 1279–1289.
- Farkhod Jumabaev, Diyorbek Khayrullaev, Rukhsona Zakirova, A. A., and Sharipov, A. 2023. Silico Studies of Zn (II) Complex Synthesis, Structure, DFT and In Silico Studies of Zn (II) Complex with Lipoic Acid : A Potential Antidiabetic Drug. *Preprints*. 10(11):1193
- Fern, C., Warthon-medina, M., Moran, V. H., Arija, V., Doepking, C., Serra-majem, L., and Lowe, N. M. 2019. Zinc Intake and Status and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 11(1): 11027.
- Hatakawa, Y., Takeuchi, Y., Lee, S. H., and Oe, T. 2024. Tyrosine modifications of insulin-degrading enzyme enable favorable control of substrate specificity for both Alzheimer's disease and type-2 diabetes mellitus. *Bioorganic Chemistry*, 153(10): 107916.
- International Diabetes Federation (IDF). 2025. *IDF Diabetes Atlas (11th ed.)*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.

- Isley, W. L. 2003. Hepatotoxicity of thiazolidinediones. *Expert opinion*. 2(6): 581–586.
- Jayanne, K., Cruz, C., Raquel, A., Oliveira, S. De, Marreiro, N., Jayanne, K., Cruz, C., and De, A. R. S. 2015. Antioxidant role of zinc in diabetes mellitus. *World journal of diabetic*. 6(2): 333–337.
- John, B., and Sali, A. 2003. Comparative protein structure modeling by iterative alignment, model building and model assessment. *Nucleic Acids Research* 31(14), 3982–3992.
- Kaunang, H. C. P and Wongso, S. 2010. Glut4 jaringan adiposa fungsi dan disfungsi. *Jurnal biomedis*. 2(3):140–147.
- Li, B., Cociorva, O. M., Nomanbhoy, T., Weissig, H., Li, Q., Nakamura, K., Liyanage, M., Zhang, M. C., Shih, A. Y., Aban, A., Hu, Y., Cajica, J., Pham, L., Kozarich, J. W., and Shreder, K. R. 2013. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Hit-to-lead optimization and kinase selectivity of imidazo [1 , 2- a] quinoxalin-4-amine derived JNK1 inhibitors. *Medchem*. 23: 5217–5222.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., and Feeney, P. J. 2016. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(1): 4–17.
- Luo, H. H., Li, J., and Feng, F. 2020. Plasma phenylalanine and tyrosine and their interactions with diabetic nephropathy for risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 8(10):1136.
- Maanvizi, S., Krishnan, C., and Gnanamani, A. 2014. Metal complexes in the management of diabetes mellitus: A new therapeutic strategy Innovare Metal Complexes In The Management Of Diabetes Mellitus: A New Therapeutic Strategy. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 6(7): 40-44.
- More, N., Wagh, D., Chavan, C., and Navasare, R. L. 2024. A Review on Molecular Docking. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 2(12): 433–440.

- Mres, J. F., Norton, G. F. M., Li, J. V, and Murphy, K. G. 2021. Differential effects of L- and D-phenylalanine on pancreatic and gastrointestinal hormone release in humans : A randomized crossover study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 3(10): 147–157.
- Nhlapho, S., and Munien, I. 2024. Druggability of Pharmaceutical Compounds Using Lipinski Rules with Machine Learning. *Sciences of Pharmacy*. 3(4): 177-192..
- Nihan, Y. A., Windari, W., Salsabila, I., and Lestari, S. A. 2024. Review Artikel : Tinjauan Aktivitas Inhibitor Alfa-Glukosidase dari Tanaman Obat Indonesia sebagai Obat Antidiabetes. *Jurnal Integrasi Kesehatan dan Sains (JIKS)*. 6(2): 160–164.
- Norouzi, S., Adulcikis, J., Sohal, S. S., and Myers, S. 2018. Zinc stimulates glucose oxidation and glycemic control by modulating the insulin signaling pathway in human and mouse skeletal muscle cell lines. *PLOS One*. 13(!): 1–15.
- Nursanti, O., Aziz, A., dan Hadisoebroto, G. 2023. Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk mendapatkan Kandidat Obat Analgesik. *Journal Of Noncommunicable Diseases*. 3(1):34-46.
- Nusantoro, Y. R., and Fadlan, A. 2021. Analisis Sifat Mirip Obat, Prediksi ADMET , dan Penambatan Molekular Isatinil-2-Aminobenzoilhidrazon dan kompleks logam transisi Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Terhadap BCL2-XL. *Akta Kimia Indonesia*. 5(2): 114-126.
- Pires, D. E. V, Blundell, T. L., and Ascher, D. B. 2015. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of medicinal chemistry*. 10 (10): 1-10.
- Ramanathan, V., and Vachharajani, N. 2010. Protein Binding In Drug Discovery And Development. *Theoretical Considerations*. 2(4): 135–167.
- Ren, S., Liu, F., Chi, M., Liu, J., Huang, Y., Huang, W., Gu, W., Yuan, Y., Hou, S., Chen, X., and Ma, L. 2025. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Discovery of a selective and potent inhibitor of c-Jun N-terminal kinase 1 with anti-pulmonary fibrosis effect. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 116(9): 130044.
- Sari, P, D, P. 2021. *Sintesis dan uji aktivitas antidiabetes senyawa kompleks Zn(II)-isoleusin dan Zn(II)-valin terhadap mencit jantan (Mus musculus L.)* [Skripsi]. Universitas Lampung.

- Sayed, A. F., Aboulthana, W. M., Sherief, M. A., Bassyouni, G. T., and Mousa, S. M. 2024. Synthesis, structural, molecular docking, and in vitro biological activities of Cu-doped ZnO nanomaterials. *Scientific Reports*.14(24): 9027.
- Setiawan, H., Irawan, I., Matematika, D., Matematika, F., Alam, P., & Teknologi, I. (2017). *Kajian Pendekatan Penempatan Ligan pada Protein Menggunakan Algoritma Genetika*. 6(2), 2–6.
- Shafra, M., Sabaragamuwa, R., and Suwair, M. 2024. Role of dietary antioxidants in diabetes : An overview. *Food Chemistry Advances*. 4(11): 100666.
- Shawputri, C. A., Rohmah, L. A., Fauziyah, N. A., and Novenda, W. 2024. Literature Review : Faktor Risiko Diabetes Melitus Tipe II Di Dunia. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 12(4): 247–259.
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Lyon, D., Junge, A., Wyder, S., Huerta-cepas, J., Simonovic, M., Doncheva, N. T., Morris, J. H., Bork, P., Jensen, L. J., and Mering, C. Von. 2019. STRING v11 : protein – protein association networks with increased coverage , supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Research*, 47(18): 607–613.
- Teodoro, M. L., Phillips, N. G., and Kavraki, E. L., 2001. Molecular Docking : A Problem With Thousands Of Degrees Of Freedom. *Molecules*. 2(7): 1-6.
- Trial, P., Trial, P., Heo, J. H., Han, K. A., Hong, J. H., Seo, H., Hong, E., Yu, J. M., & Jung, H. S. (2024). *Pioglitazon as Add-on THERAPY in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Dapagliflozin and Metformin : Pioglitazon as Add-on Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Dapagliflozin and Metformin : Double-Blind , Randomized ,. 937–948.*
- Mierza,V., Hadjami, D., Amelia, C.T. 2023. *REVIEW ARTICEL*. 6(2): 529–540.
- W€urtz, P., Soininen, P., Kangas, A. J., R€onnemaa, T., Lehtim€aki, T., K€ah€onen, M., Viikari, J. S., Raitakari, O. T., and Ala-Korpela, M. 2013. Branched-Chain and Aromatic Amino Acids Are Predictors of Insulin Resistance in Young Adults. *Diabetes Care*. 36: 648–655.
- Wade, R. C. 2019. Molecular Modeling in Drug Design. *International Journal of Molecular Sciences*. 2(1): 10–12.
- Xuan-Yu, M., Hong-Xing, Z., Mihaly, M and Meng, C. 2012. Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *NIH Public Access*. 7(2): 146–157.

- Yan, H., He, L., Lv, D., Yang, J., and Yuan, Z. 2024. The Role of the Dysregulated JNK Signaling Pathway in the Pathogenesis of Human Diseases and Its Potential Therapeutic Strategies : A Comprehensive Review. *Biomolecules*. 14(2): 243.
- Yang, F. Y. Y., Hwu, C., Wei, J. C., Huang, Y., Hou, M., & Hsu, C. 2020. Liver-related long-term outcomes of thiazolidinedione use in persons with type 2 diabetes. *Liver International*. 40(20): 1089–1097.
- Yoshikawa, Y., Mayuko, K., Hiromu, S., and Yoshitane, K. 2005. A family of insulinomimetic zinc(II) complexes of amino ligands with Zn (Nn) (n = 3 and 4) coordination modes. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 99(5): 1497–1503.
- Zhang, Y., Li, X., Li, J., Khan, Z. H., Ma, F., and Liu, X. 2021. A novel zinc complex with antibacterial and antioxidant activity. *BMC Chemistry*. 15(17): 1- 12.
- Zhou, Q., Sun, W., Chen, J., Zhang, H., Liu, J., Lin, Y., Lin, P., Wu, B., An, Y., Huang, L., Sun, W., Zhou, X., Li, Y., and Yuan, Y. 2022. Phenylalanine impairs insulin signaling and inhibits glucose uptake through modification of IR β . *Nature communications*. 13(1): 4291.
- Zubair, M. S., Maulana, S., dan Mukaddas, A. 2020. Penambatan Molekuler dan Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Dari Genus *Nigella* Terhadap Penghambatan Aktivitas Enzim Protease HIV-1 Protease. *Jurnal Farmasi Galenika*. 6(1), 132–140.