

**STUDI *MOLECULAR DOCKING***  
**SENYAWA KOMPLEKS Cr(III)-ASPARTAT DAN**  
**Cu(II)-ASPARTAT TERHADAP PROTEIN 1Z12**  
**SEBAGAI ANTIDIABETES**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**ANNISA EKA YANTI**  
**NPM 1617011062**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM**  
**UNIVERSITAS LAMPUNG**  
**BANDAR LAMPUNG**  
**2023**

## ABSTRAK

### STUDI *MOLECULAR DOCKING* SENYAWA KOMPLEKS Cr(III)-ASPARTAT DAN Cu(II)-ASPARTAT TERHADAP PROTEIN 1Z12 SEBAGAI ANTIDIABETES

Oleh

ANNISA EKA YANTI

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis degeneratif yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah puasa  $\geq 126$  mg/dl. Salah satu mikronutrien yang efektif untuk memperbaiki kendali glukosa dan mencegah timbulnya komplikasi adalah kromium. Pada penelitian ini dilakukan *molecular docking* senyawa Cr(III)Aspartat dan Cu(II)Aspartat menggunakan *software* Plants. Validasi *native ligand* ion vanadat menunjukkan hasil RMSD sebesar 1.5934 Å dengan skor *docking* sebesar -45.3166. *Docking* senyawa Cr(III)Aspartat dan Cu(II)Aspartat dengan protein 1Z12 menunjukkan skor sebesar -33.9434 dan -53.4976 di mana skor *docking* Cu(II)Aspartat lebih negatif dari Cr(III)Aspartat. Visualisasi 2 dimensi Cr(III)Aspartat menggunakan *software* Ligpot memberikan hasil terdapat 6 asam amino yang sama dengan *native ligand* yang berikatan pada protein 1Z12 yaitu Cys12, Leu13, Gly14, Arg18, Cys17, dan Ile16. Cu(II)Aspartat memberikan hasil 7 asam amino yang sama dengan *native ligand* yang berikatan pada protein 1Z12 yaitu Cys12, Arg18, Leu13, Gly14, Cys17, Ile16, dan Asn15. Visualisasi 3 dimensi Cu(II)Aspartat menggunakan *software* Pymol memberikan informasi panjang ikatan hidrogen antara N-O pada Cys17 sebesar 2.53 Å, sedangkan Cr(III)Aspartat sebesar 3.32 Å semakin pendek panjang ikatan yang terjadi menandakan ikatan yang terbentuk semakin kuat. Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan Swissadme, Preadmet, dan Prottox, pada Swissadme menunjukkan kedua senyawa memenuhi empat dari lima kriteria *Lipinski's Rule of Five*. Hasil pada Preadmet menunjukkan Cu(II)Aspartat memiliki nilai absorpsi sebesar 87.44% dan Cr(III)Aspartat sebesar 38.5%. Uji toksisitas kedua senyawa pada Prottox menunjukkan sifat *inactive* terhadap *hepatotoxicity*, *carcinogenicity*, *immunotoxicity*, *mutagenicity*, dan *cytotoxicity* yang berarti aman digunakan. Senyawa Cr(III)Aspartat dan Cu(II)Aspartat memiliki sifat farmakokinetika yang baik dengan skor *docking* Cu(II)Aspartat yang lebih negatif daripada skor *docking* Cr(III)Aspartat menunjukkan Cu(II)Aspartat lebih potensial sebagai antidiabetes daripada Cr(III)Aspartat secara uji *in silico*.

Kata kunci : *Molecular Docking*, Cr(III)Aspartat, Cu(II)Aspartat, antidiabetes.

## ABSTRACT

### MOLECULAR DOCKING STUDIES COMPLEX COMPOUNDS Cr(III)-ASPARTAT AND Cu-(II)ASPARTAT ON PROTEIN 1Z12 AS ANTIDIABETIC

By

ANNISA EKA YANTI

Diabetes mellitus (DM) is a degenerative chronic disease characterized by an increase in fasting blood sugar levels  $\geq 126$  mg/dl. One of the effective micronutrients to improve glucose control and prevent complications is chromium. In this research, molecular docking of Cr(III)Aspartate and Cu(II)Aspartate compounds was carried out using Plants software. Validation of the native ligand vanadate ion showed RMSD result of 1.5934 Å with a docking score of -45.3166. The docking of Cr(III)Aspartate and Cu(II)Aspartate compounds with 1Z12 protein showed scores of -33.9434 and -53.4976 where the docking score of Cu(II)Aspartate was more negative than Cr(III)Aspartate. A 2-dimensional visualization of Cr(III)Aspartate using Ligpot software gives the result that there are 6 amino acids that are the same as the native ligand that binds to the 1Z12 protein, namely Cys12, Leu13, Gly14, Arg18, Cys17, and Ile16. Cu(II)Aspartate yields the same 7 amino acids as the native ligand that binds to the 1Z12 protein, namely Cys12, Arg18, Leu13, Gly14, Cys17, Ile16, and Asn15. The 3-dimensional visualization of Cu(II)Aspartate using Pymol software provides information on the length of the hydrogen bond between N-O in Cys17 of 2.53 Å, while for Cr(III)Aspartate of 3.32 Å the shorter the bond length, the stronger the bond formed. Toxicity prediction was carried out using Swissadme, Preadmet, and Protox, the Swissadme showed that the two compounds met four of the five Lipinski's Rule of Five criteria. The results on Predmet showed Cu(II)Aspartate had an absorption value of 87.44% and Cr(III)Aspartate of 38.5%. The toxicity test of the two compounds on the Protox shows that they are inactive towards hepatotoxicity, carcinogenicity, immunotoxicity, mutagenicity, and cytotoxicity which means they are safe to use. The Cr(III)Aspartate and Cu(II)Aspartate compounds have good pharmacokinetic properties with a more negative Cu(II)Aspartate docking score than Cr(III)Aspartate docking score indicating Cu(II)Aspartate is more potent as an antidiabetic than Cr(III)Aspartate by in silico test.

Keywords : Molecular Docking, Cr(III)Aspartate, Cu(II)Aspartate, antidiabetic.

**STUDI *MOLECULAR DOCKING* SENYAWA KOMPLEKS Cr(III)-  
ASPARAT DAN Cu(II)-ASPARTAT TERHADAP PROTEIN IZ12  
SEBAGAI ANTIDIABETES**

**Oleh**

*Annisa Eka Yanti*

**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  
2023**



Judul : **STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA  
KOMPLEKS Cr(III)-ASPARAT DAN Cu(II)-  
ASPARTAT TERHADAP PTP IZ12 SEBAGAI  
ANTIDIABETES**

Nama : **Annisa Eka Yanti**

NPM : **1617011062**


Jurusan : **Kimia**

Fakultas : **Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**




1. Komisi Pembimbing

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

  
**Dr. Nurhasanah, S.Si., M.Si.**  
NIP. 197412111998022001

2. Ketua Jurusan Kimia FMIPA

  
**Mulyono, Ph.D.**  
NIP. 197406112000031002



**MENGESAHKAN**

1. Tim Penguji

Ketua

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



Sekretaris

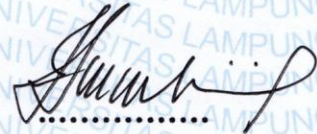
: **Dr. Nurhasanah, S.Si., M.Si.** .....



Penguji

Bukan Pembimbing

: **Dr. Zipora Sembiring, M.Si.** .....



2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



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

NIP. 197110012005011002

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **18 April 2023**



## SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Annisa Eka Yanti  
NPM : 1617011062  
Jurusan : Kimia  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul “Studi *Molecular Docking* Senyawa Kompleks Cr(III)Aspartat dan Cu(II)Aspartat Terhadap Protein 1Z12 Sebagai Antidiabetes” ini tidak terdapat karya yang ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dicantumkan dalam naskah ini sebagaimana disebutkan dalam daftar pustaka. Selanjutnya, saya juga tidak keberatan jika sebagian atau seluruh data di dalam skripsi tersebut 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 sebagai mestinya.

Bandar Lampung, 14 April 2023

Yang menyatakan,



Annisa Eka Yanti

NPM. 1617011062

## RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama lengkap Annisa Eka Yanti, lahir di Kota Metro, pada tanggal 1 Januari 1997, sebagai anak pertama dari empat bersaudara yang merupakan putri dari pasangan Bapak Maryanto, A.Md. dan Ibu Yusrini, A.Md.Keb.

Penulis mengawali jenjang pendidikan di TK Pertiwi.

Tahun 2003 penulis melanjutkan pendidikannya di SDN 5 Metro Timur yang diselesaikan pada tahun 2009. Kemudian penulis melanjutkan sekolah menengah pertama di SMPN 2 Metro pada tahun 2009-2012, dan sekolah menengah atas di MA Al Muhsin Metro pada tahun 2013-2016.

Pada tahun 2016, penulis diterima di Jurusan S1 Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN). Selama menjadi mahasiswa penulis mengikuti kegiatan organisasi Himpunan Mahasiswa Kimia (Himaki) FMIPA Universitas Lampung sebagai Kader Muda Himaki (KAMI) periode 2016/2017, anggota bidang Kajian ROIS FMIPA Universitas Lampung periode 2017/2018, dan anggota Bidang Sosial Penalaran Ilmu Kimia (SPIK) periode 2017/2018.

Pada bulan Juli 2020, penulis telah menyelesaikan Praktik Kerja lapangan (PKL) yang berjudul “**Identifikasi Senyawa *Corymbolone* Dari Umbi Rumbut Teki**



**(*Cyperus Rotundus L.*) Sebagai Antiplasmodium”** di Laboratorium Kimia Anorganik/Fisik dan Laboratorium Organik FMIPA Universitas Lampung.

Penulis melaksanakan program Kuliah Kerja Nyata (KKN) selama 40 hari di Desa Atar Bawang, Kecamatan Batu Ketulis, Kabupaten Lampung Barat pada Juli-Agustus 2019. Selain mengikuti organisasi, penulis juga menjadi penerima Beasiswa Peningkatan Prestasi Akademik (PPA) tahun 2017, peraih *The Best Presenter* pada *IYSA International Research Conference* Tahun 2021, dan penerima Beasiswa Inovator Muda Nusantara tahun 2022.

*“Dengan menyebut nama Allah Yang Maha Pengasih lagi  
Maha Penyayang”*

*Atas rahmat Allah SWT  
Kupersembahkan karya ini sebagai wujud bakti dan tanggung  
jawab kepada :*

*Tuhan Yang Maha Esa; Allah SWT,*

*Kedua orang tuaku,  
Ibu Yusrini, A.Md.Keb. dan Bapak Maryanto, A.Md. yang  
telah menyayangi, merawat, mendidik, mengajarkan  
kebaikan, dan selalu mendo'akan keberhasilanku dalam  
setiap sujud.*

*Adik-adikku Sofiani, Nur Aida, dan Hasanah yang selalu  
memberikan semangat dan do'a yang terbaik.*

*Pembimbing penelitianku :  
Ibu Dr. Yuli Ambarwati, M.Si.  
Ibu Dr. Nurhasanah, M.Si.  
Ibu Dr. Zipora Sembiring, M.Si.  
Terimakasih atas ilmu, nasihat, dan kesabaran dalam  
membimbing selama ini.*

*Dosen Jurusan Kimia yang selalu membagi ilmunya untukku*

*Sahabat dan teman-temanku*

*Almamater Tercinta Universitas Lampung*





## MOTTO

**“... Barang siapa yang mengerjakan amal saleh, baik laki-laki maupun perempuan dalam keadaan beriman, maka sesungguhnya akan kami berikan kepadanya kehidupan yang baik dan sesungguhnya akan kami beri balasan kepada mereka dengan pahala yang lebih baik dari apa yang telah mereka kerjakan ...”**

**(Q.S. An-Nahl : 97)**

**“ Man Jadda Wajada”**

**“... If you cannot do great things, do small things in a great way ...”**

**(Napoleon Hill)**



## SANWACANA

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji dan syukur kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "**Studi *Molecular Docking* Senyawa Kompleks Cr(III)-Aspartat dan Cu(II)-Aspartat Terhadap PTP 1Z12 Sebagai Antidiabetes**" sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Sains pada Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung. Shalawat serta salam tak lupa penulis haturkan kepada Nabi Muhammad SAW, keluarga, sahabat, dan seluruh umatnya yang selalu taat mengikuti dan mengamalkan ajaran dan sunnahnya. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Ibu Dr. Yuli Ambarwati, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing I atas segala bimbingan, bantuan, nasihat, motivasi, kritik, saran, keikhlasan, kesabaran, dan ilmu sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan skripsi ini dengan baik. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan kemudahan dan membalas kebaikannya.
2. Ibu Dr. Nurhasanah, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing II dan Ibu Dr. Zipora Sembiring, M.Si., selaku Dosen Pembahas atas segala masukan, bimbingan, nasihat, dan saran sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.
3. Bapak Dr. Agung Abadi Kiswandono, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing Akademik atas segala bimbingan, semangat, dan saran selama perkuliahan.



4. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.
5. Bapak Mulyono, Ph.D., selaku Ketua Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung.
6. Bapak Ibu Dosen Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung, terimakasih atas seluruh ilmu, pengalaman, dan motivasi yang diberikan selama perkuliahan. Semoga Allah SWT senantiasa membalasnya.
7. Bapak Ibu Guru dari TK, SD, SMP, dan SMA yang telah banyak memberikan ilmu, pendidikan akhlak serta pengalaman kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikan ini.
8. Kedua Orang tua yang sangat saya cintai, Ibu saya Yusrini dan Bapak saya Maryanto yang selalu memberikan do'a dalam setiap sujud, dukungan, pendidikan, kesabaran, dan semangat setiap waktu. Terimakasih telah membesarkanku menjadi anak yang kuat dan sabar dalam segala urusan di dunia ini, semoga Allah SWT memberikan balasan yang terbaik atas apa yang Ibu Bapak usahakan untukku selama ini.
9. Adik saya Sofiani, Nur Aida, dan Hasanah yang saya cintai, yang selalu memberikan semangat dan motivasi kepada saya.
10. *Partner* penelitianku Rizky Yuniarti dan Muhammad Irsad yang telah berjuang bersama-sama untuk menyelesaikan penelitian, selalu membantu, dan menyemangati penulis.

11. Adik-adik bimbinganku Eni Asro Dzulhijah, Hendriko Marisep, Unggul Sulistio, Qonita Putri, Fitri Febriani, dan Maysya D., yang telah menyemangati dan membantu penulis, semoga kalian dipermudahkan dalam menyelesaikan kuliah, penelitian, skripsi, dan sukses karier ke depannya.
12. Sahabat dan Mba yang telah menjadi seperti keluarga selama di perkuliahan ini : Devio Nada, Laili, Aisyah, Nafila, Dik Afifah, Mba Ribus Susilowati, Mba Silvi Agusneli, Mba Khodijah Ummu Fadilah Murad, Mba Dilah, dan Mba Yunda. Terimakasih untuk kebersamaan yang tak terlupakan, semangat, bantuan, nasihat, canda dan tawanya.
13. Teman-teman dan Kakak-kakak seperjuangan di Laboratorium Kimia anorganik/Fisik dan Laboratorium Organik yang menemani penulis selama PKL dan penelitian.
14. Teman-teman seperjuanganku : Putri, Gabrel, Anita, Afdahul, Chandra terimakasih untuk *support*, kebersamaan, bantuan dan semangatnya. Sukses untuk kita semua.
15. Keluarga Kimia 2016 Universitas Lampung, terimakasih atas kebersamaan yang dilalui dalam kehidupan di kampus dari awal sampai sekarang. *See you on top guys!*
16. Teman-teman KKN di Pekon Atar Bawang : Oyi, Rera, Dwi, Putra, Dandi, dan Rivaldi yang menjadi teman mengabdikan selama 40 hari. *Hello KKN!*
17. Teman-teman Beasiswa Inovator Muda: Amel, Dwi, Azhar Nur Afifah, Khaira, Luthfia, Dimas, Rachmat, Albab, Hafidz, Redi, Rozi, Zul, Qaeddy, dan teman-teman IMN semuanya yang sangat inspiratif.



18. Almamater tercinta Universitas Lampung. *Thank you so much!*

Atas segala kebaikan yang telah diberikan, semoga Allah SWT membalasnya dengan pahala yang berlipat-lipat ganda. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih terdapat kekurangan, namun penulis ini berharap skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi rekan-rekan khususnya mahasiswa kimia dan pembaca pada umumnya.

Bandar Lampung, April 2023  
Penulis

Annisa Eka Yanti

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xi</b>
<b>I. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penelitian .....	3
1.3 Manfaat Penelitian .....	4
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>5</b>
2.1 Diabetes Mellitus .....	5
2.2 Logam Kromium .....	7
2.3 Logam Tembaga .....	7
2.4 Bioinformatika .....	9
2.5 <i>Protein Data Bank</i> (PDB) .....	10
2.6 <i>Molecular Modelling</i> .....	11
2.7 Penambatan Molekul( <i>Molecular Docking</i> ) .....	12
2.8 Ligan .....	13
<b>III. METODE PENELITIAN</b> .....	<b>15</b>
3.1 Waktu dan Tempat .....	15
3.2 Alat dan Bahan .....	15
3.3 Prosedur Penelitian .....	15
3.3.1 Preparasi <i>Protein Tyrosine Phosphatase</i> (PTP) 1Z12 .....	15
3.3.2 Preparasi Ligan .....	17
3.3.3 <i>Molecular Docking</i> dengan Berbagai Konformer .....	18
3.3.4 Menghitung RMSD .....	19
3.3.5 Visualisasi 2 Dimensi dan 3 Dimensi .....	20
3.3.6 Prediksi Toksisitas .....	21

3.4	Diagram Alir Penelitian .....	21
<b>IV.</b>	<b>HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>26</b>
4.1	Preparasi dan Validasi Metode <i>Docking</i> Protein 1Z12 dan Ion Vanadat. ....	26
4.2	<i>Docking</i> Ligan Uji Cr(III)Aspartat dan Cu(II)Aspartat Dengan PTP 1Z12 .....	32
4.3	Uji Toksisitas .....	40
<b>V.</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>45</b>
5.1	Kesimpulan .....	45
5.2	Saran .....	47
	<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>48</b>
	<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>53</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. PTP 1Z12 .....	11
2. Diagram Alir Penelitian .....	22
3. (a) Protein 1Z12 dan Ligan VO <sub>4</sub> , (b) 1Z12 yang Telah Dihilangkan Molekul Air, (c) 1Z12 yang Telah Ditambahkan Atom H, (d) 1Z12 yang Telah Dihilangkan <i>Native Ligand</i> .....	27
4. Ligan VO <sub>4</sub> Hasil Pemisahan dari PTP 1Z12 .....	28
5. Posisi <i>Native ligand</i> pada Proses Validasi.....	28
6. Interaksi 2 D <i>Native ligand</i> PDB 1Z12.....	29
7. Interaksi 2 D Ligan <i>Re-docking</i> dengan PDB 1Z12 .....	30
8. 3 D Ligan VO <sub>2</sub> (a) dan Ligan <i>Re-docking</i> (b) dalam Protein 1Z12.....	31
9. Interaksi 2 D <i>Native Ligand</i> dan <i>Ligand Re-docking</i> dengan Protein 1Z12 .....	32
10. 2 D Cr(III)Aspartat dengan Asam Amino pada PDB 1Z12 .....	34
11. 2D Cu(II)Aspartat dengan Asam Amino pada PDB 1Z12.....	35
12. 3 D Cr(III)Aspartat dalam PDB 1Z12 .....	36
13. 3 D Cr(III)Aspartat dengan Asam Amino pada PDB 1Z12 .....	36
14. 3 D Cu(II)Aspartat dalam PDB 1Z12 .....	37
15. 3 D Cu(II)Aspartat dengan Asam Amino pada PDB 1Z12.....	38
16. 2 D Cr(III)Aspartat (a) dan Cu(II)Aspartat (b) dengan PDB 1Z12.....	39
17. PDB 1Z12 pada Jendela <i>Software</i> Yasara .....	55
18. PDB 1Z12 yang Telah Dihapus Molekul Air .....	54
19. PDB 1Z12 yang Telah Ditambahkan Hidrogen .....	55
20. PDB 1Z12 yang Telah Dihilangkan <i>Native Ligand</i> (VO <sub>2</sub> ) .....	55
21. Jendela Perintah <i>Docking</i> VO <sub>4</sub> pada <i>Software</i> Plants .....	55
22. Jendela Koordinat <i>Bindingsite</i> Pc_1z12.txt .....	56
23. Jendela Pengaturan Konformer .....	56



24. Gambar 30 Konformer VO <sub>4</sub> .....	56
24.1. Konformer Ke-1 sampai 4 ion VO <sub>4</sub> .....	56
24.2. Konformer Ke-5 sampai 12 ion VO <sub>4</sub> .....	57
24.3. Konformer Ke-13 sampai 20 ion VO <sub>4</sub> .....	58
24.4. Konformer Ke-21 sampai 28 ion VO <sub>4</sub> .....	59
24.5. Konformer Ke-27 sampai 30 ion VO <sub>4</sub> .....	60
25. Jendela Skor <i>Docking</i> VO <sub>4</sub> pada <i>Software</i> Plants .....	60
26. Jendela Perhitungan Nilai RMSD VO <sub>4</sub> pada <i>Software</i> Discover Studio .....	61
27. Nilai RMSD VO <sub>4</sub> pada <i>Software</i> Discover Studio .....	61
28. File-file yang Dibutuhkan Dalam Proses <i>Docking</i> Cr(III)-Aspartat dan Cu(II)- Aspartat .....	61
29. Uji <i>Lipinski's Rule of Five</i> Cr(III)Aspartat pada Website Swissadme .....	63
30. Uji Toksisitas Cr(III)Aspartat pada Website Prottox .....	63
31. Prediksi Absorpsi dan Distribusi Cr(III)Aspartat pada Website PreAdmet .	64
32. Uji <i>Lipinski's Rule of Five</i> Cu(II)Aspartat pada Website Swissadme .....	64
33. Uji Toksisitas Cu(II)Aspartat pada Website Prottox .....	65
34. Prediksi Absorpsi dan Distribusi Cr(III)Aspartat pada Website PreAdmet..	65

**DAFTAR TABEL**

Tabel	Halaman
1. Hasil Residu <i>Native Ligand</i> pada PDB 1Z12 .....	30
2. Hasil Residu Ligan <i>Re-docking</i> pada PDB 1Z12 .....	31
3. Hasil Skor <i>Docking</i> Ligan Uji dan <i>Native ligand</i> .....	33
4. Hasil Residu Cr(III)Aspartat pada PDB 1Z12 .....	35
5. Hasil Residu Cu(II)Aspartat pada PDB 1Z12 .....	35
6. Panjang Ikatan yang Terjadi dalam Cr(III)Aspartat dengan PDB 1Z12 .....	37
7. Panjang Ikatan yang Terjadi dalam Cu(II)Aspartat dengan PDB 1Z12 .....	38
8. <i>Lipinski's Rule of Five</i> dari ligan Cr(III)Aspartat dan Cu(II)Aspartat .....	41
9. Hasil Prediksi Absorpsi dan Distribusi .....	41
10. Hasil Analisis Protok .....	42
11. Hasil Skor <i>Docking</i> 30 konformasi ligan VO <sub>2</sub> , Cr(III)-Aspartat dan Cu(II)-Aspartat dari <i>Software Plants</i> .....	62

# I. PENDAHULUAN

## 1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit kronis degeneratif yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah puasa  $\geq 126$  mg/dl atau hiperglikemia (DepKes RI, 2007). Diabetes melitus ditandai dengan penurunan sekresi dan resistensi insulin atau keduanya karena kelainan metabolik yang menyebabkan naiknya kadar glukosa darah (hiperglikemia) pada kondisi normal (ADA, 2012).

Kromium(Cr) merupakan salah satu mineral trivalent esensial yang dapat menghambat Insulin Degrading Enzyme (IDE) dan Ubiquitin-proteasome System (UPS) di hepar, serta menurunkan *clearance* dan degradasi protein yang terlibat pada jalur sinyal insulin (Evert *et al.*, 2013). Hal tersebut dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan memperbaiki metabolisme glukosa sehingga berperan pada pengaturan kadar glukosa (Wang *et al.*, 2014).

Cr(III) berfungsi sebagai *Glucose Tolerance Factor* (GTF) yang memperpanjang jalur *Protein Tyrosine Phosphatase* (PTP) sehingga akan meningkatkan penyerapan glukosa (Maret, 2019). *Protein Tyrosine Kinase* (PTK) dan *Protein Tyrosine Phosphatase* (PTP) bekerjasama dalam berbagai proses seluler dan metabolisme tubuh (Zhang, 2002), salah satunya berperan meningkatkan sinyal reseptor insulin (Onakpoya, 2013 dan Suksomboon, 2014).

Tirosin kinase adalah enzim yang dapat mentransfer gugus fosfat dari ATP ke residu tirosin protein spesifik di dalam sel. Sedangkan protein tirosin fosfatase adalah sekelompok enzim yang menghilangkan gugus fosfat dari residu tirosin terfosforilasi pada protein. Enzim-enzim ini adalah komponen pengatur utama dalam jalur transduksi sinyal dan kontrol siklus sel, memiliki peran sangat penting dalam kontrol pertumbuhan sel, proliferasi, diferensiasi, transformasi, dan plastisitas sinaptik (Dixon *et al.*, 1998 dan Paul *et al.*, 2003). Protein tirosin fosfatase yang digunakan dalam penelitian ini adalah PTP 1Z12 yang diambil dari Bank Data Protein.

Selain kromium terdapat logam transisi penting lain yaitu tembaga (Cu) yang diperlukan oleh berbagai molekul untuk mempertahankan struktur normal dan fungsi sel untuk hidup. Tembaga diperlukan tubuh untuk sintesis hemoglobin, metabolisme besi dan pemeliharaan pembuluh darah (Siva dan Kumar, 2013). Logam Cu dan basa schiff sebagai antidiabetes telah diuji dengan nilai penghambatan glukosidase sebesar 0,40% (4 $\mu$ g/mL) (Lakshmi *et al.*, 2016). Pemberian suplemen tembaga sulfat untuk penderita diabetes menunjukkan efek menguntungkan, ditandai dengan adanya perbaikan fungsi sel  $\beta$  yang mengurangi radikal bebas dan penurunan kadar glukosa (Tanaka *et al.*, 2009).

Ilmu komputasi yang terus berkembang secara pesat memberikan peluang untuk mengembangkan simulasi dan kalkulasi dalam merancang obat antidiabetes. *Software molecular docking* yang diatur dalam komputer menawarkan metode *in silico* sebagai komplemen metode *in vitro* dan *in vivo* yang lazim digunakan dalam proses penemuan obat (Istyastono, 2007).

Studi *molecular docking* antidiabetes telah banyak dilakukan baik menggunakan senyawa dari tumbuhan maupun sintesis, seperti penelitian Weni *et al.*,(2020) mengenai *molecular docking* dari senyawa aktif *columbin* dalam daun sirih yang memiliki afinitas yang tinggi terhadap enzim  $\alpha$ -glukosidase ditunjukkan dengan nilai  $\Delta G$  yang rendah yaitu -9 kcal/mol serta memiliki gugus OH dan CH<sub>3</sub> yang berperan dalam interaksi dengan sekitar



sisi aktif enzim  $\alpha$ -glukosidase. Juga penelitian Ambarwati *et. al.*(2017) mengenai interaksi *docking* antara *Protein Tyrosine Phosphatase* dengan senyawa kompleks Cr(III) Nikotinat yang menunjukkan hasil senyawa kompleks *trans*[Cr(O-nic)<sub>2</sub>(OH<sup>-</sup>)(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>] berinteraksi dengan asam amino Leu13, Gly14, Cys17, Arg18, Trp49 dan Asn50 dengan energi ikatan sebesar - 6.5 kcal/mol.

Pada penelitian ini digunakan asam amino asam aspartat yang akan dikomplekskan dengan logam Cr dan Cu sebagai mikronutrien antidiabetes dalam bentuk senyawa kompleks. Pada penelitian ini dipilih asam aspartat, karena asam aspartat merupakan salah satu *glucogenic amino acid*, yaitu satu dari tiga belas asam amino yang dapat berubah menjadi glukosa melalui proses glukoneogenesis (Brosnan, 2003 dan Young *et al.*, 2001).

Penelitian dengan metode komputasi kali ini bertujuan untuk melihat interaksi antara Cr(III)Aspartat dan Cu(II)Aspartat yang berikatan dengan sisi aktif enzim PTP dengan kode PDB 1Z12, kemudian mengamati ikatan yang terjadi, kestabilan struktur kompleks yang terbentuk, skor *docking* dari 30 konformasi senyawa kompleks, besar panjang ikatan yang terbentuk, nilai RMSD, posisi ligan, ligan berikatan dengan sisi aktif PTP apa saja, serta visualisasi 2D dan 3D dari senyawa kompleks dengan PTP 1Z12.

## 1.2. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mendapatkan jenis-jenis asam amino yang berperan dengan sisi aktif PTP yang berikatan dengan senyawa kompleks Cr(III)Aspartat dan Cu(II)Aspartat dengan *software* LigPot.
2. Mengetahui jenis dan nilai panjang ikatan yang terbentuk antara senyawa kompleks Cr(III)Aspartat dan Cu(II)Aspartat dengan PTP 1Z12 dengan *software* Pymol.

3. Mendapatkan *skor docking* dari senyawa kompleks Cr(III)Aspartat dan Cu(II)Aspartat dengan PTP 1Z12 dengan *software* Plants.
4. Mengetahui tingkat toksisitas senyawa Cr(III)Aspartat dan Cu(II)Aspartat sebagai kandidat obat antidiabetes dengan website Swissadme, Preadmet, dan Protox.

### **1.3. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan data-data numerik serta visual dari model interaksi antara senyawa kompleks Cr(III)Aspartat dan Cu(II)Aspartat dengan *Protein Tyrosine Phosphatase* (PTP) secara *molecular docking* yang akan digunakan untuk melihat aktifitas senyawa tersebut sebagai kandidat obat antidiabetes.

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) adalah suatu penyakit yang ditandai dengan penurunan sekresi dan resistensi insulin atau keduanya karena kelainan metabolik yang menyebabkan naiknya kadar glukosa darah (hiperglikemia) pada kondisi normal (ADA, 2012). Terdapat dua jenis prevalen dari penyakit ini, yang biasa dikenal dengan diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2. DM tipe 2 ini lebih umum, mencapai 90-95% dari populasi DM (Tripathi dan Srivasta, 2006). Pengobatan yang paling umum untuk DM 2 adalah dengan menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase. Enzim  $\alpha$ -glukosidase adalah enzim yang berperan dalam memecah karbohidrat menjadi glukosa sehingga dapat meningkatkan kadar glukosa darah. Oleh sebab itu, untuk mencegah naiknya gula darah dibutuhkan suatu inhibitor enzim  $\alpha$ -glukosidase. Inhibitor  $\alpha$ -glukosidase menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase yang menguraikan pati dalam usus halus sehingga menunda penyerapan glukosa hasil pemecahan karbohidrat di dalam usus halus sehingga dapat menurunkan kadar gula darah postprandial (Rais dkk, 2013). Inhibitor enzim  $\alpha$ -glukosidase standar yang telah diakui oleh WHO dan IDF adalah akarbose dan miglitol (Inzucchi *et al.*, 2015).

Diabetes mellitus merupakan suatu penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat sekresi insulin (Sudoyo dkk, 2006). Bila terjadi gangguan pada kerja insulin kadar glukosa darah cenderung naik. Gejala bagi

penderita diabetes mellitus yaitu banyak minum (polidipsi), banyak makan (poliphagia), banyak buang air kecil (poliuri) (Badawi, 2009).

Diabetes mellitus (DM) adalah kelompok gangguan yang secara klinis ditandai oleh konsentrasi glukosa darah yang tinggi secara abnormal.

Beberapa proses patogenik terlibat dalam perkembangan diabetes, seperti kerusakan autoimun sel- $\beta$  pankreas dari sekresi insulin yang tidak memadai atau berkurangnya respons jaringan terhadap insulin pada satu atau lebih titik di jalur kompleks dari tindakan hormon. Kekurangan insulin menyebabkan kelainan pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Gangguan metabolik ini menghasilkan komplikasi diabetes akut dan jangka panjang, yang bertanggung jawab atas kematian dan cacat dini (American Diabetes Association, 2004).

Di Indonesia ada dua jenis utama diabetes mellitus yang paling sering ditemui, yaitu diabetes mellitus tergantung insulin atau tipe 1 dan diabetes mellitus tidak tergantung insulin atau tipe 2. Kebanyakan penderita diabetes mellitus tipe 1 mendapatkan penyakit diabetes pada usia muda. Biasanya penderita diabetes mellitus yang termasuk dalam kelompok tipe 1 mendapatkan penyakitnya secara tiba-tiba. Produksi insulin oleh pankreas sangat sedikit dan tidak mencukupi sehingga tergantung pada pemberian insulin dari luar. Penyakit ini tidak dapat dikendalikan tanpa menggunakan insulin sehingga setiap penderita harus disuntik insulin (Corwin, 2000).

Diabetes tipe 1 dan tipe 2 berbeda dalam patogenesisnya. Diabetes mellitus tipe 1 disebabkan oleh penghancuran total sel  $\beta$  pankreas. Hal tersebut dapat terjadi karena di dalam sel  $\beta$  pankreas terdapat sel  $CD4^+$  T dan sel  $CD8^+$  T. Kedua sel tersebut sangat berperan dalam penghancuran sel  $\beta$  pankreas. Sel  $CD4^+$  T dapat menjadi reaktif dan menstimulasi sel  $CD8^+$  T untuk menyerang sel  $\beta$  pankreas, dengan demikian sel  $\beta$  pankreas menjadi rusak dan tidak dapat memproduksi insulin dalam jumlah yang normal (Wallberg *et al.*, 2013).



Diabetes tipe 2 terjadi karena resistensi insulin yaitu keadaan di mana insulin tidak dapat bekerja optimal pada sel-sel targetnya seperti sel otot, sel lemak dan sel hepar (Corwin *et al.*, 1988).

*Metallotherapy* adalah bidang pengobatan dengan suplemen logam yang banyak diminati dalam penelitian diabetes mellitus. Senyawa logam memiliki kemampuan antidiabetes dalam berbagai mekanisme. Mekanisme yang mungkin dari efek antidiabetik adalah aktivasi sinyal reseptor insulin (oleh kromium dan mangan), sifat antioksidan (oleh kobalt, mangan, tungstat, dan seng), penghambatan fosfatase (dengan vanadium), stimulasi glukosa, glikogen dan sintesis lipid dalam otot, adiposa dan jaringan hati dan penghambatan glukoneogenesis (oleh kromium dan kobalt) atau stimulasi aktivitas enzim glukoneogenik: *fosfoenol piruvat carboxykinase* dan *glukosa-6 fosfatase* (oleh mangan) (Wiernsperger dan Rapin, 2010 ; Sakurai *et al.*, 2010).

## 2.2. Logam Kromium

Kromium(Cr) merupakan salah satu mineral trivalent esensial yang dapat menghambat *Insulin Degrading Enzyme* (IDE) dan *Ubiquitin-proteasome System* (UPS) di hepar, serta menurunkan *clearance* dan degradasi protein yang terlibat pada jalur sinyal insulin (Evert *et al.*, 2013). Cr(III) adalah bentuk yang paling penting berada di lingkungan, karena bentuknya lebih stabil dibandingkan Cr(VI). Cr(III) hampir semuanya berbentuk kationik atau netral, cenderung membentuk senyawaan kompleks stabil dengan spesi organik ataupun anorganik yang bermuatan negatif (Yanto,2004).

Cr(III) merupakan *Glucose Tolerance Factor* (GTF), yang berfungsi mengaktifkan reseptor insulin sehingga meningkatkan aktivitas metabolisme glukosa menjadi energi. Aktivitas ini akan memberi kontribusi pada peningkatan efektivitas kerja insulin (Anderson,2000). GTF berinteraksi

dengan reseptor insulin dengan memperpanjang aktivitas kinase melalui stimulasi jalur tirosin kinase sehingga menyebabkan peningkatan penyerapan glukosa (Lukaski, 1999 dan Maret, 2019). *Protein Tyrosine Kinase* (PTK) dan *Protein Tyrosine Phosphatase* (PTP) bekerjasama dalam berbagai proses seluler dan metabolisme tubuh (Zhang, 2002).

Sintesis dan karakterisasi senyawa kompleks Cr(III) asam amino telah dipublikasikan oleh Budiasih *et al.* (2013). Pada penelitian sebelumnya telah disintesis kompleks dari Cr(III) dengan asam amino L-asam glutamat dengan metode refluks. Rendemen produk sebesar 87,50%. Struktur molekul dari kompleks yang dihasilkan adalah berbentuk oktahedral (Budiasih *et al.*, 2013).

### 2.3. Logam Tembaga

Tembaga (Cu) adalah logam transisi penting yang diperlukan oleh berbagai molekul untuk mempertahankan struktur normal dan fungsi sel. Tembaga diperlukan untuk sintesis hemoglobin, metabolisme besi dan pemeliharaan pembuluh darah (Siva dan Kumar, 2013).

Yasumatsu *et al.* (2007) melaporkan bahwa dengan injeksi tunggal intraperitoneal kompleks Tembaga (II)-Pikolinat [Cu (Pic)<sub>2</sub>] telah menunjukkan efek hipoglikemik yang lebih tinggi pada model hewan. Logam Cu dan basa schiff telah disintetis dan diuji sebagai antidiabetes dengan nilai penghambatan glukosidase sebesar 0,40% (4µg/mL) pada kompleks 1 (N-(salisilidena)-L-valin) (Lakshmi *et al.*, 2016).

Pengobatan dengan suplemen tembaga sulfat pada penderita diabetes menunjukkan efek menguntungkan dengan pelestarian fungsi sel β dengan mengurangi radikal bebas atau melalui penurunan kadar glukosa (Tanaka *et al.*, 2009).

## 2.4. Bioinformatika

Bioinformatika merupakan suatu bidang keilmuan yang berdasarkan metode perhitungan matematis, statistik, dan komputasi untuk menyelesaikan masalah-masalah biologi molekuler dengan menggunakan *sequence* DNA, asam amino, dan biomolekul lainnya dalam mempelajari interaksi pada tingkat molekuler (Fredj Tekaia, 2004). Data-data yang dihasilkan dari interaksi molekuler tersebut menjadi sumber utama dalam melakukan simulasi bioinformatika agar dapat diprediksikan interaksi-interaksi yang akan terjadi dalam kondisi yang berbeda (Elfaizi dan Aprijani, 2004). Penggunaan bioinformatika sangat luas dalam berbagai bidang, yaitu dalam bidang klinis (*clinical informatics*), bidang identifikasi agen penyakit baru, bidang diagnosa penyakit baru, dan bidang penemuan obat (*drug design*) (Prasetya, 2011).

Salah satu tujuan penggunaan bioinformatika adalah untuk menemukan obat baru (*drug design*) yang memiliki aktivitas lebih baik dibandingkan obat yang telah beredar sebelumnya. *Drug design* merupakan suatu proses perancangan senyawa baru yang dapat bertindak sebagai obat berdasarkan pengetahuan mengenai target-target biologis dan kemampuan untuk mensintesis senyawa baru tersebut. Proses *drug design* melibatkan molekul kecil yang dirancang sangat aktif dalam menghambat atau menghentikan jalur metabolisme molekul-molekul penyebab penyakit, karena dapat berinteraksi pada sasaran biomolekular dan membentuk suatu ikatan (Prasetya, 2011).

Bioinformatika merupakan suatu bidang antar disiplin, karena bioinformatika tidak bisa berdiri sendiri dan harus didukung oleh disiplin ilmu yang lain agar dapat saling menunjang sehingga dapat bermanfaat untuk kepentingan manusia. Disiplin ilmu yang terkait dengan bioinformatika diantaranya adalah *Biophysics*, *Computational Biology*, *Medical Informatics*, *Cheminformatics*, *Genomic*, *Mathematical Biology*, *Proteomics*, dan *Pharmacogenomics* (Elfaizi dan Aprijani, 2004).

## 2.5. Protein Data Bank (PDB)

*Protein Data Bank* (PDB) merupakan kumpulan data yang berisi koleksi struktur 3 dimensi protein, DNA dan molekul kompleks lainnya yang telah dipublikasikan dan ditentukan secara eksperimen dengan menggunakan *X-Ray crystallography* atau *NMR spectroscopy* (Baxevanis, et al., 2001). 9

Sumber utama untuk data struktur protein adalah PDB yang tersedia pada situs <http://www.pdb.org/>. Situs ini adalah arsip data struktural tunggal tingkat dunia yang dibuat oleh *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB) (Prasetya, 2011).

Jenis PTP yang digunakan pada penelitian ini adalah PTP dengan kode PDB 1Z12 yang diunduh dari website *Protein Data Bank* [www.rscb.org](http://www.rscb.org) dengan detail struktur dari *Protein Data Bank in Europe* di bawah ini :

Jumlah molekul : 157 asam amino

Berat teoritis : 17.95 Kda

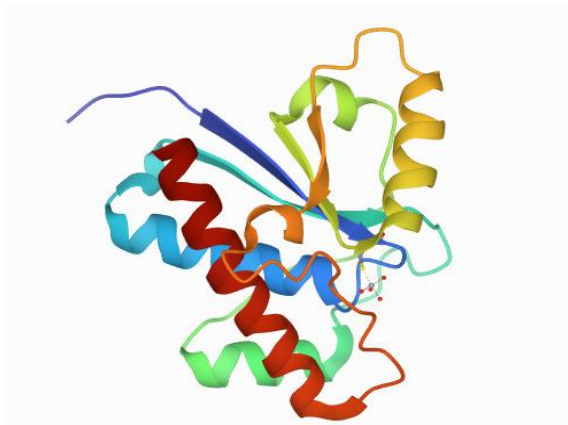
Sistem Ekspresi: *Escherichia coli*

Kode canonical : P11064

Nama Gen : ACP1

Inhibitor/*Native ligand* : Ion Vanadat VO<sub>4</sub>

Urutan Domain : *Low molecular weight phosphotyrosine protein phosphatase*



Gambar 1. PTP 1Z12 ([www.rcsb.org/structure/1Z12](http://www.rcsb.org/structure/1Z12))

## 2.6. *Molecular Modelling*

*Molecular modeling* merupakan suatu teknik untuk merancang dan menampilkan struktur dan sifat-sifat molekul tertentu dengan menggunakan teknik kimia komputasional dan visualisasi grafis. Teknik ini menggunakan visualisasi struktur secara otomatis, analisis tiga dimensi dari *database*, konstruksi struktur protein berdasarkan urutan-urutan yang homolog, dan *docking* terhadap ligan (Sanchez, 2004). Hal yang berperan penting dalam *molecular modeling* adalah penghitungan energi konformasi dan interaksi molekular. Energi ini dapat dihitung dengan menggunakan metode mekanika kuantum hingga fungsi empiris energi (Teodoro, *et al.*, 2001).

Terdapat tiga jenis aplikasi yang dapat digunakan dalam *molecular modeling*, yaitu: analisis struktur dan sifat, *homology modeling*, dan *molecular docking*. Tujuan dari penggunaan teknik ini adalah menyediakan struktur geometri tiga dimensi yang sesuai dengan parameter kondisi yang telah ditentukan (Bian, 2009).

*Molecular modeling* memiliki istilah *force fields* yang merupakan fungsi empiris energi potensial dari protein. *Force fields* ini diperoleh dengan mengembangkan model melalui kombinasi antara bentuk ikatan (jarak ikatan, sudut ikatan, sudut torsi, dan lain-lain) dan tanpa ikatan (van der Waals dan elektrostatik) (Teodoro, *et al.*, 2001).

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

*Molecular docking* merupakan suatu teknik yang digunakan untuk mempelajari interaksi yang terjadi dari suatu kompleks molekul antara biomolekul dengan molekul kecil atau ligan. Interaksi kompleks molekul tersebut berorientasi untuk mencapai suatu kestabilan. Tujuan dari *molecular docking* adalah pemodelan struktur dan prediksi aktivitas suatu senyawa dalam tingkat molekul dengan metode komputasi (Kitchen, 2004).

Metode *molecular docking* merupakan langkah awal dalam pengembangan obat berbasis struktur, yang memiliki kelebihan, yaitu sangat cepat, hemat biaya dan akurat. Pada penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Metode *molecular docking* merupakan metode utama komputasi dalam proses pencarian dan pengembangan obat (Rester, 2008). Prinsip *molecular docking* adalah dengan mengikatkan substrat atau ligan pada enzim sehingga membentuk konformasi molekul kompleks. Selain itu *docking* juga mempertimbangkan aspek kestabilan konformasi antara enzim dan ligan yang terbentuk tersebut (Sousa *et al.*, 2006).

Secara umum *docking* dapat dilakukan secara *rigid body docking* dan fleksibel *docking*. Metode fleksibel *docking* lebih baik dibandingkan dengan *rigid docking*, karena pada *docking* secara *rigid*, ligan mengalami rotasi dan translasi yang terbatas. *Docking* secara fleksibel merupakan metode yang umum dilakukan karena ikatan kompleks dan fleksibilitas konformasi antara ligan dan protein menjadi parameter utama dalam penilaian afinitas *docking* (Sousa *et al.*, 2006 dan Gilson *et al.*, 2007).

Akurasi hasil *docking* perlu dilakukan untuk mengukur ketepatan algoritma dari program untuk menentukan posisi dari konformasi antara enzim dan ligan. Parameter dari nilai akurasi tersebut adalah *Root Mean Deviation Square* (RMSD) (Hevener *et al.*, 2009). RMSD ditentukan dengan

membandingkan antara posisi atom-atom ligan secara ekperimental dan posisi berdasarkan pada prediksi algoritma. Fleksibilitas dari ligan tersebut dapat mempengaruhi ketepatan posisi kompleks yang terbentuk (Sousa *et al.*, 2006). Hasil *Docking* yang baik jika memiliki nilai RMSD kurang dari 2 Å (Purnomo, 2013 dan Santoyo *et al.*, 2013).

Terdapat dua aspek penting dalam *molecular docking*, yaitu fungsi *scoring* dan penggunaan algoritma. Algoritma *docking* berfungsi untuk mengidentifikasi energi yang dihasilkan dari konformasi molekular dan kemudian mencari konformasi yang memiliki energi bebas paling rendah dalam sistem. (Krane dan Raymer, 2003).

## 2.8. Ligan

Ligan adalah basa-basa lewis yang mengandung sedikitnya sepasang elektron untuk didonorkan ke atom pusat. Ligan juga disebut agen pengompleks, dalam suatu ligan terdapat atom yang terikat langsung dengan atom logam disebut atom donor.

Suatu senyawa koordinasi juga disebut kompleks koordinasi mengandung logam atom pusat atau ion yang dikelilingi oleh sejumlah ion-ion bermuatan berlawanan atau molekul netral yang dikenal sebagai ligan. Kompleks dapat non-ionik atau kationik atau anionik tergantung muatan yang dibawa ion logam pusat dan ligan yang berkordinasi (Suyanti, 2008).

Dalam biokimia, ligan didefinisikan sebagai molekul atau atom yang berikatan secara ireversibel dengan molekul protein penerima, atau dikenal sebagai reseptor. Ketika ligan berikatan dengan reseptornya masing-masing, bentuk dan aktivitas ligan diubah untuk berbagai jenis respons seluler yang berbeda. Respon seluler tersebut sangat penting untuk proliferasi, migrasi, kelangsungan hidup, dan diferensiasi sel dalam organisme multiseluler (Cuffari, 2022).



Ligan dalam lingkup biokimia adalah molekul pemicu sinyal yang terikat ke sebuah daerah ikatan pada protein target. Ikatan ini terjadi karena adanya gaya antarmolekul seperti ikatan hidrogen, ikatan ion, dan gaya van der Waals. Reseptor yang diaktifkan ligan menyampaikan sinyal ke dalam sel dengan mengaktifkan jalur pensinyalan yang memengaruhi organ sitosol atau dengan mentranslokasi langsung ke nukleus untuk mengatur transkripsi (Heldin, 2016).

## III. METODE PENELITIAN

### 3.1. Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juli 2022 sampai dengan Februari 2023, bertempat di laboratorium kimia anorganik FMIPA Universitas Lampung.

### 3.2. Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah laptop *Acer Aspire E1-432 Processor Intel(R) 2955 (1.4 GHz, 2MB L3 cache)* yang dilengkapi dengan *software* PyMOL, Yasara dan LigPot.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur 3 dimensi dari protein target 1Z12 yang diambil dari Protein Data Bank ([www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb)) dan struktur 3 dimensi dari ligan senyawa kompleks Cr(III) Aspartat dan Cu(II) Aspartat.

### 3.3. Prosedur Penelitian

#### 3.3.1 Preparasi *Protein Tyrosine Phosphatase (PTP) 1Z12*

Adapun tujuan dari prosedur ini adalah untuk mendapatkan file protein.mol2 dari PTP 1Z12. Struktur PTP diunduh dari basis data (<http://www.rcsb.org/pdb/>) dengan ID 1Z12. Struktur protein dipisahkan dari

molekul air dan residu menggunakan *software* Yasara, kemudian file disimpan dengan namaprotein.mol2. Adapun langkah-langkah pada tahap ini adalah sebagai berikut:

#### 3.3.1.1. Pembuatan Folder Kerja

Untuk membuat folder kerja langkahnya adalah membuat folder baru di Data (D:) > rename: VALIDASI 1Z12. Kemudian, ke dalam folder kerja tersebut dimasukkan *software* dan file yang diperlukan, yaitu cmd.exe, plants.exe, mingwm10.dll, 1Z12.pdb dan pc\_4pyp.txt.

#### 3.3.1.2. Preparasi Protein

1. Preparasi dilakukan menggunakan *software* YASARA. Dibuka YASARA, dipanggil file 1Z12.pdb (File > Load > PDB File); dipilih file 1Z12.pdb yang terletak di folder kerja, lalu klik "OK". Masuk ke dalam langkah preparasi protein 1Z12.pdb. Dihapus molekul air (Edit > Delete > Waters).

2. Protein Data Bank tidak memiliki hidrogen karena resolusi struktur kristal tidak mampu memprediksi keberadaan hidrogen sehingga perlu ditambahkan hidrogen (Edit > Add > Hydrogen to: All). Kemudian file disimpan sebagai YASARA Object (File > Save As > YASARA Object), disimpan sebagai 1z12.yob.

3. Penghapusan ligan, sebab dalam preparasi protein hanya dibutuhkan protein target saja dengan pocket untuk didocking, (Edit > delete > Residue): pilih Name: VO<sub>4</sub> 158, Belongs to or has: All, klik "OK".

Simpan sebagai protein.mol2 (File> Save As > Other File Format); pilih Object: 1z12, Format: mol2 - Sybyl Mol2).

### 3.3.2. Preparasi Ligan

Adapun tujuan dari prosedur ini adalah untuk mendapatkan file ligancrIIIaspartat\_2D.mrv dan ligancuIIaspartat2D.mrv. Struktur 2 dimensi senyawa ligan sampel Cr(III) Aspartat dan Cu(II) Aspartat dibuat dengan *software* MarvinSketch lalu dilakukan optimasi kemudian file ligan disimpan dalam format ligancrIIIaspartat\_2D.mrv dan ligancuIIaspartat2D.mrv. Adapun langkah-langkah pada tahap ini adalah sebagai berikut:

1. Setelah selesai melakukan preparasi protein, maka bersihkan layar kerja YASARA (File > New > Yes). Kemudian panggil file 1z12.yob (File > Load > YASARA Object); pilih file 1z12.yob yang terletak di folder kerja.

Pada preparasi ligan langkah yang dilakukan adalah menghapus protein target, sehingga hanya menyisakan *native ligand* saja (Edit > Delete > Residue); pilih Name: VO4 158, Belongs to or has: All, beri tanda centang pada Negate Name, lalu klik "OK".

Simpan sebagai ref\_ligand.mol2 (File> Save As > Other File Format); pilih Object: 1z12, Format: mol2\_sybyl.mol2).

2. Kemudian buka *software* MarvinSketch, panggil file ref\_ligand.mol2 (File > Open): pilih file ref\_ligand.mol2 yang terletak di folder kerja, klik "open". Ubah tampilan dari 3D ke 2D (Structure > Clean 2D > Clean in 2D).

Selanjutnya dilakukan optimasi protonation dengan metode Major Microspecies untuk mendapatkan struktur yang disesuaikan dengan pH darah (Tools > Protonation > Major microspecies), at pH "7.4", klik "OK", lalu akan muncul keterangan licence; klik "OK".

3. Struktur hasil optimasi di atas, kemudian disimpan sebagai ligand\_2D.mrv (klik kanan pada gambar struktur > Save As); simpan di folder kerja. Setelah selesai menyimpan, bersihkan layar kerja MarvinSketch (File > New > Clear Desk). Lalu panggil file ligand\_2D.mrv sebelumnya (File > Open); pilih file ligand\_2D.mrv yang terletak di folder kerja, klik "Open".

4. Langkah berikutnya menentukan konformasi yang paling sesuai dan cocok dengan reseptor Mpro atau protein target, penentuan konformasi ini dengan menggunakan metode conformers (tools > conformation > Conformers); pilih pengaturan seperti gambar di bawah ini, lalu klik "OK".

Akan muncul keterangan licence; klik "OK". Didapatkan hasil berupa 30 konformasi ligan terstabil dengan energi yang berbeda-beda. Hasil konformasi ini, kemudian disimpan sebagai ligand.mol2 (File > Save As); letakkan di folder kerja, File Name : ligand.mol2, Files of Type: Tripos mol2 ("mol2).

### **3.3.3. *Molecular Docking* dengan Berbagai Konformer**

Adapun tujuan dari prosedur ini adalah untuk mendapatkan skor *docking* dari 30 konformer ligan Cu(III)-Aspartat dan 30 konformer ligan Cu(II)-Aspartat. Berikut adalah langkah-langkah *molecular docking*:

1. Untuk melakukan *docking*, diawali dengan membuka cmd.exe yang terdapat pada folder kerja. Lalu ketik "plants --mode bind ref\_ligand mol2 5 protein.mol2", tekan "enter".
2. Lalu buka file pc\_4pyp.txt dalam file tersebut terdapat bagian #binding site definition dengan sebuah koordinat bindingsite dibawahnya, ganti koordinat tersebut dengan koordinat yang telah disalin sebelumnya, yaitu koordinat sisi pengikatan untuk PDB 1z12 simpan sebagai pc\_1z12.txt (File > Save As); letakkan di folder kerja.
3. Langkah berikutnya, kembali ke cmd.exe, ketik "plants --mode screen pc\_1z12.txt", lalu tekan "enter".

Setelah proses selesai, data telah didapatkan, selanjutnya untuk mempermudah analisa, data ini akan dipersingkat atau dengan kata lain menyimpulkan data dengan cara ketik "cd results", lalu tekan "enter".

Kemudian ketik "more bestranking.csv", tekan "enter"

Data yang tampil adalah kesimpulan docking 30 konformasi ligan, data ini juga dapat dilihat melalui microsoft excel (buka file results yang ada di folder kerja, lalu buka file bestranking.csv).

### 3.3.4. Perhitungan RMSD

Adapun tujuan dari prosedur ini adalah untuk mendapatkan nilai RMSD dari ligan terbaik dari hasil *docking* 30 konformer Cu(III)-Aspartat dan Cu(II)-Aspartat. Berikut adalah langkah-langkah menghitung RMSD:

1. Perhitungan nilai RMSD dilakukan menggunakan *software* YASARA. Langkah yang dilakukan adalah, panggil file konformasi 3 (File > Load > Other File Format); pilih Format : Mol2 - Sybyl Mol2, cari file “\_entry\_00003\_conf\_01” yang terdapat di folder kerja, klik "OK". Kemudian panggil juga file ref\_ligand.mol2 (File > Load > Other File Format): pilih Format : Mol2 - Sybyl Mol2, cari file "ref\_ligand.mol2" yang terdapat di folder kerja, klik "OK".
2. Ubah model atau style molekul agar lebih mudah diamati (View > Style Scene > Stick). Sebelum perhitungan nilai RMSD kembalikan ke keadaan awal seperti file PDB, hapus hidrogen yang ada (Edit > Delete > Hydrogens). Untuk mempermudah dalam membedakan 2 ligan tersebut, ubah warnanya (View > Color > Molecule); pilih Sequence: A (yang pertama) atau A (yang kedua), Name: A (yang pertama) atau A (yang kedua), Belongs to or has : All, klik "OK", lalu pilih warna, klik "Apply Unique Color".
3. Berikutnya lakukan perhitungan RMSD (Analyze > RMSD Of > Molecule): pilih Sequence: A (yang pertama) Name : A, Belongs to or has : All, klik "OK", lalu pilih kembali Sequence: A (yang kedua) Name : A, Belongs to or has : All, klik "OK". Akan terlihat berapa nilai RMSD dari IZ12.pdb.

### 3.3.5. Visualisasi 2 Dimensi dan 3 Dimensi

Adapun tujuan dari prosedur ini adalah untuk mendapatkan struktur 2 dimensi dan 3 dimensi dari Cu(III)-Aspartat dan Cu(II)-Aspartat dengan PTP 1Z12. Berikut adalah langkah-langkah visualisasi:

#### 3.3.5.1. Visualisasi 2 Dimensi

Visualisasi 2 Dimensi dilakukan menggunakan *software* Ligpot+. Langkah yang dilakukan adalah dibuka software ligpot+ kemudian dipanggil file PDB yang akan divisualisasikan melalui tab Browse : Find PDB file.

#### 3.3.5.2. Visualisasi 3 Dimensi

Visualisasi 3 Dimensi dilakukan menggunakan *software* Pymol. Hasil visualisasi LigPlus sebelumnya yang telah disimpan digunakan pada aplikasi PyMol, untuk menampilkan hasil visualisasi 2D dalam bentuk 3D.

#### 3.3.5.3. Penentuan Panjang Ikatan

Penentuan Panjang Ikatan menggunakan aplikasi Pymol dengan langkah: File-Open pilih file yang ingin diketahui panjang ikatannya – klik gambar ruler (measurements) kemudian arahkan cursor ke atom yang ingin diketahui panjangnya dengan menyeret atom ke atom lain.

*Docking* dilakukan terhadap 30 konformer ligan dan dilihat manakah yang memiliki skor *docking* terbaik. Hasil dari *molecular docking* berupa skor docking, energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ), dan jenis ikatan yang terbentuk. Energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) menunjukkan kekuatan ikatan antara ligan dengan protein dalam satuan kkal/mol. Semakin rendah nilai energi ikatan maka semakin kuat dan stabil ikatan yang terbentuk. Analisis jenis ikatan melalui penggambaran 2 dimensi dan 3 dimensi yang dilakukan dengan *software* LigPlus, Yasara, dan PyMol. Jenis ikatan yang terbentuk menunjukkan interaksi yang terjadi antara ligan dengan sisi aktif protein. Gambar 2 dimensi Ligplot akan menunjukkan ikatan apa yang terjadi apakah ada ikatan



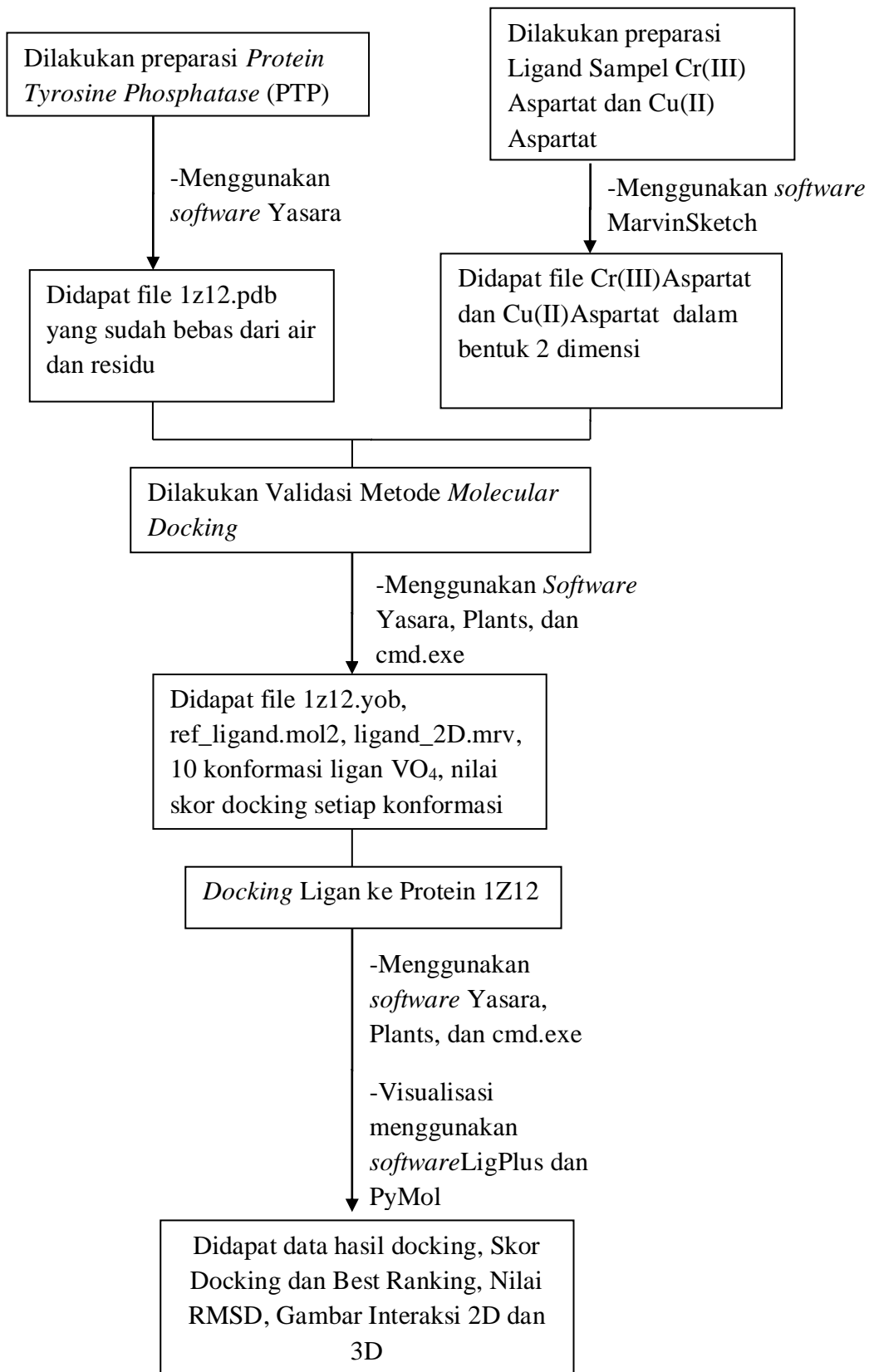
hidrogen atau ikatan lainnya, asam amino apa saja yang berinteraksi dengan ligan, sedangkan penggambaran 3 dimensi akan didapat menggunakan *software* PyMol. Waktu yang dibutuhkan untuk melakukan proses *docking* dan analisis data visual adalah 6 bulan.

### 3.3.6. Prediksi Toksisitas

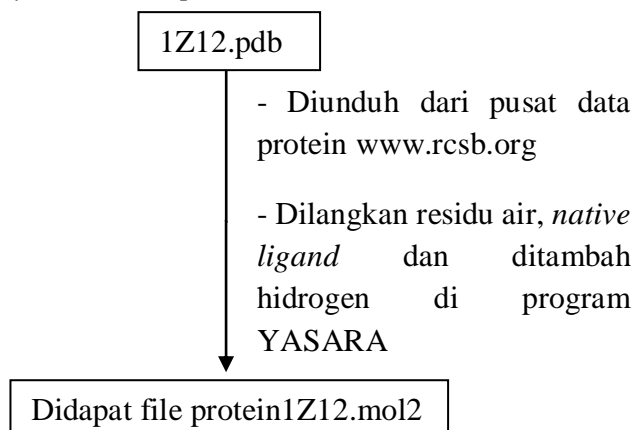
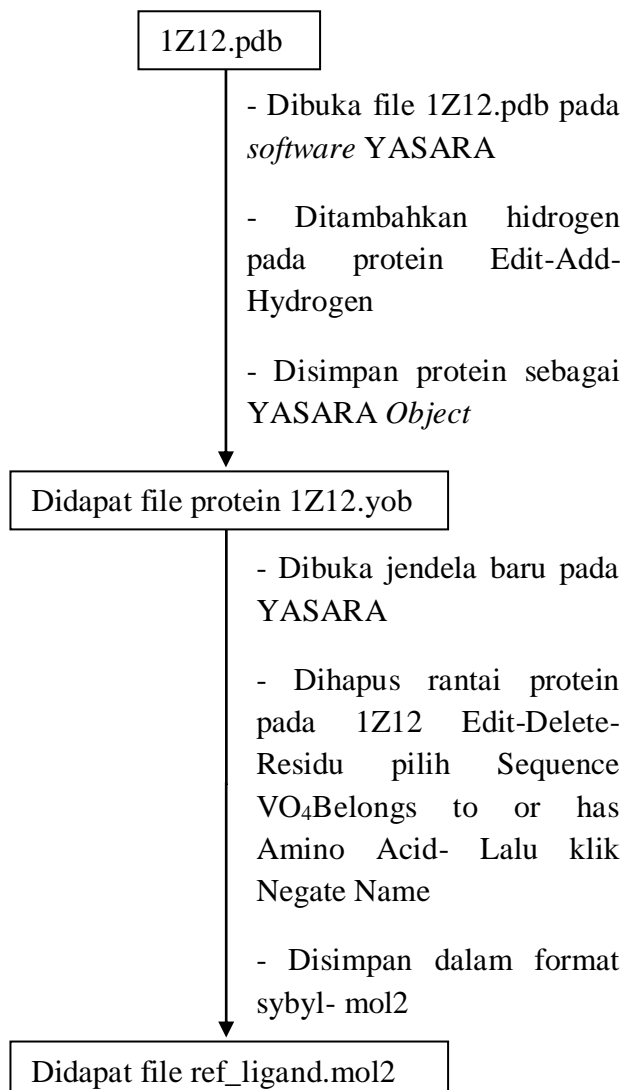
Toksisitas suatu ligan dapat diprediksi menggunakan website Swissadme, Preadmet dan Protox. Cara menggunakan website Protox adalah ketik alamat website Protox `tox-new.charite.de/protox_II`> pilih `tox prediction`> masukkan nama senyawa yang ingin kita ketahui atau bisa menyalin kode smile dari `pubchem`> `search`> pilih toksisitas yang ingin kita ketahui> `run`. Cara menggunakan website Swissadme adalah buat struktur 2 dimensi senyawa yang ingin dianalisis pada kotak input struktur atau masukkan kode SMILES pada kotak input> klik `Run`. Cara menggunakan website Preadmet adalah membuka alamat `preadmet.webservice.bmdrc.org`> klik `ADME Prediction`> gambar struktur 2 dimensi senyawa yang akan dianalisis pada kotak input senyawa> klik `Submit`. Pada tahap ini kita dapat menganalisis apakah ligan kita dapat menjadi kandidat obat.

## 3.4. Diagram Alir Penelitian

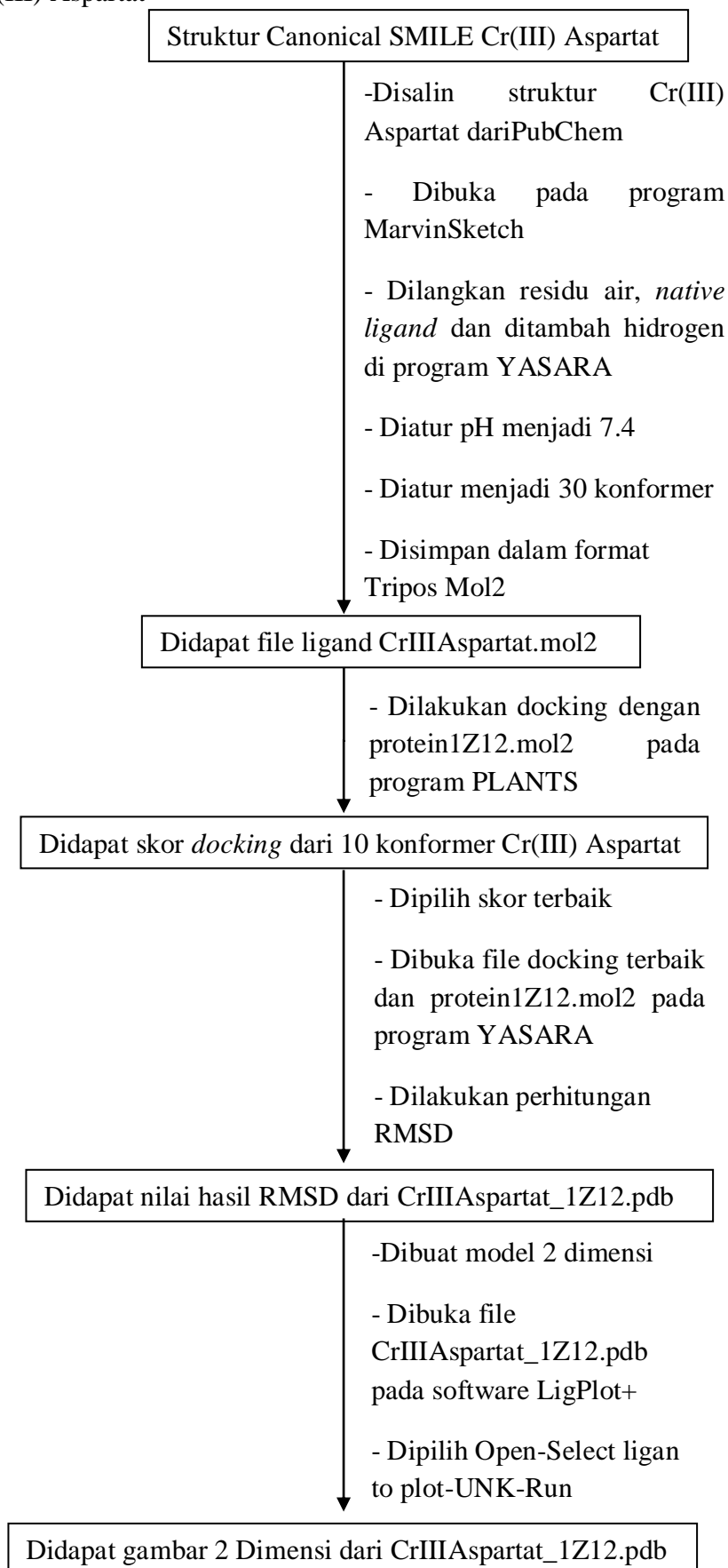
Adapun seluruh proses yang dilakukan dalam prosedur di atas dirangkum dalam diagram alir seperti pada Gambar 2.



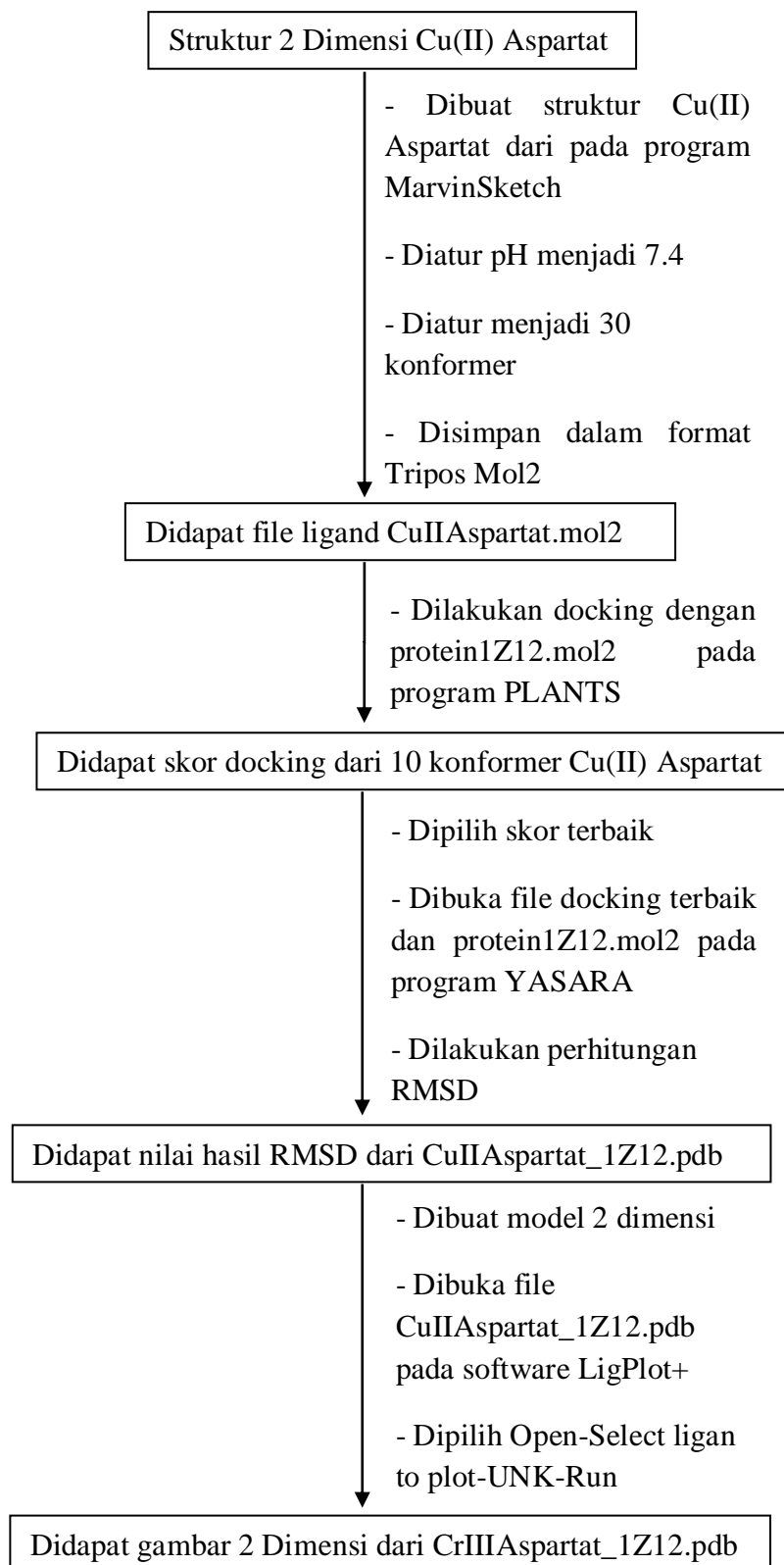
Gambar 2. Diagram Alir Penelitian

1. Preparasi *Protein Tyrosine Phosphatase* (PTP) 1Z122. *Native ligand* 1Z12

## 3. Cr(III) Aspartat



## 4. Cu(II) Aspartat



## V. SIMPULAN DAN SARAN

### A. Simpulan

Hal yang dapat disimpulkan dari hasil penelitian ini yaitu :

1. Asam amino pada sisi aktif PTP IZ12 yang berikatan dengan Cr(III)-Aspartat yaitu : Cys12, Arg18, Asp129, Leu13, Gly14, Cys17, Asp92, Tyr131, Ile16. Asam amino yang berikatan dengan Cu(II)-Aspartat yaitu: Cys17, Cys12, Ile16, Arg18, Gly14, Leu 13, Asn15, Asp129, Tyr131.
2. Ikatan yang terbentuk antara Cr(III)Aspartat dan Cu(II)Aspartat dengan IZ12 adalah ikatan hidrogen, *external bond*, dan interaksi hidrofobik. Struktur kompleks yang terbentuk cukup stabil di mana panjang ikatan yang terjadi berada di bawah 5 Å berkisar antara 2.47 Å sampai 3.32 Å.
3. *Native ligand* memiliki skor docking -45.3166, kemudian ligan Cr(III)-Aspartat memiliki skor docking -33.9434 dan ligan Cu(II)-Aspartat memiliki skor docking ternegatif -53.4976 sehingga dapat disimpulkan Cu(III)Aspartat lebih potensial sebagai antidiabetes secara uji *in silico* dibandingkan Cr(III)Aspartat.
4. Uji pada Swissadme menunjukkan Cr(III)-Aspartat dan Cu(II)-Aspartat memenuhi empat dari lima kriteria *Lipinski Rule of Five*. Uji pada Preadmet menunjukkan Cu(II)-Aspartat memiliki nilai absorpsi 87.442% dan Cr(III)-Aspartat 38.573%. Uji toksisitas dengan Prottox pada kedua senyawa memberikan reaksi *inactive* terhadap uji *hepatotoxicity*, *carcinogenicity*, *immunotoxicity*, *mutagenicity*, dan *cytotoxicity* sehingga dinyatakan Cr(III)-Aspartat dan Cu(II)-Aspartat aman digunakan sebagai kandidat obat antidiabetes.

**B. Saran**

Hal yang disarankan dari hasil penelitian ini adalah perlu dilakukan analisis lebih lanjut dengan *software* lain untuk mengkomparasi hasil *molecular docking*.



## DAFTAR PUSTAKA

- [ADA] American Diabetes Association. 2012. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35:564-71.
- Alonso H, Bliznyuk AA, Gready JE. 2006. Combining Docking and Molecular Dynamic Simulations in Drug Design. *Med. Res. Rev*, 26(5): 531-568.
- Ambarwati, Yuli, Martoprawiro, M., A., Mulyani, I., Ismunandar, and Onggo, D. 2017. Docking Interaction of Protein Tyrosine Phosphatase and Complex Chromium(III) Nicotinate Compounds. *Jurnal Kimia Valensi*. 3(2):89-94.
- American Diabetes Association. 2004. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 27:5-10.
- Anderson, R. A. 2000. Chromium and the Prevention and Control of Diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 26:22-27.
- Anonim. 2018. *Asam Aspartat*. <http://www.aminoacidsguide.com/Asp.html> Diakses pada 23 November 2018.
- Badawi, H. 2009. *Melawan dan Mencegah Diabetes*. Yogyakarta : Araska.
- Baxevanis, Oullette. (2001). *Bioinformatics : A Practical Guide to The Analysis of Genes and Protein*, 2nd edition. Wiley Interscience.
- Bian, W.R.W. (2009). Karya Sarjana Utama Kimia: *Studi Pendahuluan Perancangan Inhibitor Peptida Potensial bagi Enzim RNA-dependent RNA-polymerase pada Virus Dengue secara In Silico*. Depok: Dept. Kimia FMIPA UI.
- Bohnert T., and Gan L.S. 2013 Plasma Protein Binding : From Discovery to Development. *Journal Pharmacy Science*. Vol. 102. No.9.
- Budiasih, K. S., Anwar, C., Santosa, S. J., Ismail, H and Sari, I. P. 2013.

Antihyperglycemic Activity of Some Chromium-Amino Acid Complex in Nicotinamide-Streptozotocin Induced Diabetic Wistar Rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 5(9):34-39.

Budiasih, K. S., Anwar, C., Santosa, S. J. and Ismail, H. 2013. Synthesis and Characterization of Chromium (III) Complexes with L-Glutamic Acid, Glycine and L-Cysteine. *World Academy of Science Engineering & Technology*. 78:1095-1909.

Brosnan J (1 June 2003). Interorgan amino acid transport and its regulation. *J Nutr*. 133 (6 Suppl 1): 2068S–2072S.

Corwin, A. 2000. *Terapi dan Ramuan Tradisional Untuk Hipertensi*. Jakarta : Agro Medika Pustaka.

Corwin, H. L., Schwartz, M. M., and Lewis, E. J. 1988. The Importance of Sample Size in The Interpretation of The Renal Biopsy. *American Journal Of Nephrology*. 8(2):85-89.

Cotton, F. A. dan Wilkinson, G. 1988. *Advanced Inorganic Chemistry Edisi ke lima*. John Willey and Sons Inc. New York.

Departemen Kesehatan RI. 2007. Pedoman Teknis Penemuan dan Tatalaksana Penyakit Diabetes Mellitus. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.

Dixon JE, Denu JM (1998). Protein Tyrosine Phosphatases: Mechanisms of Catalysis and Regulation. *Curr Opin Chem Biol*. 2 (5): 633–41.

Elfaizi dan Aprijani, (2004). *Bioinformatika : Perkembangan, Disiplin Ilmu dan Penerapannya di Indonesia*. Agustus 12, 2011. <http://www.scribd.com/doc/60229429/Bioinformatika>.

Evert, A. B., Boucher, J. L., Cypress, M., Dunbar, S. A., Franz, M. J., Mayer-Davis, E.J., Yancy, W. S. (2013). Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 36(11), 3821–3842.

Gilson, M.K., Zhou, H. X. 2007. Calculation of Protein-ligand Binding Affinities. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*. 36:21-42.

Hardono, B.Y., 2013. Analisis Molecular Docking Energi Ikatan Turunan Diketoperazin (DKP) Sebagai Inhibitor Histon Deasetilasi (HDACi).

- Heldin, C., Lu, B., Evans, R., & Gutkind, J. S. (2016). Signals and Receptors. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 8(4).
- Hevener, K., Zhao, W., Ball, D., Babaoglu, K., Qi, J.J., White, S., Lee, R. 2009. Validation of Molecular Docking Programs for Virtual Screening Against Dihydropteroate Synthase. *J of Chemical Information and Modeling*. 46(2):444-460.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes : a Patient Centered Approach: Update to a Position Statement of The American Diabetes Association and The European Association for The Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(1):140-149.
- Kitchen, Douglas B, *et al.* (2004). Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications. *Nat. Rev. Drug Discovery*, 3: 935-949.
- Lakshmi, S. S., Geetha, K., Gayathri, M., and Shanmugam, G. 2016. Synthesis, crystal structures, spectroscopic characterization and in vitro antidiabetic studies of new Schiff base Copper(II) complexes. *Journal of Chemical Sciences*. 128(7):1095–1102.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*; 46:3–26.
- Lukaski, Henry C. 1999. Chromium sebagai suplemen. *Tinjauan Tahunan Nutrisi* . 19 (1): 279–302.
- Maret, Wolfgang. 2019. Chapter 9. Chromium Supplementation in Human Health, Metabolic Syndrome, and Diabetes. *Essential Metals in Medicine: Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic*. Berlin: de Gruyter GmbH. hal. 231–25.
- Morris, G.M., Goodsell, D.S., Halliday, R.S., Huey, R., Hart, W.E., Belew, R.K., *et al.* 1998. Automated Docking Using Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function. *Journal of Computational Chemistry*. (1639-1662).
- Nerkar, A. G., Kudale, S. A., Joshi, P.P., Chikhale, H.U. 2012. In Silico Screening, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel Quinazolinones as NMDA Receptor Inhibitors for Anticonvulsant Activity.

*International Journal of Pharmacy and Pharmaceutival Sciences*. Vol.4. No.3.

Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E. 2013. Suplementasi kromium pada kelebihan berat badan dan obesitas: tinjauan sistematis dan meta-analisis uji klinis acak. *Obes Rev* . 14 (6): 496–50.

Paul S, Lombroso PJ (2003). Receptor and nonreceptor protein tyrosine phosphatases in the nervous system. *Cell. Mol. Life Sci*. 60 (11): 2465–82.

Protein Data Bank in Europe. *PDBe 1Z12*. <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/entry/pdb/1Z12>. Diakses pada tanggal 31 Desember 2021 pukul 02:02 WIB.

Prasetya, Tirtana. (2011). *Simulasi Dinamika Molekul kompleks Histone Deacetylase (HDAC) Kelas II Homo Sapiens dengan Suberoylanilide Hydroxamic Acid (SAHA) dan Turunannya Sebagai Inhibitor Kanker Serviks*. Depok : Departemen Kimia FMIPAUI.

Purnomo, H. 2013. *Kimia Komputasi: Molecular Docking Plants Penambatan Molekul Plants [protein-ligand-ant- system] (“ilmu semut”)*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta. 62-63.

Rais, I.R., A.G. Samudra, S. Widyarini dan A.E. Nugroho. Penentuan Aktivitas Isolat Andrografolid Terhadap  $\alpha$ -Amilase dan  $\alpha$ -Glukosidase Menggunakan Metode Apostolid dan Mayur. *Jurnal Tradisional Medis*. 2013;18(3):162-166.

RSCB PDB 1Z12. 3D Structure. [www.rcsb.org/structure/1Z12](http://www.rcsb.org/structure/1Z12). Diakses pada tanggal 31 Desember 2021 pukul 02:05 WIB.

Sakurai, H., Katoh, A., Kiss T., Jakusch T. and Hattori, M. 2010. Metalloallixinate Complexes with Anti-diabetic and Anti-metabolic Syndrome Activities. *Metallomics*. 2:670–682.

Santoso, B., Hanwar, D., Suhendi, A., 2015. Predikasi 3D Molekular Aktivitas Turunan Senyawa Polihidroksi, Zerumbon terhadap Glikogen Sintase Kinase-3 Beta (GSK-3) Menggunakan DOCK6. 2nd Univ. Res. Colloquium 2015 1–7.

Santoyo, A.H., Barajas, A.Y.T., Altuzar, V., *et al.* 2013. Protein-Protein and Protein-Ligand Docking. *In Tech*. 64- 81.

- Sari, Wulan, I., Junaidin, dan Pratiwi, D. 2020. Studi Molecular Docking Senyawa Flavanoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphonstamineus* B.) pada Reseptor  $\alpha$ -Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*. Vol. VII No.2
- Siva, L. and Kumar. V. S. 2013. Role of Iron and Copper in Diabetics. *Bulletin of Pharmaceutical and Medical Sciences*. 1(3):210-221.
- Sousa, S.F, Fernandes, P.A., Ramos, M.J. 2006. Protein-Ligand Docking: Current Status and Future Challenges. *Proteins*. 65(1):15-26.
- Sudoyo, A., dkk. 2006. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Edisi 5*. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Suksomboon, N., Poolsup, N., & Yuwanakorn, A. 2014. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 39(3), 292–306
- Suyanti, R.D. 2008. *Kimia Koordinasi*. Graha Ilmu. Yogyakarta.
- Tanaka, A., Kaneto, H., Miyatsuka, T., Yamamoto, K., Yoshiuchi, K., Yamasaki, Y., Shimomura, I., Matsuoka, T. A. and Matsuhisa, M. 2009. Role of Copper Ion in the Pathogenesis of Type II Diabetes. *Endocrine Journal*. 56(5):699-706.
- Tripathi, B.K. & Srivastava, A.K. Diabetes Mellitus: Complications and Therapeutics. *Med Sci Monit*. 2006;12 (7):131-138.
- Voet, G., Judith, W. and Pratt, C. 2016. *Fundamentals of Biochemistry: Life at The Molecular Level*. John Wiley & Sons. New York.
- Wallberg, Maja and Anne Cooke. 2013. *Immune Mechanisms In Type 1 Diabetes*. UK : Department of Pathology, University of Cambridge.
- Wang, Z. Q., Yu, Y., Zhang, X. H., & Komorowski, J. 2014. Chromium Insulin Reduces Insulin Clearance and Enhances Insulin Signaling by uppressing Hepatic Insulin-Degrading Enzyme and Proteasome Protein Expression in KKAY Mice. *Frontiers in Endocrinology*. 5.
- Wardani, Firmansyah. 2012. *Studi Derivat Ribavirin dan GTP Sebagai Inhibitor Untuk NS5 Metiltransferase Virus Dengue* (Skripsi). FMIPA, UI. Jakarta.
- Weni, M., Safithri, M., and Seno, Djarot S.H. 2020. Molecular Docking of Active

Compounds *Piper crocatum* on The Alpha- Glucosidase Enzyme as Antidiabetic. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 7 (20).64-72.

Wiernsperger, N. and Rapin, J. R. 2010 Trace Elements in Glucometabolic Disorders: an Update. *Diabetology & Metabolic Syndrom*.2:70.

Yanto, D. H. Y. 2004. *Validasi Metode Analisis Krom Heksavalen dan Krom Total Secara Spektrofotometri serta Aplikasinya pada Air Sungai Cisadane di Bogor dan Tangerang* (Skripsi). FMIPA, IPB. Bogor.

Yasumatsu, N., Yoshikawa, Y., Adachi, Y. and Sakurai, H. 2007. Antidiabetic Copper (II)picolinate: Impact of the First Transition Metal in the Metallopicolinate Complexes. *Bioorganic & Medical Chemistry*.15(14):4917-4922.

Young V, Ajami A (1 September 2001). Glutamine: the emperor or his clothes?. *J Nutr*. 131 (9 Suppl): 2449S–59S, discussion 2486S–7S.

Zhang, Zhong-Yin. 2002. Protein Tyrosine Phosphatases: Structure and Function, Substrate Specificity, and Inhibitor Development. *Annual Reviews*. 42:209–34.