

**PEMODELAN QUANTITATIVE STRUCTURE AND ACTIVITY  
RELATIONSHIP (QSAR) SEBAGAI UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES  
SENYAWA KOMPLEKS Fe(II), Zn(II), Mn(II), dan Mg(II) DENGAN  
ASAM AMINO SISTEIN SECARA *IN SILICO* PADA PROTEIN 5KQG**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**ANISA CIKAL AMARTA  
2017011034**



**JURUSAN KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
2024**

## ABSTRAK

### PEMODELAN *QUANTITATIVE STRUCTURE AND ACTIVITY RELATIONSHIP* (QSAR) SEBAGAI UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS Fe(II), Zn(II), Mn(II), dan Mg(II) DENGAN ASAM AMINO SISTEIN SECARA *IN SILICO* PADA PROTEIN 5KQG

Oleh

ANISA CIKAL AMARTA

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit endokrin utama dan masalah kesehatan yang terjadi karena peningkatan kadar glukosa dalam tubuh. Pengobatan berbasis logam kompleks telah banyak dikembangkan dan dapat digunakan sebagai kandidat antidiabetes. Penelitian ini dilakukan dengan menambatkan molekul senyawa  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Zn}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Mn}(\text{cys})_2]$ , dan  $[\text{Mg}(\text{cys})_2]$  melalui studi *molecular docking* untuk mengetahui energi Gibbs senyawa kompleks terhadap protein target. Validasi *native ligand* menunjukkan hasil RMSD sebesar 1.818 Å dengan nilai *docking* sebesar -11.91 Kkal/mol. Senyawa  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Zn}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Mn}(\text{cys})_2]$ , dan  $[\text{Mg}(\text{cys})_2]$  menghasilkan skor *docking* secara berturut-turut sebesar -5.08; -5.48; -5.12; dan -5.37 Kkal/mol. Visualisasi 3D dengan *software* Discovery Studio Visualizer menunjukkan  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$  dengan skor *docking* lebih negatif dari senyawa pembanding Metformin (-2.77 Kkal/mol) memiliki jumlah kesamaan ikatan pada asam amino sisi aktif protein target dengan kontrol yaitu GLY14, TYR131, CYS17, ILE16, dan ARG18. Analisis dilanjutkan dengan uji Farmakokinetik dan Toksisitas untuk kandidat obat menggunakan metode *in silico* untuk menentukan kandungan senyawa sebagai kandidat obat antidiabetes tersebut secara *Lipinski Rule of Five*, Pre-ADME, dan Protox. Penelitian ini juga bertujuan memodelkan senyawa  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Zn}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Mn}(\text{cys})_2]$ , dan  $[\text{Mg}(\text{cys})_2]$  untuk mencari konformasi senyawa yang memiliki nilai  $\text{IC}_{50}$  terhadap enzim *Low Molecule Weight Protein Tyrosine Phosphatase* (LMW-PTP). Hasil yang pada penelitian ini menunjukkan bahwa  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$  dengan nilai Log  $\text{IC}_{50}$  perhitungan sebesar -2.07 atau nilai  $\text{IC}_{50}$  perhitungan sebesar 0.01  $\mu\text{M}$  berpotensi untuk dijadikan sebagai kandidat obat antidiabetes dalam menggantikan Metformin.

**Kata kunci:** Antidiabetes, *molecular docking*, senyawa kompleks, QSAR

## **ABSTRACT**

### **QUANTITATIVE STRUCTURE AND ACTIVITY RELATIONSHIP (QSAR) MODELING AS AN ANTIDIABETIC ACTIVITY TEST OF Fe(II), Zn(II), Mn(II), AND Mg(II) COMPLEX COMPOUNDS WITH CYSTEINE AMINO ACID IN SILICO ON PROTEIN 5KQG**

**By**

**ANISA CIKAL AMARTA**

Diabetes Mellitus (DM) is a major endocrine disease and health issue caused by elevated glucose levels in the body. Metal complex-based treatments have been extensively developed and can be used as antidiabetic candidates. This research involved docking molecules of the compounds [Fe(cys)<sub>2</sub>], [Zn(cys)<sub>2</sub>], [Mn(cys)<sub>2</sub>], dan [Mg(cys)<sub>2</sub>] through molecular docking studies to determine the Gibbs energy of the complex compounds against the target protein. Validation of the native ligand showed an RMSD result of 1.818 Å with a docking score of -11.91 Kcal/mol. The compounds [Fe(cys)<sub>2</sub>], [Zn(cys)<sub>2</sub>], [Mn(cys)<sub>2</sub>], dan [Mg(cys)<sub>2</sub>] produced docking scores of -5.08; -5.48; -5.12; and -5.37 Kcal/mol, respectively. 3D visualization using Discovery Studio Visualizer software showed that [Fe(cys)<sub>2</sub>] with a more negative docking score than the comparator compound Metformin (-2.77 Kcal/mol) had similar binding sites on the active site amino acids of the target protein, namely GLY14, TYR131, CYS17, ILE16, and ARG18. The analysis continued with pharmacokinetic and toxicity tests for the drug candidates using in silico methods to determine the compound content as antidiabetic drug candidates based on the Lipinski Rule of Five, Pre-ADME, and Protox. This study also aimed to model the compounds [Fe(cys)<sub>2</sub>], [Zn(cys)<sub>2</sub>], [Mn(cys)<sub>2</sub>], dan [Mg(cys)<sub>2</sub>] to find the conformation of the compounds that have an IC<sub>50</sub> value against the enzyme Low Molecule Weight Protein Tyrosine Phosphatase (LMW-PTP). The results obtained are research shows that [Fe(cys)<sub>2</sub>] with a predicted Log IC<sub>50</sub> value of -2.07 or a predicted IC<sub>50</sub> value of 0.01 µM has the potential to be used as an antidiabetic drug candidate to replace Metformin.

**Keywords:** Antidiabetic, molecular docking, complex compounds, QSAR

**PEMODELAN QUANTITATIVE STRUCTURE AND ACTIVITY  
RELATIONSHIP (QSAR) SEBAGAI UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES  
SENYAWA KOMPLEKS Fe(II), Zn(II), Mn(II), dan Mg(II) DENGAN  
ASAM AMINO SISTEIN SECARA *IN SILICO* PADA PROTEIN 5KQG**

Oleh

*Anisa Cikal Amarta*

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar  
SARJANA SAINS

Pada

Jurusan Kimia  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



**JURUSAN KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
2024**

Judul Penelitian : **PEMODELAN *QUANTITATIVE STRUCTURE AND ACTIVITY RELATIONSHIP* (QSAR) SEBAGAI UJI AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA KOMPLEKS Fe(II), Zn(II), Mn(II), dan Mg(II) DENGAN ASAM AMINO SISTEIN SECARA *IN SILICO* PADA PROTEIN 5KQG**

Nama Mahasiswa : Anisa Cikal Amarta

Nomor Pokok Mahasiswa : 2017011034

Program Studi : Kimia

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

**MENYETUJUI**

1. Komisi Pembimbing

**Dr. Yuli Ambarwati, M.Si.**  
NIP. 19740717 20081220 03

**Syaiful Bahri, M.Si.**  
NIP. 19730825 20000310 01

2. Ketua Jurusan Kimia FMIPA

**Dr. Mita Rilyanti, S.Si., M.Si.**  
NIP. 19720530 20000320 01

## MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua

: Dr. Yuli Ambarwati, M.Si.

Sekretaris

: Syaiful Bahri, M.Si.

Penguji

Bukan Pembimbing : Dr. Dian Herasari, M.Si.

2. Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



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

NIP. 19711001 20050110 02

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 12 Agustus 2024



## LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Anisa Cikal Amarta  
NPM : 2017011034  
Jurusan : Kimia  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Pergutuan Tinggi : Universitas Lampung

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul "**Pemodelan *Quantitative Structure And Activity Relationship* (QSAR) Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Fe(II), Zn(II), Mn(II), dan Mg(II) Dengan Asam Amino Sistein Secara *In Silico* Pada Protein 5KQG**" merupakan hasil kerja keras yang telah selesai saya kerjakan sendiri, kecuali secara tertulis dan dicantumkan dalam naskah ini sebagaimana disebutkan dalam daftar pustaka, serta dapat digunakan oleh dosen atau program studi untuk kepentingan publikasi sepanjang nama saya disebutkan pada publikasi tersebut.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sadar dan dapat digunakan semestinya.

Bandar Lampung, Agustus 2024

Yang Menyatakan,

  
  
Anisa Cikal Amarta  
NPM. 2017011034

## **RIWAYAT HIDUP**



Penulis bernama lengkap Anisa Cikal Amarta yang lahir di Kota Bumi, 21 Maret 2002, sebagai anak pertama dari dua bersaudara pasangan Dwi Risna Wati dan Guntur Cahyono Putro.

Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak-Kanak di TK ABA Tanggul Angin pada tahun 2008, lalu melanjutkan pendidikan ke SDN 1 Sri Sawahan hingga tahun 2009-2011. Penulis menuntaskan jenjang sekolah dasarnya dengan pindah ke SDN 1 Wonosari pada tahun 2012-2014. Jenjang pendidikan menengah pertama diselesaikan penulis pada SMPN 3 Pekalongan hingga tahun 2017 dan melanjutkan ke SMA Muhammadiyah 1 Metro hingga tahun 2020.

Pada tahun 2020, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Jurusan Kimia melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNM-PTN). Penulis telah banyak mengukir kenangan dan jejak dengan menjadi Kader Muda Himaki (2020), Peserta Karya Wisata Ilmiah XXXI (2021), Anggota Biro Penerbitan Himaki (2021), Anggota Biro Kemuslimahan Rois FMIPA (2021), Sekretaris Umum Himaki (2022), serta Bendahara Eksekutif BEM FMIPA (2023). Selain mengembangkan diri dalam bidang organisasi, penulis juga pernah lolos pendanaan sebanyak dua kali dalam kegiatan Program Mahasiswa Wirausaha (PMW).



Penulis menyelesaikan Kuliah Kerja Nyata (KKN) Bilateral di Desa Nanti Agung, Kecamatan Tebat Karai, Kabupaten Kepahiang, Provinsi Bengkulu bersama delegasi Universitas Bengkulu dan Institut Teknologi Sumatera. Penulis juga diberikan kesempatan untuk mengikuti Program Merdeka Belajar Kampus Merdeka (MBKM) Riset pada Laboratorium Uji Kimia Industri (Tekstil), Balai Pengujian Mutu Barang, Kementerian Perdagangan di Ciracas, Jakarta Timur.

Pada akhir perjalanan proses pencarian ilmu penuh peluh ini, penulis berhasil menyelesaikan penelitian dengan judul **“Pemodelan *Quantitative Structure And Activity Relationship* (QSAR) Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Fe(II), Zn(II), Mn(II), dan Mg(II) Dengan Asam Amino Sistein Secara *In Silico* Pada Protein 5KQG”** dengan penuh harap bisa memberikan banyak manfaat. *Aamiin.*

## MOTTO

“...Kemudian, apabila engkau telah membulatkan tekad, maka bertakwallah kepada Allah. Sungguh, Allah mencintai orang yang bertawakkal kepada-Nya.”  
(Qs. Ali Imran : 159)

“Maka apabila kamu telah selesai (dari sesuatu urusan), kerjakanlah dengan sungguh-sungguh (urusan) yang lain.”  
(Qs. Al Insyirah : 7)

“Dan aku tidak pernah kecewa dalam berdoa kepada-Mu, wahai Tuhanku.”  
(Qs. Maryam : 4)

“Yakinlah, ada sesuatu yang menantimu setelah banyak kesabaran, yang membuatmu terpana hingga kau lupa betapa pedihnya rasa sakit.”  
(Ali bin Abi Thalib)

“Hatiku tenang karena mengetahui bahwa apa yang melewatkanmu tidak akan pernah menjadi takdirku. Dan apa yang ditakdirkan untukmu tidak akan pernah melewatkanmu.”  
(Umar bin Khattab)

“Setiap sukses adalah **meskipun kita takut** bukan **karena kita takut**.”  
(Penulis)

“Berpikir Kreatif, Berkarya Inovatif”  
(Himaki, 2022)

“Bergerak, Menginspirasi”  
(BEM FMIPA, 2023)

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

*Alhamdulillah 'ala Kulii Hal.* Bersyukur tak henti-hentinya atas ridho yang Allah berikan sehingga masih bisa merasakan nikmat beribadah, menuntut ilmu, dan menyebarkan kebaikan sebagai bentuk menjalankan sunnah Rasulullah SAW.

Karya ini sebagai wujud cinta, bakti, dan tanggung jawabku kepada :

## **Ibu**

Dwi Risna Wati, yang penuh kasih mengajarkanku arti sabar dan syukur.

## **Bapak**

Guntur Cahyono Putro, yang mengajarkanku makna keikhlasan.

## **Mbah**

Sulasmi, yang mengajarkanku untuk melibatkan Allah dalam segala hal.

## **Adik**

Khaila Zahra Sani, yang semoga senantiasa Allah lindungi dan ridhoi.

## **Bapak/Ibu Dosen Jurusan Kimia FMIPA Unila**

atas seluruh ilmu, kebaikan, doa, dan nasihat yang diberikan selama ini.

Persembahan setitik dan sesederhana ini adalah pencapaian yang telah aku curahkan dengan hati yang penuh rasa syukur, untuk seluruh orang yang telah mendukung dan mendoakanku. Terima kasih, semua.

## SANWACANA

*Bismillahirrahmannirrahim*

*Alhamdulillah* segala puji bagi Allah SWT. atas berkat rahmat, hidayah, serta ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan usul penelitian yang berjudul **“Pemodelan *Quantitative Structure And Activity Relationship* (QSAR) Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Kompleks Fe(II), Zn(II), Mn(II), dan Mg(II) Dengan Asam Amino Sistein Secara *In Silico* Pada Protein 5KQG”** yang dibuat sebagai salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Sains pada Jurusan Kimia FMIPA Unila. Dalam kesempatan ini, penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak terkait yaitu kepada :

1. Keluarga penulis yang tak henti mengalirkan doa dan segala bentuk dukungan sehingga penulis mampu ada pada posisi saat ini.
2. Ibu Dr. Yuli Ambarwati, M.Si., selaku dosen pembimbing tugas akhir atas nasihat, ilmu, saran, kepercayaan, dan dukungan yang diberikan selama ini.
3. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, S.Si., M.Si., selaku Dekan FMIPA Unila.
4. Ibu Dr. Mita Rilyanti, M.Si. selaku Ketua Jurusan Kimia FMIPA Unila.
5. Bapak Diky Hidayat, M.Sc., selaku Dosen Pembimbing Akademik.
6. Bapak Syaiful Bahri, M.Si selaku Pembimbing 2 dan Ibu Dr. Dian Herasari, S.Si., M.Si. selaku Pembahas, yang banyak memberikan nasihat dan ilmunya.
7. Seluruh dosen dan staff Jurusan Kimia yang senantiasa akan selalu aku ingat kebaikan dan ilmunya.
8. Bapak Dr. apt. Hari Purnomo, MS., dosen farmasi UGM yang telah memberikan pelatihan, bimbingan, dan bantuan kepada penulis.
9. Keluarga besar Dr. Yuli's *Research* yang selalu menjadi tempat belajar segala hal tentang antidiabetes.
10. Keluarga Rumah Qur'an Mahasiswa Lampung yang mengajarkan berkahnya hidup dengan Al Qur'an. *Jazakillah khair*, keluarga surgaku.

11. Teman senasib sepenenderitaan dalam balutan PDH Biru yaitu Sabil, Nabila, Arip, Padil, Maul, Qori, Leman, Silpi, Dwi, Ayu, Ibnah, Dian, Al, dan Lale yang selalu membuat rindu untuk berdebat dan makan cakwe bersama.
12. Keluarga Sekretaris Umum Himaki yang telah memberikan begitu banyak pengajaran dan penguatan untuk penulis. Begitupun pada Amel, Talfah, dan Rima sebagai adik-adik tangguhku, terima kasih telah meneruskan perjuangan penuh pelajaran ini.
13. Asti (Himatika), Berti (Himbio), Taris (Himafi), Adi (Himakom), sebagai *partner* administrasi terbaik pada masanya. Terima kasih untuk segala kebaikan dan dukungan kalian.
14. Keluarga Cemara 2023 yaitu Apri, Indah, Rendy, Aini, Qoqom, serta seluruh bagian Kabinet Eskalasi Karya yang telah memberikan pelajaran berarti.
15. Kumpulan manusia yang terhimpun dalam Kimia 2020 sebagai angkatan pertama corona, katanya. *Go live, never give up!*
16. Tim KKN Bilateral Unila yaitu Rahma, Citara, Aul, Azzahra, Nabila, Lola, Nanda, Abin, Irfan, Dito, Zul, yang telah menuntaskan petualangan di Bengkulu dengan penuh suka dan luka.
17. Tim KKN Desa Nanti Agung yaitu Marcell, Bene, Gilang, Lufy, Afifah, Bella, Faza, Fitri, dan Yesi yang telah mengukir beragam kisah bersama penulis. *Hope, see you soon!*
18. Pak Wawan, Bu Novi, Mas Yudit, Mba Safira, Mas Rahmat, Rafera, Aji, dan Diki sebagai penghuni Lab. Non-Pangan BPMB Kemendag – Ciracas Jaktim yang mengajarkan penulis banyak hal, terima kasih untuk seluruh cerita baiknya.
19. Fadhillah Nurul Aini dan Putri Dwi Astuti, sebagai saksi perjuangan dan teman yang selalu ada disetiap proses yang penulis lalui. Semoga kebaikan selalu mengelilingi kalian.
20. Terakhir, kepada *siapapun* yang telah menginspirasi dan memberikan arti bagi perjalanan hidup sampai titik ini, terima kasih ya!

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, Agustus 2024  
Penulis,

Anisa Cikal Amarta



## DAFTAR ISI

|                                                                          | Halaman      |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>ABSTRAK .....</b>                                                     | <b>i</b>     |
| <b>ABSTRACT .....</b>                                                    | <b>ii</b>    |
| <b>DAFTAR ISI.....</b>                                                   | <b>xv</b>    |
| <b>DAFTAR TABEL .....</b>                                                | <b>xviii</b> |
| <b>DAFTAR GAMBAR.....</b>                                                | <b>xx</b>    |
| <b>I. PENDAHULUAN .....</b>                                              | <b>1</b>     |
| 1.1 Latar Belakang .....                                                 | 1            |
| 1.2 Tujuan Penelitian.....                                               | 5            |
| 1.3 Manfaat Penelitian.....                                              | 5            |
| <b>II. TINJAUAN PUSTAKA .....</b>                                        | <b>6</b>     |
| 2.1 Diabetes Melitus.....                                                | 6            |
| 2.2 Sistein.....                                                         | 7            |
| 2.3 Iron (Fe) .....                                                      | 9            |
| 2.4 Zink (Zn) .....                                                      | 9            |
| 2.5 Manganese (Mn) .....                                                 | 10           |
| 2.6 Magnesium (Mg).....                                                  | 10           |
| 2.7 Metformin (C <sub>4</sub> H <sub>11</sub> N <sub>5</sub> ) .....     | 11           |
| 2.8 Pemodelan Molekul ( <i>Molecular Modelling</i> ).....                | 12           |
| 2.9 Penambatan Molekul ( <i>Molecular Docking</i> ).....                 | 12           |
| 2.10 <i>Protein Data Bank</i> (PDB) .....                                | 13           |
| 2.11 Reseptor dan Ligan.....                                             | 14           |
| 2.12 Penentuan Farmakokinetik Obat .....                                 | 15           |
| 2.12 <i>Quantitative Structure and Activity Relationship</i> (QSAR)..... | 16           |
| 2.12.1 Metode Hanch .....                                                | 17           |

|             |                                                                         |           |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.12.2      | Metode Free-Wilson .....                                                | 18        |
| 2.12.3      | Metode <i>Comparative Molecular Field Analysis</i> (CoMFA) .....        | 18        |
| 2.13        | Deskriptor.....                                                         | 18        |
| 2.13.1      | Deskriptor Hidrofobik.....                                              | 19        |
| 2.13.2      | Deskriptor Elektronik.....                                              | 19        |
| 2.13.3      | Deskriptor Sterik .....                                                 | 20        |
| 2.14        | Analisis QSAR/HKSA pada Senyawa Obat .....                              | 20        |
| <b>III.</b> | <b>METODE PENELITIAN .....</b>                                          | <b>21</b> |
| 3.1         | Waktu dan Tempat .....                                                  | 21        |
| 3.2         | Alat dan Bahan .....                                                    | 21        |
| 3.3         | Prosedur Penelitian.....                                                | 21        |
| 3.3.1       | Preparasi Protein 5KQG.....                                             | 21        |
| 3.3.1.1     | Pembuatan Folder Kerja .....                                            | 22        |
| 3.3.1.2     | Preparasi Reseptor 5KQG .....                                           | 22        |
| 3.3.1.3     | Preparasi Ligan 5KQG .....                                              | 22        |
| 3.3.2       | Preparasi Ligan .....                                                   | 23        |
| 3.3.3       | Validasi Metode <i>Docking</i> .....                                    | 23        |
| 3.3.3.1     | Preparasi Reseptor dan Ligan .....                                      | 24        |
| 3.3.3.2     | Mengatur <i>Gridbox</i> .....                                           | 24        |
| 3.3.3.3     | <i>Running Docking</i> .....                                            | 25        |
| 3.3.4       | Analisis Hasil <i>Docking</i> dan Visualisasi 2D.....                   | 26        |
| 3.3.5       | Penentuan Farmakokinetik.....                                           | 26        |
| 3.3.6       | Pemodelan <i>Quantitative Structure And Activity Relationship</i> ..... | 26        |
| 3.3.6.1     | Pemodelan Struktur .....                                                | 26        |
| 3.3.6.2     | Optimasi Geometri Struktur .....                                        | 27        |
| 3.3.6.3     | Perhitungan Deskriptor.....                                             | 27        |
| 3.3.6.4     | Analisis Statistik.....                                                 | 27        |
| 3.3.6.5     | Validasi dan Penetapan Model Persamaan QSAR .....                       | 28        |
| 3.3.6.6     | Desain Senyawa Baru.....                                                | 28        |
| 3.3.7       | Diagram Alir .....                                                      | 29        |
| <b>IV.</b>  | <b>HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>                                       | <b>34</b> |
| 4.1         | Validasi <i>Redocking</i> Protein 5KQG.....                             | 34        |
| 4.2         | Analisis Hasil <i>Docking</i> dan Visualisasi 2D.....                   | 35        |
| 4.2.1       | Metformin .....                                                         | 35        |

|                       |                                                                |           |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2.2                 | Senyawa [Mn(cys) <sub>2</sub> ]                                | 39        |
| 4.2.3                 | Senyawa [Zn(cys) <sub>2</sub> ]                                | 43        |
| 4.2.4                 | Senyawa [Fe(cys) <sub>2</sub> ]                                | 47        |
| 4.2.5                 | Senyawa [Mg(cys) <sub>2</sub> ]                                | 51        |
| 4.3                   | <i>Quantitative Structure And Activity Relationship (QSAR)</i> | 55        |
| 4.3.1                 | Pemodelan Struktur dan Optimasi Geometri                       | 55        |
| 4.3.2                 | Perhitungan Deskriptor                                         | 56        |
| 4.3.3                 | Analisis Statistik                                             | 57        |
| 4.3.4                 | Validasi dan Penetapan Model Persamaan QSAR                    | 58        |
| 4.3.5                 | Desain Senyawa Baru                                            | 61        |
| <b>BAB V PENUTUP</b>  |                                                                | <b>62</b> |
| 5.1                   | Kesimpulan                                                     | 62        |
| 5.2                   | Saran                                                          | 62        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA</b> |                                                                | <b>65</b> |
| <b>LAMPIRAN</b>       |                                                                | <b>77</b> |

## DAFTAR TABEL

| Tabel                                                                    | Halaman |
|--------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1. Pengaturan <i>grid center</i> dan dimensi <i>gridbox</i> .....        | 25      |
| 2. Hasil <i>redocking</i> ligan native .....                             | 34      |
| 3. Perbandingan protein 5KQG.....                                        | 34      |
| 4. Hasil <i>docking</i> metformin.....                                   | 37      |
| 5. Hasil <i>Lipinski Rule of Five</i> (Metformin).....                   | 37      |
| 6. Hasil Pre-ADME (Metformin).....                                       | 38      |
| 7. Hasil Uji Toksisitas (Metformin).....                                 | 39      |
| 8. Hasil <i>docking</i> [Mn(cys) <sub>2</sub> ] .....                    | 41      |
| 9. Hasil <i>Lipinski Rule of Five</i> [Mn(cys) <sub>2</sub> ] .....      | 42      |
| 10. Hasil Pre-ADME [Mn(cys) <sub>2</sub> ] .....                         | 43      |
| 11. Hasil Uji Toksisitas [Mn(cys) <sub>2</sub> ] .....                   | 43      |
| 12. Hasil <i>docking</i> [Zn(cys) <sub>2</sub> ] .....                   | 45      |
| 13. Hasil <i>Lipinski Rule of Five</i> [Zn(cys) <sub>2</sub> ].....      | 46      |
| 14. Hasil Pre-ADME [Zn(cys) <sub>2</sub> ].....                          | 46      |
| 15. Hasil Uji Toksisitas [Zn(cys) <sub>2</sub> ].....                    | 47      |
| 16. Hasil <i>docking</i> [Fe(cys) <sub>2</sub> ].....                    | 48      |
| 17. Hasil <i>Lipinski Rule of Five</i> [Fe(cys) <sub>2</sub> ].....      | 49      |
| 18. Hasil Pre-ADME [Fe(cys) <sub>2</sub> ].....                          | 50      |
| 19. Hasil Uji Toksisitas [Fe(cys) <sub>2</sub> ].....                    | 51      |
| 20. Hasil <i>docking</i> [Mg(cys) <sub>2</sub> ].....                    | 52      |
| 21. Hasil Uji <i>Lipinski Rules of Five</i> [Mg(cys) <sub>2</sub> ]..... | 53      |
| 22. Hasil Pre-ADME [Mg(cys) <sub>2</sub> ] .....                         | 54      |
| 23. Hasil Uji Toksisitas [Mg(cys) <sub>2</sub> ] .....                   | 54      |
| 24. Nilai Muatan Bersih Atom Hasil Optimasi pada HyperChem.....          | 55      |
| 25. Nilai Deskriptor <i>Training Sets</i> .....                          | 56      |

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| 26. Model persamaan QSAR terpilih hasil analisis regresi multilinear ..... | 58 |
| 27. Model Persamaan QSAR .....                                             | 59 |
| 28. Nilai PRESS <i>Training Sets</i> .....                                 | 60 |
| 29. Nilai PRESS <i>Training Sets</i> (Lanjutan) .....                      | 60 |
| 30. Nilai Deskriptor Senyawa Modifikasi.....                               | 61 |

## DAFTAR GAMBAR

| Gambar                                                                                               | Halaman |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1. Struktur Sistein (Sameem <i>et al.</i> , 2019). ....                                              | 8       |
| 2. Metformin (Yendapally <i>et al.</i> , 2020) .....                                                 | 12      |
| 3. Struktur 3D Protein 5KQG (www.rcsb.org) .....                                                     | 14      |
| 4. Diagram Alir Penelitian (Preparasi Ligan 5KQG).....                                               | 29      |
| 5. Diagram Alir (Preparasi Reseptor 5KQG).....                                                       | 29      |
| 6. Diagram Alir Penelitian (Preparasi Struktur Senyawa Kompleks).....                                | 29      |
| 7. Diagram Alir Penelitian ( <i>Docking</i> dan Visualisasi 2D).....                                 | 30      |
| 8. Diagram Alir Penelitian (Analisis QSAR).....                                                      | 31      |
| 9. Protein 5KQG .....                                                                                | 32      |
| 10. Protein 5KQG .....                                                                               | 33      |
| 11. Validasi <i>Redocking</i> .....                                                                  | 34      |
| 12. Metformin (Yendapally <i>et al.</i> , 2020). ....                                                | 36      |
| 13. Visualisasi 2D <i>docking</i> Metformin .....                                                    | 36      |
| 14. Reaksi Pembentukan Senyawa Kompleks Mn(II)-Sistein.....                                          | 40      |
| 15. Visualisasi 2D <i>docking</i> [Mn(cys) <sub>2</sub> ] .....                                      | 40      |
| 16. Reaksi Pembentukan Senyawa Kompleks Zn(II)-Sistein .....                                         | 44      |
| 17. Visualisasi 2D <i>docking</i> [Zn(cys) <sub>2</sub> ] .....                                      | 44      |
| 18. Reaksi Pembentukan Senyawa Kompleks Fe(II)-Sistein .....                                         | 47      |
| 19. Visualisasi 2D <i>docking</i> [Fe(cys) <sub>2</sub> ] .....                                      | 48      |
| 20. Reaksi Pembentukan Senyawa Kompleks Mg(II)-Sistein.....                                          | 51      |
| 21. Visualisai 2D <i>docking</i> [Mg(cys) <sub>2</sub> ].....                                        | 52      |
| 22. Grafik Korelasi Perbandingan Log IC <sub>50</sub> Eksperimen dan Log IC <sub>50</sub> Prediksi . | 62      |
| 23. Tampilan <i>software</i> AutoDockTools 1.5.6.....                                                | 82      |
| 24. Tampilan <i>software</i> HyperChem .....                                                         | 82      |
| 25. Tampilan <i>software</i> MarvinSketch.....                                                       | 83      |

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 26. Tampilan <i>software Discovery Studio Visualizer 2021</i> .....     | 83 |
| 27. Tampilan <i>software IBM SPSS Statistics</i> .....                  | 84 |
| 28. Pengaturan <i>Grid Box</i> pada <i>AutodockTools</i> .....          | 84 |
| 29. Pengaturan <i>docking</i> parameter pada <i>AutodockTools</i> ..... | 84 |
| 30. Pengaturan <i>AutoGrid</i> sebelum dilakukan <i>running</i> .....   | 85 |
| 31. Pengaturan <i>AutoDock</i> sebelum dilakukan <i>running</i> .....   | 85 |
| 32. Pemodelan Stuktur 3D pada <i>HyperChem</i> .....                    | 85 |
| 33. Pemilihan Metode Semiempiris Autsin Model 1 .....                   | 86 |
| 34. Perhitungan Nilai Deskriptor .....                                  | 86 |
| 35. Perhitungan Nilai Momen Dipol.....                                  | 86 |
| 36. Perhitungan Nilai Deskriptor Energi HOMO dan LUMO .....             | 87 |
| 37. Perhitungan Nilai Deskriptor Variabel Bebas.....                    | 87 |
| 38. Analisis Korelasi .....                                             | 88 |
| 39. Visualisasi Hasil <i>Redocking</i> 5KQ.....                         | 88 |
| 40. Visualisasi 3D Mn(II)-Sistein .....                                 | 88 |
| 41. Visualisasi 3D Fe(II)-Sistein.....                                  | 89 |
| 42. Visualisasi 3D Zn(II)-Sistein .....                                 | 89 |
| 43. Visualisasi 3D Mg(II)-Sistein .....                                 | 89 |
| 44. Visualisasi 3D Metformin.....                                       | 90 |
| 45. Clustering Histogram Hasil <i>docking</i> Metformin.....            | 90 |
| 46. Clustering Histogram Hasil <i>docking</i> Fe(II)-Cys .....          | 90 |
| 47. Clustering Histogram Hasil <i>docking</i> Mg(II)-Cys.....           | 90 |
| 48. Clustering Histogram Hasil <i>docking</i> Mn(II)-Cys.....           | 91 |
| 49. Clustering Histogram Hasil <i>docking</i> Zn(II)-Cys.....           | 91 |
| 50. Senyawa Metformin.....                                              | 91 |
| 51. Senyawa Mn(II)-Cys.....                                             | 92 |
| 52. Senyawa Fe(II)-Cys .....                                            | 92 |
| 53. Senyawa Zn(II)-Cys.....                                             | 92 |
| 54. Senyawa Mg(II)-Cys.....                                             | 93 |
| 55. Rekapitulasi Hasil Analisis Korelasi .....                          | 94 |
| 56. Rekapitulasi Hasil Analisis Korelasi (lanjutan) .....               | 94 |
| 57. Pehitungan Deskriptor (Variabel) .....                              | 95 |

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| 58. Pehitungan Deskriptor ( <i>Model Summary</i> ) ..... | 95 |
| 59. Pehitungan Deskriptor (ANOVA) .....                  | 95 |
| 60. Pehitungan Deskriptor (Nilai Koefisien) .....        | 96 |
| 61. Muatan bersih atom (Metformin).....                  | 97 |
| 62. Muatan bersih atom [Fe(II)-Cys] .....                | 97 |
| 63. Muatan bersih atom [Mg(II)-Cys].....                 | 98 |
| 64. Muatan bersih atom [Mn(II)-Cys].....                 | 98 |
| 65. Muatan bersih atom [Zn(II)-Cys].....                 | 99 |



## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus adalah penyakit metabolik serius yang menyerang jutaan orang di seluruh dunia (ADA, 2019). Diabetes melitus termasuk penyebab utama penyakit jantung, stroke, gagal ginjal, kebutaan, dan amputasi tungkai bawah (Isnaini dan Ratnasari, 2018). *World Health Organization* (WHO, 2023) telah melaporkan bahwa terdapat sekitar 422 juta orang diseluruh dunia menderita diabetes, bahkan diperkirakan secara global jumlah penderita diabetes melitus rentang usia 20 hingga 79 tahun akan meningkat dari 415 juta pada tahun 2015 menjadi 642 juta pada tahun 2040. Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang menyebabkan multi komplikasi hingga kematian (Fauza *et al.*, 2023).

Pemanfaatan obat dari logam semakin klinis dan komersial, karena lebih dari 2 hingga 8% populasi dunia menderita penyakit diabetes. Peningkatan jumlah penderita diabetes telah memberikan dorongan untuk penelitian dan pengembangan dalam memanfaatkan potensi terapeutik logam agar dapat menghasilkan terapi baru yang lebih efektif dan aman untuk mengatasi tantangan kesehatan yang dihadapi oleh populasi penderita diabetes yang terus meningkat (Sudha *and* Askar, 2022). Korelasi antara diabetes dan ketidakseimbangan logam membuat terapi berbasis logam menjadi alternatif yang meyakinkan.

Pengembangan kompleks logam antidiabetes mampu menggantikan injeksi insulin yang mengatur kadar gula (Pandey *et al.*, 2012). *Metallotherapy* adalah strategi baru pengembangan kompleks logam yang digunakan pada pengobatan berbagai penyakit seperti diabetes, artritis rheumatoid, penyakit inflamasi dan kardiovaskular serta agen diagnostik (Bharti dan Singh, 2009).

Logam, keadaan oksidasi, jumlah ligan, jenis ligan, dan geometri koordinasi kompleks memberikan berbagai sifat karena memberikan peran penting dalam menentukan sifat interaksi yang terlibat dalam identifikasi target biologis seperti DNA, enzim, dan reseptor protein (Pattan *et al.*, 2012).

Senyawa kompleks logam telah banyak disintesis untuk mengatasi masalah injeksi insulin yang menyakitkan dan memberikan efek samping untuk diabetes melitus tipe 1 atau 2. Perkembangan penelitian logam Cr, Mn, Mo, Fe, Cu, Co, Zn, dan V telah dilaporkan menunjukkan sifat insulin-mimetik atau meningkatkan sifat insulin dalam kondisi *in vitro* dan *in vivo* (Hiromura and Sakurai, 2016). Mekanisme antidiabetes yang terjadi diantaranya adalah efek insulin (Cr, Mg), efek antioksidan (Co, Mn, Zn), penghambatan enzim fosfatase (Vanadium), stimulasi pengambilan glukosa, glikogen, dan sintesis lipid dalam otot, penghambatan glukoneogenesis (Cr, Co), hingga stimulasi aktivitas glukoneogenik (Mn) (Thompson and Orvig, 2016).

Kompleks seng (Zn) telah diusulkan untuk menjadi kandidat baru dalam mengobati diabetes. Seng adalah komponen alami dari insulin, zat ini sangat penting untuk pengaturan metabolisme gula pada makhluk hidup. Seng memiliki aksi yang mirip dengan insulin dalam merangsang penyerapan glukosa oleh jaringan adiposa (Yoshikawa and Yasui, 2012).

Mangan (Mn) memiliki peran penting dalam sejumlah proses fisiologis untuk metabolisme karbohidrat, asam amino, dan kolesterol. Turunan sintesis dari mangan ditemukan dapat digunakan sebagai agen terapeutik yang ampuh pada diabetes (Olcott *et al.*, 2014). Kadar Fe yang tinggi mengoksidasi berbagai biomolekul seperti asam nukleat, protein, dan lipid yang dapat berperan pada perkembangan diabetes melitus dengan mengurangi sekresi insulin dari sel  $\beta$  dan pankreas dengan peningkatan resistensi insulin yang terjadi secara bersamaan (Abu-Dief *et al.*, 2023). Magnesium (Mg) merupakan kofaktor yang diperlukan untuk perpindahan glukosa ke dalam sel dan untuk metabolisme karbohidrat. Magnesium terlibat dalam aktivitas seluler insulin, asupan magnesium yang rendah menjadi faktor penyebab diabetes (Lopez *et al.*, 2014). Kekurangan magnesium dapat menghambat pertahanan sel terhadap kerusakan oksidasi

sehingga dapat mempercepat perkembangan komplikasi terkait diabetes (Hata *et al.*, 2013).

Metode komputasi atau disebut juga *in silico* merupakan suatu studi interaksi serta prediksi afinitas senyawa yang didasarkan pemodelan simulasi *docking* senyawa uji dengan molekul target dan prediksi toksisitas dari senyawa uji (Fakih dkk., 2021). Metode ini dilakukan untuk mencari konformasi dari interaksi dan afinitas terbaik senyawa uji pada sisi aktif reseptor protein target (Erukainure *et al.*, 2023). Sedangkan prediksi toksisitas bertujuan untuk menilai resiko munculnya toksisitas dari senyawa uji yang dapat berdampak bagi manusia (Adelina, 2014). Kimia komputasi menjadi salah satu cabang ilmu kimia yang mempelajari sifat-sifat suatu molekul dengan perangkat lunak atau perangkat keras yang berfokus pada pemecahan masalah melalui perhitungan (Jensen, 2017). Objek kajian yang digunakan ialah struktur molekul atau atom dengan dimensi subnanometer (berukuran  $10^{-10}$  m) yang belum dapat diselesaikan dengan pendekatan mekanika klasik (Thomas, 2013).

Kimia komputasi mampu mengkaji molekul atau atom hingga menjangkau ke skala mikroskopis sehingga sangat mendukung penelitian dalam bidang farmasi yang bertumpu pada indeks kemoterapi dengan menyatakan nilai efektivitas obat yang kini dinyatakan dengan istilah *Quantitative Structure and Activity Relationship* (QSAR) atau dikenal juga dengan istilah Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) (Purnomo, 2018). Perkembangan eksperimen komputer dapat memungkinkan perhitungan sifat molekul yang kompleks dengan hasil yang berhubungan dengan hasil yang relevan dengan studi eksperimen laboratorium (Gauraf, 2012). Metode QSAR mampu meningkatkan keakuratan dan kecepatan dalam memperoleh hasil eksperimen karena dapat menunjukkan interaksi molekul dengan sistem tubuh yang membutuhkan temuan senyawa obat untuk penyakit yang berbahaya, salah satu contohnya adalah diabetes mellitus (Abuhammad, 2016).

Penelitian dengan metode komputasi (*in silico*) kali ini bertujuan mengembangkan strategi baru pengembangan kompleks logam yang digunakan pada Fe, Zn, Mg, dan Mn dengan asam amino Sistein yang berikatan pada sisi aktif enzim *Protein Tyrosine Phosphatase* (PTP) dengan kode 5KQG.

Pemilihan protein 5KQG karena termasuk kedalam *Protein Tyrosine Phosphatase* (PTP). *Protein Tyrosine Phosphatase* (PTP) sangat penting karena memainkan peran kunci dalam mengatur sinyal insulin dan sensitivitas insulin. Insulin adalah hormon yang penting dalam mengendalikan kadar gula darah, dan resistensi insulin adalah karakteristik utama diabetes tipe 2 (Gurzov *et al.*, 2015). Penelitian (Stanford *et al.*, 2017) menunjukkan bahwa aktivitas PTP meningkat dalam keadaan resistensi insulin, yang artinya bahwa PTP dapat menghambat sinyal insulin dengan mengurangi aktivitas enzim yang diperlukan untuk proses sinyal insulin, sehingga menyebabkan resistensi insulin. Resistensi insulin adalah tahap awal dalam perkembangan diabetes tipe 2. Jika resistensi insulin tidak ditangani dengan baik, pankreas akan terus meningkatkan produksi insulin untuk mencoba menurunkan kadar glukosa dalam darah, sehingga pankreas tidak dapat memproduksi insulin yang cukup untuk mempertahankan kadar glukosa darah yang normal yang menyebabkan diabetes tipe 2 (Mansi *et al.*, 2017). Oleh karena itu, pemilihan protein 5KQG yang termasuk bagian *Protein Tyrosine Phosphatase* (PTP) sebagai fokus penelitian dalam konteks diabetes didasarkan pada perannya dalam regulasi metabolik, potensi sebagai target terapeutik, dan kontribusinya dalam memahami diabetes dan komplikasinya.

Penelitian yang telah dilakukan oleh (Ambarwati dkk., 2021), bahwa *Protein Tyrosine Phosphatase* (PTP) yang *didocking* dengan senyawa kompleks Cr(III)-pilokinat dan kromat memberikan nilai energi interaksi sebesar  $-7,00 \text{ kkal/mol}^{-1}$  dan terdapat 4 asam amino pada sisi aktif PTP yang berinteraksi dengan ion  $[\text{CrO}_4]$  yaitu Leu(13), Gly(14), Ile(16), Cys(17), Arg(18). Sehingga pada penelitian ini, kemudian akan diamati ikatan yang terjadi, skor *docking* dari konformasi senyawa kompleks, nilai RMSD, sisi aktif ligan pada protein PTP, hingga visualisasi 2D dan 3D senyawa kompleks  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Zn}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Mn}(\text{cys})_2]$ , dan  $[\text{Mg}(\text{cys})_2]$  terhadap PTP 5KQG lalu dilanjutkan dengan analisis

farmakokinetik hingga *Quatitative Structure and Activity Relationship* (QSAR) atau disebut juga sebagai Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) untuk didapatkan senyawa kompleks sebagai kandidat obat antidiabetes.

## 1.2 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Melakukan pemodelan potensi antidiabetes senyawa kompleks  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Zn}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Mn}(\text{cys})_2]$ , dan  $[\text{Mg}(\text{cys})_2]$  untuk mendapatkan seluruh asam amino yang terikat pada sisi aktif protein 5KQG menggunakan *software Discovery Studio Visualizer 2021*.
2. Mendapatkan nilai *docking* dan panjang ikatan yang terbentuk antara senyawa kompleks  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Zn}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Mn}(\text{cys})_2]$ , dan  $[\text{Mg}(\text{cys})_2]$  pada protein 5KQG menggunakan *software AutoDockTools-1.5.6*.
3. Mengetahui tingkat toksisitas senyawa kompleks  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Zn}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Mn}(\text{cys})_2]$ , dan  $[\text{Mg}(\text{cys})_2]$  sebagai kandidat obat antidiabetes dengan website *Lipinski Rule of Five*, *Pre-ADME*, dan *Protox II*.
4. Memperoleh pemodelan persamaan *Quantitative Structure and Activity Relationship* (QSAR) terbaik senyawa kompleks  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Zn}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Mn}(\text{cys})_2]$ , dan  $[\text{Mg}(\text{cys})_2]$  menggunakan analisis regresi multilinier.

## 1.3 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat dalam memberikan nilai interaksi senyawa kompleks  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Zn}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Mn}(\text{cys})_2]$ , dan  $[\text{Mg}(\text{cys})_2]$  terhadap *Protein Tyrosine Phosphatase* (PTP) dengan kode 5KQG secara *in silico* dalam model *Quantitative Structure And Activity Relationship* (QSAR) sehingga dapat dijadikan kandidat obat antidiabetes.

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) adalah penyakit endokrin utama dan masalah kesehatan yang berkembang hampir diseluruh negara. Diabetes Melitus menjadi salah satu penyakit penyebab kematian di dunia yang dampaknya begitu besar bagi kehidupan dan kesejahteraan masyarakat dalam jangka panjang (Jun-Koo Yi *et al.*, 2019). Diabetes Melitus (DM) termasuk salah satu penyakit kronis karena terjadi peningkatan kadar glukosa dalam tubuh akibat tidak dapat memproduksi hormon insulin yang cukup atau tidak dapat menggunakan insulin secara efektif (Saeedi *et al.*, 2019). Penyakit ini diklasifikasikan menjadi dua jenis yang dikenal sebagai jenis diabetes tipe I atau *Insulin Dependent Diabetes Melitus* (IDDM) dan tipe II atau *Non Insulin Dependent Diabetes Melitus* (NIDDM). Diabetes melitus (DM) tidak terbatas pada kadar glukosa darah yang abnormal, tetapi dapat berkembang dan menyebabkan berbagai komplikasi antara lain: diabetik retinopati, gagal ginjal, dan diabetik neuropati peripheral (Hassanien *et al.*, 2020).

Indonesia merupakan negara dengan penderita DM terbanyak keempat di dunia setelah India, China, dan Amerika Serikat dengan penderita sebanyak 8.426.000 dan diperkirakan menjadi 21.257.000 penderita pada tahun 2030 (WHO, 2023). Selain itu, persentase kematian akibat diabetes di Indonesia merupakan yang tertinggi kedua setelah SriLanka. Prevalensi orang dengan diabetes di Indonesia menunjukkan kecenderungan meningkat yaitu 5,7% (2007) menjadi 6,9% (2013) (Oktorina dkk., 2019).

Diabetes Melitus tipe-1 memiliki persentase sekitar 5-10% kasus diabetes yang terjadi di seluruh dunia dan disebut penyakit kronis karena diakibatkan oleh kurangnya insulin endogen dari sel  $\beta$  pankreas (Paschou *et al.*, 2018).

Pada usia dewasa, kerusakan sel  $\beta$  pankreas lebih lambat sehingga DMT1 didiagnosis ke usia yang lebih muda. Menurut penelitian yang dilakukan (Patterson, 2018), proporsi kasus DMT1 yang didiagnosis selama masa kanak-kanak (usia 1-14 tahun) sekitar 40 penderita dari 100.000 anak di Finlandia dan Sardinia.

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) juga dilaporkan mengalami peningkatan pada usia yang lebih muda, baik pada remaja maupun anak-anak. Kasus Diabetes melitus tipe 2 di Amerika Serikat, sekitar sepertiga orang yang didiagnosis adalah remaja (Okaiyeto *et al.*, 2019). DMT2 terjadi akibat gangguan metabolisme glukosa akibat resistensi insulin sehingga dapat berdampak pada penggunaan glukosa oleh otot rangka, hati, dan jaringan adiposa (Stumvoll *et al.*, 2005). Faktor-faktor lain seperti genetik, faktor lingkungan, pola makan, kurangnya aktivitas fisik, dan obesitas secara signifikan juga berkontribusi pada perkembangan resistensi insulin dan perkembangan diabetes tipe 2 (Badawi *et al.*, 2010).

*Metallotherapy* adalah strategi baru yang digunakan untuk pengobatan diabetes melitus. Obat berbasis logam untuk mengobati diabetes dengan kompleks logam pertama kali dipelajari oleh Coulson dan Dandona pada tahun 1980. Banyak kompleks logam telah disintesis untuk mengatasi masalah efek samping diabetes tipe 1 atau tipe 2 (Sudha and Askar, 2021). Inhibitor enzim pencernaan karbohidrat  $\alpha$ -amilase dicari sebagai obat diabetes. Banyak peneliti melaporkan aktivitas mirip insulin,  $\alpha$ -amilase, dan  $\alpha$ -glukosidase penghambatan dengan kompleks ligan transisi yang berbeda melibatkan berbagai ligan (Ahmed *et al.*, 2017). Salah satu yang terkini adalah membuat obat antidiabetes sebagai suntikan insulin dan obat-obatan sintesis dari berbagai sifat logam seperti Zn, Cd, Cr, V, Cu, Ti, Fe, Mg, Se, Mn, dan Co (Pawar *et al.*, 2018).

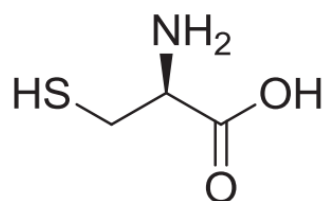
## 2.2 Sistein

Sistein atau asam amino sistein adalah asam amino yang dapat dipecah dari makanan atau diproduksi dari degradasi metionin melalui jalur transulfurasi. Sistein disintesis di dalam tubuh manusia dari metionin (asam amino esensial

yang mengandung sulfur), bentuk sistein yang paling melimpah dalam tubuh adalah L-sistein (Sameem *et al.*, 2019). Secara struktural, sistein mengandung sulfur atom belerang dalam rantai yang terlibat dalam pembentukan gugus sulfhidril (-SH) yang reaktif. Sulfhidrasi termasuk dalam modifikasi fisiologis yang paling baru ditemukan dan memainkan peran yang beragam dalam fisiologi, mulai dari respons terhadap peradangan hingga perlindungan saraf (Paul *et al.*, 2018).

Asam amino sistein berperan dalam kinerja *glucose tolerance factor* (GTF) yang sangat penting untuk pengaturan metabolisme glukosa. Asam amino sistein berfungsi sebagai komponen struktural utama GTF untuk membentuk ikatan yang penting terhadap aktivitas biologisnya (Roshana *et al.*, 2018). Diabetes sering dikaitkan dengan stres oksidatif yang tinggi, di mana *Reactivity of Oxygen Species* (ROS) dapat merusak sel dan meningkatkan resistensi insulin, sistein sebagai prekursor glutathione membantu melindungi sel dari kerusakan oksidatif, sehingga membantu mempertahankan fungsi insulin yang optimal (Scheen *et al.*, 2015). Asam amino sistein membantu transportasi glukosa ke dalam sel tubuh untuk memastikan kadar gula darah tetap dalam keadaan normal. Oleh karena itu, peran sistein dalam kinerja GTF tidak hanya berdampak pada regulasi langsung metabolisme glukosa tetapi juga pada perlindungan sel terhadap stres oksidatif, yang semuanya penting dalam pengelolaan dan pencegahan diabetes.

Penelitian telah menunjukkan bahwa sistein secara independen terkait dengan prevalensi neuropati diabetik pada pasien diabetes secara kolektif (Rehman *et al.*, 2020). Studi yang berbeda menunjukkan bahwa pada pasien diabetes, sistein berubah dan menghasilkan kadar sistein darah yang lebih rendah. L-sistein dapat sangat dipertimbangkan dalam obat diabetes dalam pengelolaan diabetes tipe 2 (Malaphong *et al.*, 2022).



**Gambar 1.** Struktur Sistein (Sameem *et al.*, 2019).



### 2.3 Iron (Fe)

Logam Iron atau Besi (Fe) merupakan logam transisi esensial yang diperlukan pada sintesis protein fungsional, seperti hemoglobin dan mioglobin yang terlibat langsung dalam pengangkutan oksigen molekuler selama respirasi (Sabeena *et al.*, 2022). Kadar Fe yang tinggi mengoksidasi berbagai biomolekul seperti asam nukleat, protein, dan lipid yang berkontribusi pada perkembangan diabetes melitus tipe 2 dengan mengurangi sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas yang disertai dengan peningkatan resistensi insulin (Jiang *et al.*, 2004).

Kelat logam Fe(II) menggambarkan geometri oktahedral yang telah diteliti secara *in silico* terhadap protein (PDB : 7BQY), menunjukkan kondisi energi bebas Gibbs 7,1 kkal/mol untuk menentukan aktivitas antioksidan melatonin pada diabetes dalam kaitannya kadar plasma pada tikus *Zucker Diabetic Fatty* (ZDF) (Simcox and McClain, 2013).

Senyawa kompleks Fe(II)-thiourea telah diketahui memiliki aktivitas antimalarial (Pingaew *et al.*, 2017), antivirus (Burgeson *et al.*, 2012), antibakteri dan antimikroba (Bielenica *et al.*, 2018), antidiabetes (Navarro *et al.*, 2013), dan antituberculosis (Dogan *et al.*, 2020). Flavonoid dan kompleks Fe(II) yang disintesis dapat berinteraksi secara *in vitro* dengan glukosa. Logam-flavonoid lebih baik terhadap antidiabetes, dengan demikian semua logam kompleks dapat berpotensi diuji untuk aplikasi medis lebih lanjut (Abu-Dief *et al.*, 2023).

### 2.4 Zink (Zn)

Peran seng (Zn) pada diabetes telah menjadi subjek yang diminati, karena sifat yang mirip insulin terkait dengan Zn, seperti penelitian yang dilakukan (Motloun *et al.*, 2020) mengembangkan senyawa kompleks Zn(II)-asam galat disintesis dengan tujuan potensi antidiabetes memiliki tindakan terapeutik yang lebih baik, hasilnya menunjukkan bahwa kompleks yang disintesis aman sebagai antioksidan yang bekerja dalam kontrol glikemik nutraceutical untuk diabetes. Secara teoritis, seng dapat melakukan sejumlah fungsi antioksidan tidak langsung, perlindungan terhadap penipisan vitamin E, stabilitas struktur membran, pembatasan radikal

bebas endogen produksi, memberikan kontribusi pada struktur antioksidan enzim superoksida (Lopez *et al.*, 2014).

Zn sangat penting untuk sekresi dan aktivitas insulin yang tepat pada sel pancreas, karena kekurangan Zn menambah kerusakan yang diinduksi oleh sitokin sehingga mengakibatkan penghancuran sel pada diabetes melitus (Abdul *and* Fazli, 2014).

## 2.5 Mangan (Mn)

Mangan (Mn) bertindak sebagai kofaktor dalam beberapa enzim termasuk yang terlibat dalam metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak (Orbea *et al.*, 2012). Mn termasuk kofaktor piruvat karboksilase yang berperan dalam konversi berbagai senyawa non-karbohidrat menjadi glukosa. Mn juga diperlukan untuk sintesis insulin normal, sekresi insulin, dan perubahan metabolisme dalam perkembangan diabetes (Forte *et al.*, 2013).

Studi *molecular docking* membantu dalam menjelaskan cara kerja senyawa melalui berbagai interaksinya dengan situs aktif reseptor PI3K $\gamma$  sebagai target. Kompleks yang dioptimalkan [M(caf)<sub>4</sub>] (PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>; M = Mn(II) menunjukkan afinitas yang baik dengan berbagai residu asam amino Lys(298), Glu(856), Asn(299), Arg(277), Asp(788), Pro(866), Tyr(787), Gln(846), His(295), Val(882), dan Arg(849) (Hamdani *and* Amame, 2019).

## 2.6 Magnesium (Mg)

Magnesium (Mg) adalah nutrisi makro yang paling melimpah untuk kesehatan tubuh. Kekurangan Mg dalam tubuh dapat menyebabkan penurunan penyerapan glukosa yang dimediasi oleh insulin. (Mooren *et al.*, 2011). Selain itu, konsumsi Mg dapat mencegah resistensi insulin dan juga mengurangi perkembangan diabetes (Hosseini *et al.*, 2018). Para peneliti menyimpulkan bahwa magnesium memainkan peran penting dalam menjaga kadar glukosa darah karena magnesium urin dan magnesium plasma berkorelasi dengan kadar glukosa puasa (Manal *et al.*, 2019).

Asupan magnesium yang rendah dan berkurangnya konsentrasi magnesium plasma dapat menyebabkan perubahan dalam kontrol glikemik karena distribusi mineral mempengaruhi sekresi dan aksi insulin. Penelitian yang dilakukan menunjukkan hasil bahwa  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  terikat pada mettalothionein di hati dan ginjal tikus diabetes, efek dari diabetes pada logam sangat mirip untuk kemudian diinduksi secara kimiawi diabetes (Sales *et al.*, 2011).

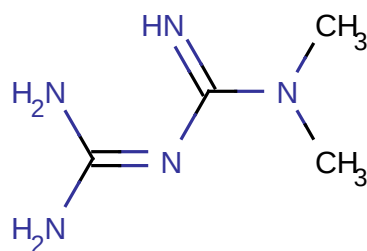
## 2.7 Metformin ( $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5$ )

Metformin adalah salah satu obat yang paling umum digunakan untuk mengobati diabetes selama hampir satu abad terakhir (Flory *and* Lipska, 2019).

Pada tahun 1920-an, metformin (1,1-dimetil biguane hidroklorida) telah disintesis dan menjadi pilihan pertama untuk mengobati diabetes karena kemampuannya untuk menurunkan kadar glukosa plasma (Yendapally *et al.*, 2020).

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak studi yang menunjukkan bahwa peran metformin memberikan efek yang kuat pada berbagai jenis kanker (Morales *and* Morris, 2015), penyakit kardiovaskular (Lamanna *et al.*, 2011), penyakit hati (Bhat *et al.*, 2015), obesitas (Breining *et al.*, 2018), dan penyakit ginjal (Neven *et al.*, 2018).

Metformin memiliki harga yang terjangkau dan cukup aman bahkan beresiko rendah hipoglikemia, karena tidak ada kejadian kenaikan berat badan dan sedikit efek samping bila obat ini dikonsumsi (Bahrambeigi *et al.*, 2019). Selain itu, metformin menurunkan kadar insulin puasa pada pasien dengan metabolisme glukosa yang tidak normal (Lv *and* Guo, 2020). Metformin adalah pilihan pengobatan yang rasional karena terbukti memiliki efek penurunan kadar glukosa atas dasar studi *in vitro* dan *in vivo*, termasuk studi pada hewan dan klinis uji coba (Bell *et al.*, 2019).



**Gambar 2.** Struktur Metformin (Yendapally *et al.*, 2020)

## 2.8 Pemodelan Molekul (*Molecular Modelling*)

*Molecular Modelling* adalah metode merancang obat dengan *Computer-Aided Drug Design* (CADD) untuk skrining virtual, optimasi hit/lead, dan desain senyawa baru. Dalam skrining virtual, database senyawa diperiksa untuk mengikat suatu target dan dilanjutkan pengujian *in vitro*. Tujuan *molecular modelling* adalah meningkatkan tingkat keberhasilan obat baru dengan mengurangi jumlah senyawa yang akan diuji secara eksperimental (R. Feng *et al.*, 2019).

Desain obat berbasis *Structure Based Drug Design* (SBDD) merupakan suatu metode yang mengambil banyaknya eksperimental struktur yang dipecahkan dalam Protein Data Bank (PDB) dapat membantu merasionalisasi dan mengoptimalkan pengikatan interaksi ligan-target (Strecker *and* Meyer, 2018).

## 2.9 Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)

*Molecular docking* adalah metode berbasis struktur *in silico* yang telah banyak digunakan dalam penemuan obat. *Docking* dapat memudahkan dalam identifikasi senyawa baru yang memiliki potensi terapeutik atau memprediksi interaksi ligan-target pada tingkat molekuler. *Molecular docking* dikembangkan untuk membantu memahami mekanisme pengenalan molekuler, sehingga pada beberapa tahun terakhir penggunaan dan aplikasi *docking* dalam penemuan obat telah banyak dimanfaatkan (Pinzi *and* Rastelli, 2019).

Pendekatan *in silico* memungkinkan penyaringan virtual jutaan senyawa dalam waktu yang singkat, sehingga mengurangi biaya awal identifikasi dan meningkatkan peluang untuk menentukan kandidat obat yang diinginkan (Fan J *et al.*, 2019). Saat ini, beberapa molekuler teknik pemodelan molekul tersedia untuk penemuan obat, sebagian besar diklasifikasikan menjadi pendekatan berbasis struktur dan berbasis ligan. Prediksi ini menghasilkan konformasi dan pengikatan afinitas molekul kecil dalam prediksi minimalnya keadaan energi dan digunakan untuk menemukan senyawa secara virtual (Andrew *et al.*, 2021).

## 2.10 Protein Data Bank (PDB)

*Protein Data Bank* adalah salah satu sumber biodata akses terbuka yang paling banyak digunakan seluruh dunia. PDB telah terakreditasi oleh *CoreTrustSeal*. PDB digunakan oleh jutaan peneliti dasar dan terapan, pendidik, hingga mahasiswa karena hampir ada 200.000 struktur tiga dimensi (3D) makromolekul biologis (protein, asam nukleat, karbohidrat) yang diarsipkan secara konsisten, divalidasi secara ketat, dan diuji secara eksperimental (Stecker *and* Meyer, 2028).

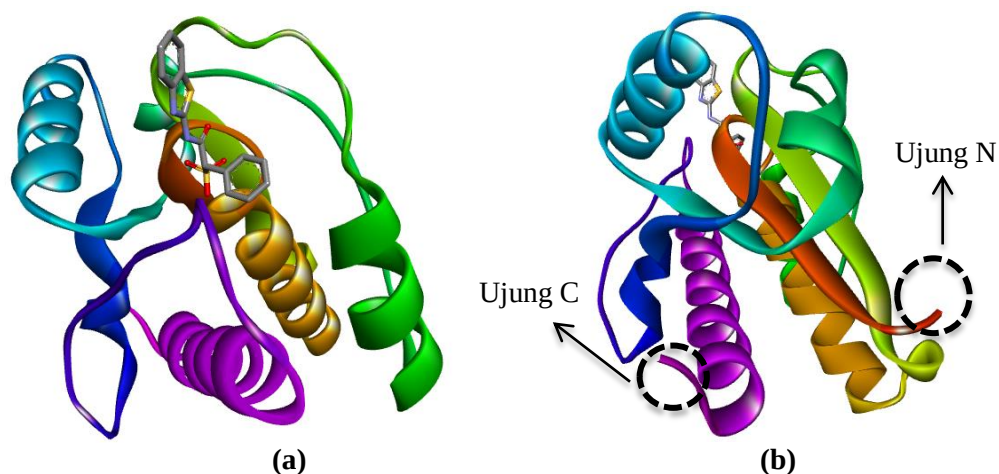
Akses terbuka ke data PDB tanpa batasan penggunaan juga memungkinkan bioinformatika struktural berkembang sebagai sub-disiplin biologi komputasi yang dinamis. Pemodelan struktur protein homologi atau komparatif bergantung pada penggunaan struktur yang ditentukan secara eksperimental dengan urutan asam amino sebagai template pemodelan (Baker *and* Sali, 2020).

Jenis *Protein Tyrosine Phosphatase* (PTP) yang digunakan pada penelitian ini adalah Low molecular weight *Protein Tyrosine Phosphatase* (LMW-PTP) dengan kode PDB 5KQG yang diunduh dari website ([www.rcbd.org](http://www.rcbd.org)) dengan detail struktur di bawah ini :

Resolution: 1.50 Å

Ligands : (1~{S})-2-(1,3-benzothiazol-2-ylamino)-2-oxidanylidene-1-phenyl-ethanesulfonic acid (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>).

Organism(s) : *Homo Sapiens*



**Gambar 3.** Struktur 3D Protein 5KQG ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org))

Informasi yang diperoleh pada **Gambar 3a** (struktur 5KQG tampak depan) dan **Gambar 3b** (struktur 5KQG tampak belakang), menunjukkan adanya ujung N terletak pada asam amino ALA4 yang artinya asam amino alanin adalah ujung awal dari rantai polipeptida. Sedangkan ujung C terletak pada asam amino HIS57 yang artinya asam amino histidin adalah ujung akhir dari rantai polipeptida. Ujung N dan C memiliki fungsi dan peran yang berbeda namun saling melengkapi dalam menentukan struktur, stabilitas, dan fungsi protein. Ujung N memainkan peran dalam identifikasi protein dan proses awal (Yung *and* Giacca., 2020), sedangkan ujung C terlibat dalam modifikasi akhir, stabilitas, dan interaksi biologis protein (Ishmahdina dkk., 2021). Berdasarkan validasi struktur X-Ray (**Lampiran 1**), protein 5KQG adalah *Low Molecular Weight Phosphotyrosine Protein Phosphatase* (LMW-PTP) pada struktur kristal ko-kristalisasi dengan 2-(benzothiazol-2-ylamino)-2-oxo-1-phenylethanesulfonic acid. Struktur ini memiliki resolusi 1.50 Å dan tidak terdapat residu non-standar dalam rantai protein, DNA, atau RNA (Wang *et al.*, 2016).

## 2.11 Reseptor dan Ligan

Bidang kajian bioinformatika yang sedang berkembang sekarang ini adalah *molecular docking* (penempatan molekul). *Molecular docking* merupakan metode berbasis genetika yang dapat digunakan untuk mencari pola interaksi yang paling tepat dan melibatkan antara dua molekul, yaitu reseptor dan ligan. Tujuannya adalah untuk memprediksi konformasi yang terikat dan afinitas pengikatan.

Prediksi pengikatan molekul kecil ke protein sangat penting secara praktis karena digunakan untuk memilah hasil virtual molekul mirip obat untuk mendapatkan petunjuk untuk pengembangan obat lebih lanjut (Zhao *and* Caflish, 2010).

Ligan dapat diartikan sebagai molekul atau sebuah atom yang dapat berikatan dengan molekul protein penerima yang disebut sebagai reseptor. Ligan adalah pemberi sinyal yang terikat pada daerah pengikatan protein target. Pengikatan ini terjadi karena disebabkan adanya ikatan hidrogen, ikatan ion, dan gaya van der Waals (Lepailleur *et al.*, 2014).

Perkembangan teori kimia kimia dan metode komputasi modern dipadukan dengan teknologi komputer canggih mampu mensimulasikan proses interaksi obat reseptor. Prinsip dasarnya adalah mengekspresikan sifat-sifat geometri, konformasi dan elektronik dari molekul obat dan reseptor menjadi fungsi energi, meminimalkan fungsi energi akan didapatkan bentuk geometri yang optimal dan paling stabil yang mencerminkan kekuatan ikatan obat-reseptor. Kekuatan ikatan obat reseptor inilah yang dapat mempresentasikan aktivitas biologis obat dinyatakan dengan *docking score* (Jaundoo *et al.*, 2018).

## **2.12 Penentuan Farmakokinetik Obat**

### **2.11.1 Lipinski Rule of Five**

*Lipinski Rule of Five* merupakan aturan praktis yang digunakan untuk memprediksi keaktifan suatu obat atau senyawa kimia ketika diberikan secara oral pada manusia. Reseptor yang digunakan dalam penelitian berada dalam sel sehingga ligan harus memiliki kemampuan untuk menembus membran sel agar dapat berikatan dengan reseptor targetnya. *Lipinski Rule of Five* akan membantu untuk menentukan sebuah molekul (ligan) memiliki kemampuan bioavailabilitas yang tinggi sehingga dapat berikatan dengan reseptornya (Ivanović *et al.*, 2020).

Adapun syarat yang harus dipenuhi sebagai kandidat obat (Lipinski, 2023) diantaranya yaitu :

- a. Berat molekul kurang dari 500
- b. Memiliki tidak lebih dari 5 ikatan hidrogen donor
- c. Memiliki tidak lebih dari 10 ikatan hidrogen akseptor
- d. Nilai logP tidak lebih dari 5
- e. Molar refractivity berada pada rentang 40 sampai 130

### 2.11.2 Pre-ADME

Software ini mudah digunakan untuk mendapatkan informasi terkait kemampuan absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME). Salah satu uji yang dapat dianalisis uji Pre-ADME adalah uji HIA (*Human Intestinal Absorption*), sel Caco-2, dan PPB (Plasma Protein Binding). HIA merupakan salah satu uji yang digunakan untuk memprediksi potensi terabsorpsi suatu senyawa obat di dinding usus. Sel Caco-2 merupakan model *in vitro* untuk mengetahui transport obat melalui epitel intestinal yang berasal dari adenocarcinoma kolon manusia yang memiliki jalur transportasi ganda. Plasma protein binding (PPB) merupakan fraksi obat yang tersedia dalam bentuk bebas untuk didistribusikan ke berbagai jaringan. Uji ini telah digunakan dalam bidang farmakologi untuk kepentingan mendesain ataupun mengoptimasi kandidat obat (Juan, 2020).

### 2.11.3 Toksisitas

Uji toksisitas dilakukan menggunakan *software* protox yang memberikan informasi mengenai bagaimana prediksi toksisitas senyawa uji yang akan menjadi kandidat obat. Parameter yang dilihat pada protox adalah prediksi kelas toksisitas serta prediksi yang melibatkan *hepatotoxicity*, *carcinogenicity*, *immunotoxicity*, *mutagenicity*, dan *cytotoxicity* (Titiek B, 2018).

## 2.12 Quantitative Structure and Activity Relationship (QSAR)

Kimia komputasi merupakan salah satu cabang ilmu kimia yang sangat membantu dalam penelitian *Quantitative Structure and Activity Relationship* (QSAR) atau disebut juga sebagai Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA). QSAR adalah metode yang digunakan dalam fase pengembangan obat baru. Hal ini berkaitan dengan perkembangan penemuan obat baru yang semakin efektif dan



efisien (Umma dkk., 2018). Penelitian kimia dengan seperangkat komputer dapat menganalisis hubungan struktur kimia dengan aktivitas biologis suatu senyawa, sehingga penelitian zat baru lebih terencana dan mampu membentuk ilmu baru berupa kimia medisinal dan farmakologi molekular (Verma *et al.*, 2010).

QSAR dapat digunakan pada penentuan struktur dan aktivitas dari suatu senyawa karena parameter ini menghitung elektron valensi dari setiap atom-atom sehingga waktu analisis yang dilakukan relatif singkat. Metode QSAR menggunakan pengolahan data perhitungan secara statistika (kuantitatif) sehingga dapat menentukan perbedaan antara aktivitas senyawa (Asmara dkk., 2015). Keuntungan yang diperoleh dengan menggunakan metode QSAR adalah mengoptimalkan aktivitas, geometri, dan reaktivitas sebelum senyawa disintesis secara eksperimental. Hal ini dapat meminimalisir waktu dan biaya yang mahal, sehingga dapat menghasilkan senyawa dengan aktivitas seperti yang diharapkan (Yeni dkk., 2018). Persamaan QSAR atau HKSA yang digunakan berdasarkan pada parameter yang digunakan dibagi menjadi tiga metode, yaitu Metode Hanch, Metode Free-Wilson, dan Metode *Comparative Molecular Field Analysis* (CoMFA) (Asmara dkk., 2015).

### **2.12.1 Metode Hanch**

Metode Hanch pertama kali ditemukan oleh Corwin Hanch. Metode Hanch adalah sebuah pendekatan penelitian Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA) yang menghubungkan sifat fisikokimia dengan aktivitas biologisnya (Utomo *et al.*, 2017). Metode Hanch digunakan dalam desain obat dan toksikologi untuk membantu mengidentifikasi senyawa kimia dengan aktivitas biologis yang diinginkan atau menghindari senyawa dengan potensi efek samping yang merugikan. Perkembangan Metode Hanch melibatkan analisis regresi, dimana berbagai parameter fisikokimia (seperti lipofilisitas, polaritas, dan volume molekul) digunakan sebagai variabel independen atau menggunakan beberapa parameter teoritis. Parameter-parameter tersebut menerangkan harga aktivitas biologis dari senyawa tersebut digunakan sebagai variabel bebas (La Kilo *et al.*, 2021).

### 2.12.2 Metode Free-Wilson

Metode Free-Wilson dikembangkan oleh Free dan Wilson. Prinsip dasar Metode Free-Wilson adalah aktivitas biologis suatu senyawa dapat dinyatakan sebagai fungsi dari efek aditif dari substituen kimia yang berbeda pada struktur molekul dasarnya. Metode Free-Wilson mengajukan model matematik yang memprediksi bahwa aktivitas biologis sama dengan jumlah sumbangan substituein ditambah aktivitas biologis senyawa induk (Verma *et al.*, 2010).

### 2.12.3 Metode *Comparative Molecular Field Analysis* (CoMFA)

*Comparative Molecular Field Analysis* (CoMFA) adalah metode yang digunakan dalam penelitian hubungan kuantitatif struktur-aktivitas *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR). Metode ini dikembangkan oleh Cramer, Patterson, dan Bunce pada akhir 1980-an dan menjadi salah satu pendekatan paling populer dalam QSAR tiga dimensi (3D-QSAR). CoMFA dapat digunakan dalam desainobat dan toksikologi sebagai identifikasi penting aktivitas inhibisi, merancang senyawa baru yang lebih efektif dengan toksisitas minimal, serta memahami inetraksi antara ligand an reseptor pada tingkat molekuler (Mauri, 2006).

## 2.13 Deskriptor

Deskriptor adalah variabel yang menggambarkan berbagai aspek struktur molekul yang dapat digunakan untuk memprediksi aktivitas biologis atau sifat fisikokimia suatu senyawa. Deskriptor ini merupakan dasar dari model HKSA karena memungkinkan perbandingan antara struktur kimia dan aktivitas biologis melalui analisis statistik. Prediktor yang diperoleh adalah perhitungan berat atom, *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO), *Lowest Occupied Molecular Orbital* (LOMO), polarisasi, volume molekul, dan refraktivitas molar (Muchtaridi, 2018). Jenis descriptor molekul terbagi atas tiga yaitu deskriptor hidrofobik, deskriptor elektronik, dan deskriptor sterik.

### 2.13.1 Deskriptor Hidrofobik

Deskriptor hidrofobik adalah parameter yang digunakan dalam merancang struktur obat. Parameter hidrofobik terkait dengan kelarutan obat dalam air, permeabilitas membran, dan pemberian entropi. Parameter yang sering digunakan dalam descriptor hidrofobik adalah koefisien partisi (Log P). Log P merupakan salah satu descriptor hidrofobik yang paling umum digunakan dalam HKSA karena parameter ini mengukur distribusi senyawa antara dua fase yang tidak dapat bercampur; n-oktanol (fase lipofilik) dan air (fase hidrofilik). Nilai Log P yang lebih tinggi menunjukkan sifat hidrofobik yang lebih besar (Arba, 2019).

### 2.13.2 Deskriptor Elektronik

Deskriptor elektronik menggambarkan sifat elektronik molekul yang dapat mempengaruhi interaksi dengan target biologis. Parameter-parameter yang digunakan dalam memprediksi aktivitas biologis senyawa berdasarkan struktur kimianya adalah momen dipol ( $\mu$ ), energi *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO), energi *Lowest Occupied Molecular Orbital* (LUMO), dan muatan atom parsial (Gramatica, 2017).

Muatan atom parsial adalah muatan parsial pada setiap atom dalam molekul yang dihasilkan dari distribusi elektron. Muatan atom parsial dapat mempengaruhi interaksi elektrostatik antara molekul dan target biologis, seperti ikatan hidrogen dan interaksi ionik (Lin F. Y *et al.*, 2019). Momen dipol mengukur polaritas molekul sebagai hasil dari distribusi muatan dalam molekul. Momen dipol yang tinggi biasanya menunjukkan adanya area polar dalam molekul yang bisa mempengaruhi kelarutan dan interaksi dengan target biologis (Dewi, 2020). HOMO menunjukkan kemampuan molekul untuk menyumbangkan elektron, sedangkan LUMO menunjukkan kemampuan molekul untuk menerima elektron. Perbedaan energi antara HOMO dan LUMO (band gap) dapat mengindikasikan reaktivitas kimia (Khamouli *et al.*, 2022).

### 2.13.3 Deskriptor Sterik

Deskriptor sterik adalah parameter yang menggambarkan ukuran, bentuk, dan distribusi ruang yang dapat mempengaruhi interaksi dengan target biologis.

Deskriptor ini bertujuan memahami aspek fisik molekul mempengaruhi aktivitas biologisnya. Parameter yang biasa digunakan dalam deskriptor sterik meliputi refraktivitas molar (MR), volume molar (MV), dan volume *Van der Waals* (Veerasamy *et al.*, 2021).

Luas permukaan merupakan salah satu deskriptor dalam parameter sterik yang berhubungan dengan kapasitas ukuran dan luas permukaan sentuh molekul yang bertujuan untuk memudahkan suatu molekul senyawa ketika menembus membran biologis pada suatu makhluk hidup (Rakhman *et al.*, 2019). Refraktivitas molar adalah ukuran volume suatu atom yang menunjukkan ukuran dan bentuk suatu senyawa (Widiyanti *et al.*, 2021). Masa molekul adalah massa atau berat molekul yang berhubungan dengan massa jenis dan jari-jari atom suatu senyawa. Panas pembentukan merupakan suatu energi yang dikeluarkan atau dibutuhkan untuk membutuhkan satu molekul senyawa, sehingga nilai panas pembentukan akan berpengaruh terhadap daya ikat dari suatu senyawa (Zain *et al.*, 2021).

### 2.14 Analisis QSAR/HKSA pada Senyawa Obat

Analisis statistik yang sering digunakan dalam hubungan kuantitatif antara struktur dan aktivitas melalui parameter kimia-fisik adalah analisis regresi linier dan nonlinier. Analisis regresi linier meliputi regresi linier sederhana, *Principal Component Analysis* (PCA), *Partial Least Square* (PLS), dan *Multiple Linear Regression* (MLR). Sedangkan analisis regresi nonlinier meliputi *Support Vector Machine* (SVM), *k-Nearest Neighbor* (kNN), dan *Artificial Neural Network* (ANN). Analisis regresi linier dapat dibagi menjadi regresi linier tunggal dengan satu variabel bebas dan regresi multilinier dengan lebih dari satu variabel bebas (Arba, 2019).

Model persamaan dipilih berdasarkan prediktor terbaik yang memenuhi persyaratan statistik menggunakan parameter  $R$ ,  $R^2$ , dan  $F_{hitung}/F_{tabel}$ .

Suatu struktur dikatakan berhasil bila model persamaan yang dihasilkan memiliki nilai  $R^2$  yang tinggi mendekati 1, yang menunjukkan hubungan yang baik antar variabel. Prediktor terbaik yang memenuhi persyaratan statistik harus dipilih berdasarkan parameter seperti  $R$ ,  $R^2$ , dan  $F_{hitung}/F_{tabel}$ . Validasi model juga penting, di mana nilai Z-SCORE yang melebihi 2.5 harus dieliminasi, dan analisis statistik dilakukan kembali untuk memastikan keakuratan model, namun nilai  $R$  dan  $R^2$  hanya menunjukkan kelinearitas antar variabel dan tidak memberikan ukuran prediksi dari suatu model persamaan, sehingga deskriptor lain juga perlu diperhatikan untuk memperoleh persamaan terbaik (Male dkk., 2018).

### III. METODE PENELITIAN

#### 3.1 Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilakukan pada Oktober 2023 s.d. April 2024 di 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 Acer series A14-31-C736 dengan spesifikasi *Processor Intel Celeron N3350 Dual-Core*, RAM 4.00 GB, dan Windows 10 64-bit *Operating System*. Perangkat lunak yang digunakan adalah *AutoDocks-Tools 1.5.6*, *Discovery Studio Visualizer 2021*, *MarvinSketch 5.2.5.1*, *HyperChem*, dan *SPSS Statistics*.

Bahan-bahan yang digunakan adalah struktur 3D dari protein 5KQG yang diperoleh dari (<https://www.rcsb.org/>), struktur 3D dari senyawa kompleks Fe(II)-Cys, Zn(II)-Cys, Mn(II)-Cys, Mg(II)-Cys, dan Metformin (C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>) sebagai senyawa pembanding.

#### 3.3 Prosedur Penelitian

##### 3.3.1 Preparasi Protein 5KQG

Kompleks protein 5KQG dipisahkan antara makromolekul dan ligan dengan menggunakan program *Discovery Studio Visualizer*, kemudian dilakukan optimasi dengan penambahan atom hidrogen dan minimisasi energi. Hasil pemisahan tersebut disimpan dalam format (.pdb).

Adapun langkah-langkah pada penelitian ini telah dilakukan oleh (Annisa, 2023) dan dimodifikasi menjadi sebagai berikut :

### **3.3.1.1 Pembuatan Folder Kerja**

Membuat folder kerja baru pada Documents > VALIDASI 5KQG. Folder kerja tersebut kemudian dimasukan *software* dan file yang dibutuhkan, yaitu 5KQG.pdb, autogrid4, dan autodock4.

### **3.3.1.2 Preparasi Reseptor 5KQG**

Preparasi dilakukan menggunakan *software* Discovery Studio Visualizer (DSV) 2021. Buka *software* DSV, dimasukkan protein 5KQG.pdb (File > Open); dipilih file 5KQG.pdb yang terletak pada folder kerja, lalu klik “OK”. Setelah protein dibuka pada DSV (Scripts > Visualization > Publication Quality), dilakukan preparasi reseptor dengan menghapus molekul air (Scripts > Visualization > Hide Waters). Kemudian (Scripts > Visualization > Hide Ligands) untuk menyisakan reseptor dari protein 5KQG. Simpan sebagai reseptor 5KQG.pdb (File > Save As > Reseptor 5KQG.pdb) pada folder kerja yang telah dibuat.

### **3.3.1.3 Preparasi Ligan 5KQG**

Setelah selesai melakukan preparasi reseptor protein 5KQG, maka bersihkan kembali layar kerja (Edit > Select All > Delete). Kemudian buka kembali 5KQG.pdb pada folder kerja (File > Open); dipilih file 5KQG.pdb yang terletak pada folder kerja, lalu klik “OK”. Setelah protein dibuka pada DSV (Scripts > Visualization > Publication Quality), dilakukan preparasi reseptor dengan menghapus molekul air (Scripts > Visualization > Hide Waters). Kemudian (Scripts > Visualization > Hide Proteins) untuk menyisakan ligan dari protein 5KQG. Simpan sebagai ligan 5KQG.pdb (File > Save As > Ligan 5KQG.pdb) pada folder kerja yang telah dibuat.

### 3.3.2 Preparasi Ligan

Ligan atau senyawa yang digunakan dalam penelitian ini merupakan ligan dari  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Zn}(\text{cys})_2]$ ,  $[\text{Mn}(\text{cys})_2]$ , dan  $[\text{Mg}(\text{cys})_2]$ , dan struktur Metformin ( $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{N}_5$ ). Struktur 2D digambar menggunakan program MarvinSketch lalu disimpan dengan dengan format (.pdb).

Adapun langkah-langkah yang dilakukan pada tahap ini adalah sebagai berikut (Hari, 2019):

Buka *software* MarvinSketch lalu gambar struktur senyawa kompleks Fe(II)-Cys, Zn(II)-Cys, Mn(II)-Cys, Mg(II)-Cys, dan Metformin. Setelah selesai membuat struktur (Structure > Clean 2D > Clean in 2D). Struktur 2D dilakukan optimasi protonation dengan metode Major Microspecies untuk mendapatkan struktur yang disesuaikan dengan pH darah (Tools > Prototonation > Major Microspecies > pH 7,4 > OK), maka akan muncul keterangan license; lalu klik OK. Struktur yang telah dioptimasi disimpan dalam file format .mrv dengan cara klik kanan struktur lalu Save As (type file; mrv). Setelah berhasil disimpan, bersihkan layar kerja MarvinSketch (File > New > Clear Desk), lalu buka struktur yang sebelumnya telah disimpan dalam format .mrv (File > Open).

Konformasi yang paling baik dapat ditentukan dengan metode conformers (Tools > Conformation > Conformers), lalu klik OK. Hasil kerja lalu disimpan dalam folder dengan format .pdb (File > Save As ; type Protein Data Bank).

### 3.3.3 Validasi Metode *Docking*

Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan cara *redocking* antara ligan bawaan dari reseptor target yang diunduh (5KQG) dari situs bank data protein menggunakan perangkat lunak AutoDockTools. Analisis yang digunakan untuk mengevaluasi hasil validasi yaitu nilai RMSD, situs pengikatan yang ditemukan dan parameter yang digunakan dianggap valid jika nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD)  $\leq 2\text{\AA}$  Adapun langkah-langkah pada tahap ini adalah sebagai berikut:



### 3.3.3.1 Preparasi Reseptor dan Ligan

Sebelum membuka *software AutoDockTools*, salin terlebih dahulu alamat folder penyimpanan reseptor dan ligan, lalu dilanjutkan dengan buka *AutoDockTools* 1.5.6 (File > References > Paste Alamat Folder > Set), apabila sudah selesai maka preparasi reseptor dan ligan dapat dilakukan. Preparasi reseptor dimulai dengan (File > Read Molecule > pilih Reseptor.pdb); setelah reseptor masuk kedalam *AutoDockTools* (Edit > Charges > Add Charges > OK); lalu (Edit > Hydrogens > Add > Polar Only > OK); untuk menyimpan reseptor yang telah selesai dipreparasi (Grid > Macromolecule > Choose > Reseptor > Select Molecule); klik “OK” lalu simpan dengan format nama (.pdbqt) apabila preparasi reseptor telah selesai dilakukan (Edit > Delete > Delete All Molecule > Continue).

Preparasi ligan dapat dilakukan dengan cara yang hampir sama dengan reseptor, (File > Read Molecule > pilih Ligan.pdb); setelah reseptor masuk kedalam *AutoDockTools* (Edit > Charges > Add Charges > OK); lalu (Edit > Hydrogens > Add > All Hydrogens > OK); (Edit > Hydrogens > Merge Non Polar); (Edit > Hydrogens > Delete > Delete Hydrogens > OK); (Ligand > Input > Choose > Ligand > Select molecule for AutoDock4) lalu klik “OK”, selanjutnya (Ligand > Torsion Tree > Detect Root); (Ligand > Torsion Tree > Choose Root); (Ligand > Torsion Tree > Choose Torsions) lalu klik “DONE”. Selanjutnya, (Ligand > Torsion Tree > Set Number of Torsions); untuk menyimpan ligan yang telah selesai dipreparasi (Ligand > Output > Save As PDBQT); klik “OK” lalu simpan dengan format nama (.pdbqt)

### 3.3.3.2 Mengatur *Gridbox*

Pengaturan grid box parameter dilakukan menggunakan *AutoDocksTools-1.5.6*. Koordinat grid box ditentukan berdasarkan koordinat ligan dari file reseptor yang digunakan pada saat validasi, kemudian dilakukan proses penambatan senyawa uji ligan terhadap reseptor yang telah divalidasi.

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

| <b>Gridbox</b> |               |          |          |                    |          |          |
|----------------|---------------|----------|----------|--------------------|----------|----------|
| <b>Protein</b> | <b>Center</b> |          |          | <b>Dimensi (Å)</b> |          |          |
|                | <b>X</b>      | <b>Y</b> | <b>Z</b> | <b>X</b>           | <b>Y</b> | <b>Z</b> |
| 5KQG           | -1.773        | 11.122   | 1.318    | 40                 | 40       | 40       |

Adapun langkah-langkah yang dilakukan pada tahap ini adalah sebagai berikut:

a. Menentukukan lokasi *docking* pada reseptor

(Grid > Macromolecule > Open > Reseptor.pdbqt); klik “YES”

(Grid > Set Map Types > Open Ligand > Ligan.pdbqt)

(Grid > Macromolecule > Choose > Reseptor > Select Molecule); klik “YES”

(Grid > Set Map Types > Choose Ligand > Ligand > Select Ligand)

b. Menentukan ukuran *Gridbox*

(Grid > Grid Box > Center > Cemter on ligand); lalu atur ukuran x, y, dan z

(File > Close saving current)

(Grid > Output > Save GPF); simpan file dalam format (.gpf)

### 3.3.3.3. *Running Docking*

Setelah semua pengaturan *docking* selesai, kemudian dilakukan *running* terhadap senyawa uji dengan menggunakan Autogrid4 dan Autodock4. Proses *docking* dilakukan dengan menggunakan pengaturan terhadap beberapa parameter yang diatur seperti grid box ( $x = 40$ ,  $y = 40$ ,  $z = 40$ ), *gridbox center* ( $x = -0.549$ ,  $y = -0.647$ ,  $z = -0.036$ ), *spacing* =  $0,375\text{\AA}$ , dan *number of runs* (20), Number of Evals: Medium, dan Metode Algoritma: Lamarckian Genetic Algorithm yang dapat dilakukan secara langsung melalui program AutoDockTools. Setelah *running* selesai akan dihasilkan output dengan format (.dlg) yang dapat dibuka dengan bantuan program Notepad++, kemudian dilihat parameter yang dihasilkan berupa ( $\Delta G$  dan Cluster) dan membandingkan hasil yang didapat satu dengan yang lainnya.

### 3.3.4 Analisis Hasil *Docking* dan Visualisasi 2D

Hasil *docking* kemudian dianalisa dengan cara membuka jenis file (.dlg) pada folder kerja yang di dalamnya memuat informasi mengenai energi ikatan serta nilai RMSD dari berbagai konformasi yang telah dibuat. Selain itu, hasil konformasi terbaik yang telah dipilih dan disimpan dalam format (.pdb) dianalisa menggunakan Discovery Studio Visualizer 2021, (Ligan interaction > show 2D diagram); maka akan muncul interaksi ikatan yang terjadi. Parameter yang dianalisa ikatan hidrogen dan residu asam amino.

### 3.3.5 Penentuan Farmakokinetik

Penentuan farmakokinetik menggunakan situs website *Lipinski Rule of Five*, Pre-ADME, dan Protox. Prediksi kandidat obat dilakukan menggunakan ligan senyawa uji pada simulasi *docking* (Hendriko, 2023).

#### a. Prediksi *Lipinski Rule of Five*

Ketik alamat website ([www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp](http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp)), input file dengan format (.pdb) lalu klik submit.

#### b. Prediksi Pre-ADME

Ketik alamat website (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>), klik ADME Prediction > Gambar struktur 2D yang akan dianalisis > klik submit.

#### c. Prediksi Protox

Ketik alamat website ([www.tox-new.charite.de/protox\\_II/](http://www.tox-new.charite.de/protox_II/)), pilih Tox Prediction > masukan nama senyawa yang akan dianalisis > klik run.

### 3.3.6 Pemodelan *Quantitative Structure And Activity Relationship* (QSAR)

Prosedur penelitian ini telah dilakukan oleh (Taufiq, 2021) dan dimodifikasi menjadi sebagai berikut:

#### 3.3.6.1 Pemodelan Struktur

Struktur senyawa yang digunakan pada penelitian ini digambar pada aplikasi MarvinSketch dan disimpan dalam file. Pemodelan struktur yang dibuat selanjutnya dilakukan pemodelan menjadi struktur 3D dengan program *HyperChem*.

Buka *software* MarvinSketch > gambar senyawa yang akan diuji > klik Save As (format dalam bentuk .mol)

Buka *software* HyperChem > klik display > pilih rendering > klik pada pilihan *Ball and Cylinders*.

### 3.3.6.2 Optimasi Geometri Struktur

Senyawa yang telah dibentuk 3D melalui pemodelan, selanjutnya dioptimasi dengan metode semiempiris *Austin Model 1* (AM1) dengan algoritma *Polar-Ribiere* gradient 0.01kkal/Å.

Buka *software* HyperChem > klik menu setup > AM1, setelah klik OK pilih *Compute > Geometry Optimazion > Polar-Ribiere > RMS gradient of : 0.01kkal/Å*. Hasil model molekul yang dioptimasi disimpan dengan cara > klik File > Star Log > Compute > Single Poin > Stop Log (file tersimpan dalam bentuk .mol).

### 3.3.6.3 Perhitungan Deskriptor

Descriptor dihitung dari struktur yang telah dioptimasi pada program *HyperChem*. Kalkulasi deksriptor yaitu dengan cara klik *Compute > QSAR Properties >* kemudian pilih descriptor yang akan dihitung, tekan OK untuk melihat hasil yang diperoleh.

### 3.3.6.4 Analisis Statistik

Analisis statistik berupa analisis korelasi dan analisis regresi multilinier yang dilakukan dengan program SPSS ® *for Windows* versi 29.0.2.0 dan *Microsoft Office Excel @ 2010*. Variabel bebas yang digunakan yaitu log P, energi HOMO, energy LUMO, muatan bersih atom, energi hidrasi, polarisabilitas, energi total, momen dipol, luas permukaan perkiraan, luas permukaan jaringan, massa molekuler, refraktivitas molar, volume molekuler, dan panas pembentukan. Variabel terikat yang digunakan adalah log IC<sub>50</sub>.

Buka *software* SPSS > input seluruh data deskriptor yang diperoleh dari program *HyperChem* > klik Analyze > pilih Correlate > Bivariate > input seluruh data

kedalam kolom variables. Hasil yang muncul dijadikan data selanjutnya untuk membuat persamaan linier.

Buka *software* SPSS > klik Analyze > pilih Regression > klik Linier > klik log IC<sub>50</sub> sebagai Dependent dan variabel lain sebagai Independents > ubah Method : Backward > klik OK.

Hasil yang diperoleh berupa deskriptor terpilih dengan persamaan QSAR dan nilai statistik seperti  $r$ ,  $r^2$ , SE, PRESS, dan F.

#### **3.3.6.5 Validasi dan Penetapan Model Persamaan QSAR**

Model atau variabel yang telah dipilih, kemudian divalidasi dengan menghitung nilai  $r$ ,  $r^2$ , SE, PRESS, dan F. persamaan yang diterima harus memenuhi syarat nilai  $r^2$  dari 0.5 – 1, nilai  $F_{hitung}/F_{tabel} > 1$ , serta nilai PRESS dan SE yang paling terkecil.

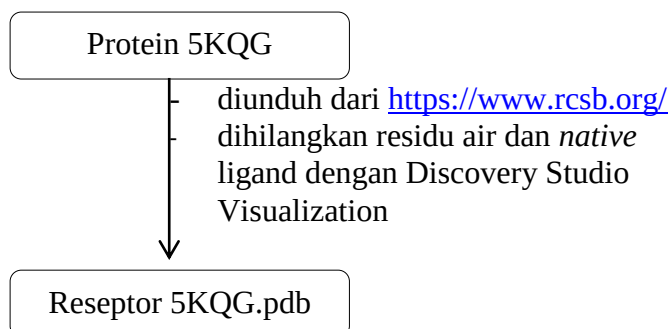
#### **3.3.6.6 Desain Senyawa Baru**

Desain senyawa baru dilakukan dengan memperhatikan rumus persamaan QSAR yang diperoleh untuk dilakukan perhitungan nilai aktivitas prediksi antidiabetes.

### 3.3.7 Diagram Alir

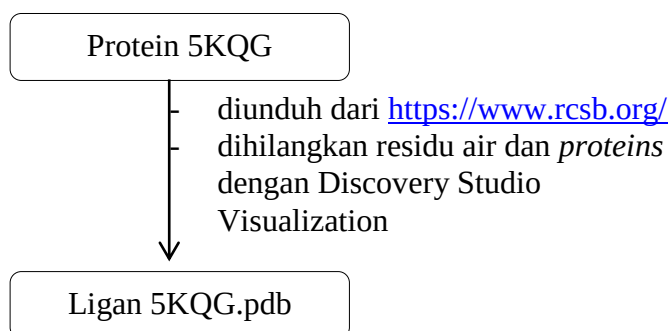
Adapun seluruh proses yang dilakukan dalam prosedur di atas dirangkum pada diagram alir sebagai berikut:

#### 1. Preparasi Reseptor 5KQG



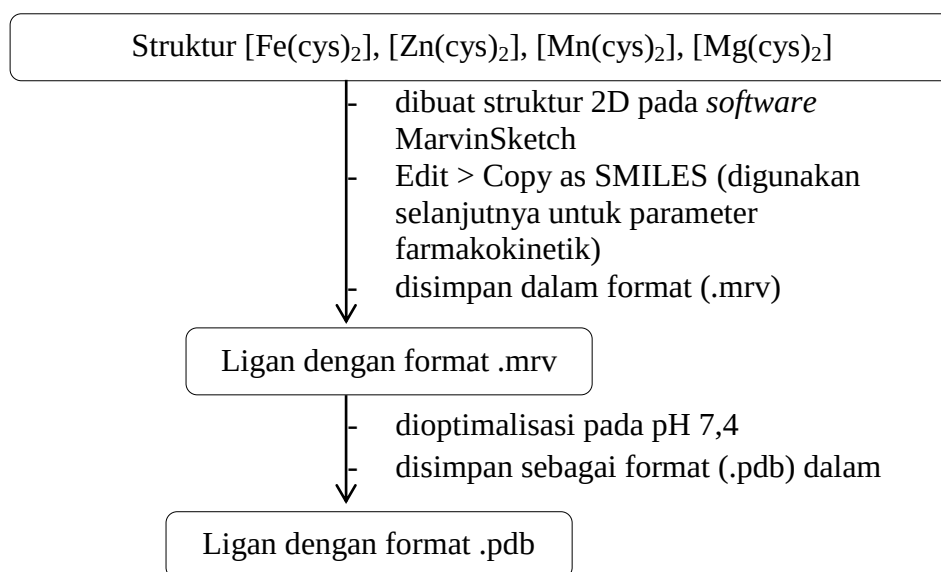
**Gambar 4.** Diagram Alir Penelitian (Preparasi Ligan 5KQG)

#### 2. Preparasi Ligan 5KQG



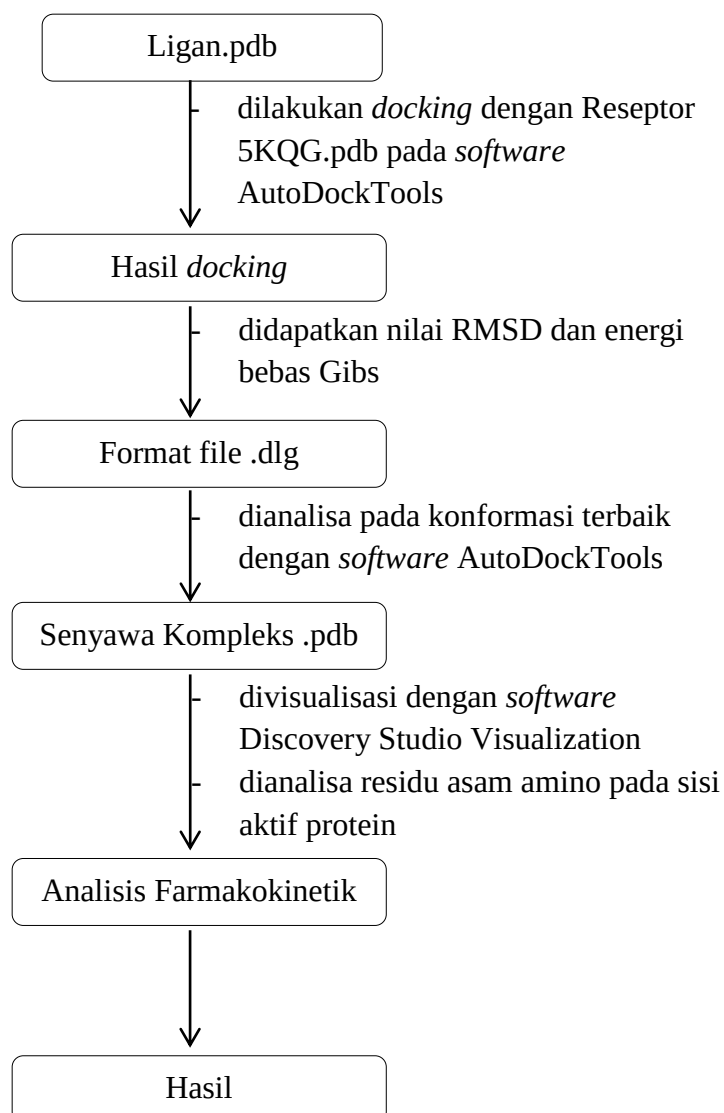
**Gambar 5.** Diagram Alir (Preparasi Reseptor 5KQG)

#### 3. Preparasi Struktur Senyawa Kompleks



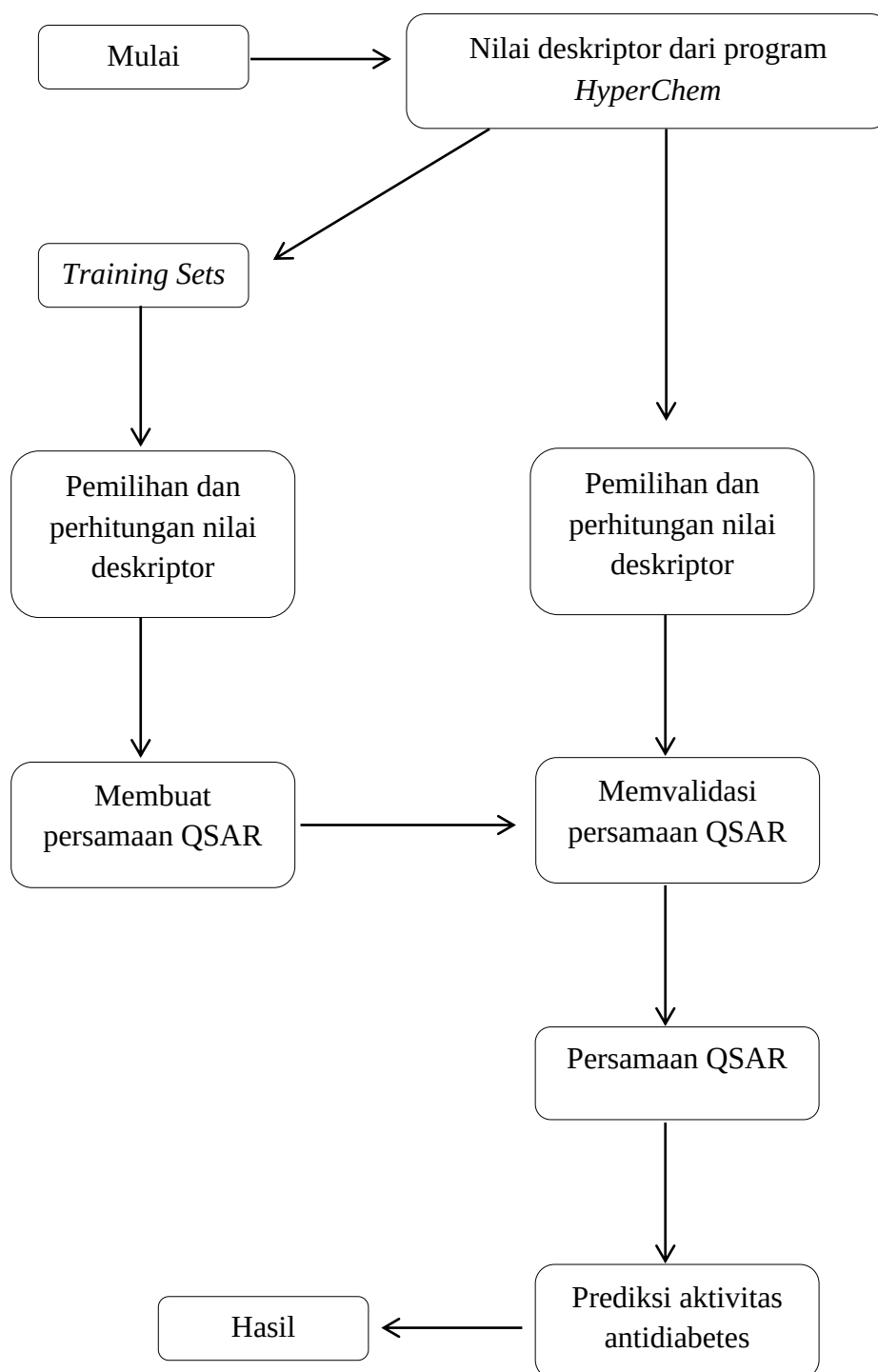
**Gambar 6.** Diagram Alir Penelitian (Preparasi Struktur Senyawa Kompleks)

#### 4. Docking dan Visualisasi 2D



**Gambar 7.** Diagram Alir Penelitian (*Docking* dan Visualisasi 2D)

### 5. Quantitative Structure And Activity Relationship



**Gambar 8.** Diagram Alir Penelitian (Analisis QSAR)



## BAB V PENUTUP

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, kesimpulan yang diperoleh sebagai berikut :

1. Hasil *molecular docking* senyawa kompleks yang lebih baik dari Metformin (-2.77 Kkal/mol) dihasilkan oleh senyawa  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$  yaitu sebesar -5.08 Kkal/mol dengan jumlah kesamaan ikatan pada asam amino sisi aktif protein target 5KQG yaitu GLY14, TYR131, CYS17, ILE16, dan ARG18.
2. Parameter farmakokinetik hasil uji  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$  pada *Lipinski Rule of Five*, Pre-ADME, dan ProTox-II telah terpenuhi keseluruhannya.
3. Hasil prediksi aktivitas antidiabetes dari senyawa baru yang lebih menghambat yaitu  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$  dengan nilai Log  $\text{IC}_{50}$  perhitungan sebesar -2.75 atau nilai  $\text{IC}_{50}$  perhitungan sebesar 0.02  $\mu\text{M}$  dibandingkan dengan dengan nilai Log  $\text{IC}_{50}$  eksperimen sebesar -1.64 atau nilai  $\text{IC}_{50}$  prediksi sebesar 30.58  $\mu\text{M}$ .
4. Berdasarkan pemodelan keseluruhan senyawa kompleks yang dilakukan secara komputasi, diperoleh model terbaik yaitu  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$  sebagai kandidat antidiabetes.

### 5.2 Saran

Saran yang diberikan untuk pengembangan penelitian selanjutnya adalah melakukan sintesis senyawa kompleks  $[\text{Fe}(\text{cys})_2]$  secara *in vitro* untuk membuktikan penelitian komputasi yang telah dilakukan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdul Rehman Khan and Fazli Rabbi Awan. 2014. Metals in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord*. 13(16).
- Abu-Dief, A. M., Said, M. A., Elhady, O., Alahmadi, N., Alzahrani, S., Nady A. Eskander, T., and Abd El Aleem Ali El-Remaly, M. 2023. Designing of some novel Pd(II), Ni(II) and Fe(II) complexes: synthesis, structural elucidation, biomedical applications, DFT and *Docking* approaches against Covid-19. *Inorganic Chemistry Communications*, 155(2), 110955.
- Abuhammad, A., and Taha, M. O. 2016. QSAR studies in the discovery of novel type-II diabetic therapies. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 11(2), 197–214
- ADA. 2019. American Diabetes Association, pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*, 42(1), 90–102.
- Adelina, R. 2014. Uji Molecular *Docking* Annomuricin E dan Muricapentocin pada Aktivitas Antiproliferasi, *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 12(1), 32 – 36.
- Afridi HI, Kazi TG, Kazi NG, Jamali MK, Arain MB, Sirajuddin, Baig JA, Kandhro GA, Wadhwa SK, and Shah AQ. 2018. Evaluation of cadmium, lead, nickel and zinc status in biological samples of smokers and nonsmokers hypertensive patients. *J Hum Hypertens*.24(1):34–43.
- Ahmed, S., Jabeen, E., Janjua, N. K., Murtaza, I., Ali, T., Masood, N., Rizvi, A. S., and Murtaza, G. 2017. DFT predictions, synthesis, stoichiometric structures and anti-diabetic activity of Cu (II) and Fe (III) complexes of quercetin, morin, and primuletin. *Journal of Molecular Structure*, 1150, 459–468.

- Ambarwati, Y., Martoprawiro, M. A., Mulyani, I., Ismunandar, and Onggo, D. (2021). *Docking Interaction of Chromium(III) Picolinate and Chromate Ion Compounds with Protein Tyrosine Phosphatase as Insulin Receptors. Journal of Physics: Conference Series*, 1751(1).
- Amin, Saeful. 2014. "Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Antibakteri Turunan Benzimidazol Menggunakan Metode PM3". *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. 12(1): h. 254-261.
- Anbu, N. and Musthafa M D, Velpandian V. 2017. Anti-Diabetic Activity of Polyherbal Formulation *Aavaraiyathi Churnam* in Alloxan Induced Diabetic Rats. *Int. J Toxicol Pharmacol Res.* 14(4):77-80.
- Andrew. T., Francoeur, P., Aggarwal, R., Masuda, T., Meli, R., Ragoza, M., Sunseri, J., and Koes, D. R. 2021. GNINA 1.0: molecular *docking* with deep learning. *Journal of Cheminformatics*, 13(1), 1–20.
- Annisa Eka Yanti. (2023). *STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA KOMPLEKS Cr(III)-ASPARTAT DAN Cu(II)-ASPARTAT TERHADAP PROTEIN 1Z12 SEBAGAI ANTIDIABETES*. Skripsi, Program Studi Sarjana Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Lampung; Universitas Lampung.
- Arba, Muhammad. *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Yogyakarta: Deepublish, 2019.
- Asmara. A.P., Mudasir, Siswanta, D. 2015. "Penentuan Metode Komputasi untuk Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Senyawa Turunan Triazolopiperazin Amida". *Islamic Science and Technology*, 1(1): h.20-23.
- Azis, F.K., Nukitasari, C., Oktavianingrum, F.A., Ariyati, L.W., dan Santoso, B. 2016. Hasil In Silico Senyawa Z12501572, Z00321025, SCB5631028 dan SCB13970547 Dibandingkan Turunan Zerumbon terhadap Human Liver Glycogen Phosphorylase (1l5Q) Sebagai Antidiabetes. *Jurnal Kimia Valensi*. 2(2):120-124.
- Badawi A, Klip A, Haddad P, Cole DE, Bailo BG, El-Sohemy A, and Karmali M. 2010. Type 2 diabetes and inflammation: prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 3:173–86.
- Bahrambeigi, S., Yousefi, B., Rahimi, M., and Shafiei-Irannejad, V. 2019. Metformin; an old antidiabetic drug with new potentials in bone disorders. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 109(10), 1593–1601.
- Baker, D. and Sali, A. 2020. Protein structure prediction and structural genomics. *Science*, 294, 93–96.

- Barbagallo M, Dominguez LJ. 2015. Magnesium and type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 6(10):1152-7.
- Bell S, Farran B, MCGurnaghan S, Mccrimmon RJ, Leese GP, and Petrie JR,. 2017. Risk of acute kidney injury and survival in patients treated with Metformin: an observational cohort study. *BMC Nephrol*. 18:163.
- Bharti S.K. and Singh S.K. 2009. Metal Based Drugs: Current Use and Future Potential. *Der Pharmacia Lettre*. 1 (2):39-51.
- Bhat A, Sebastiani G, and Bhat M. 2015. Systematic review: preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol*. 7:1652–9.
- Bielenica, A., Drzewiecka-Antonik, A., Rejmak, P., Stefańska, J., Koliński, M., Kmiecik, S., Lesyng, B., Włodarczyk, M., Pietrzyk, P., and Struga, M. 2018. Synthesis, Structural And Antimicrobial Studies Of Type Ii Topoisomerase-Targeted Copper(Ii) Complexes Of 1,3-Disubstituted Thiourea Ligands. *Journal Of Inorganic Biochemistry*, 182, 61–70.
- Bohari, M.H., Srivastava, H.K. & Sastry, G.N. Analogue-based approaches in anti-cancer compound modelling: the relevance of QSAR models. *Org Med Chem Lett*. 1, 3 (2011).
- Breining P, Jensen JB, Sundelin EI, Gormsen LC, Jakobsen S, and Busk M,. 2018. Metformin targets brown adipose tissue in vivo and reduces oxygen consumption in vitro. *Diabetes Obes Metab*. 20(22), 64–73.
- Burgeson, J. R., Moore, A. L., Boutilier, J. K., Cerruti, N. R., Gharaibeh, D. N., Lovejoy, C. E., Amberg, S. M., Hruby, D. E., Tyavanagimatt, S. R., Allen, R. D., and Dai, D. 2012. Sar Analysis Of A Series Of Acylthiourea Derivatives Possessing Broad-Spectrum Antiviral Activity. *Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters*, 22(13), 4263–4272.
- Cherkasov, A., Muratov, E. N., Fourches, D., Varnek, A., Baskin, I. I., Cronin, M., & Consonni, V. 2014. QSAR modeling: where have you been? Where are you going to?. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(12), 4977-5010.
- Datta, C., Das, D., Mondal, P., Chakraborty, B., Sengupta, M., and Bhattacharjee, C. R. 2015. Novel water soluble neutral vanadium(IV)-antibiotic complex: Antioxidant, immunomodulatory and molecular *docking* studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97(4), 214–224.
- Dewi, A. A. U. 2020. *Model HKSA Senyawa Turunan Isoflavonoid sebagai Agen Sitotoksik terhadap Sel MCF-7 dengan Metode Semiempiris PM3* (Doctoral dissertation, Universitas Jenderal Soedirman).

- Doğan H., Doğan Ş.D., Gündüz M.G., Krishna V.S., Lherbet C., Sriram D., Şahin O., Sarıpınar E. 2020. Discovery of hydrazone containing thiadiazoles as *Mycobacterium tuberculosis* growth and enoyl acyl carrier protein reductase (InhA) inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 188:112035.
- Doğan, Ş. D., Gündüz, M. G., Doğan, H., Krishna, V. S., Lherbet, C., and Sriram, D. 2020. Design And Synthesis Of ThioureaBased Derivatives As Mycobacterium Tuberculosis Growth And Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (Inha) Inhibitors. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 199.
- Erukainure, O. L., Otukile, K. P., Harejane, K. R., Salau, V. F., Aljoundi, A., Chukwuma, C. I., and Matsabisa, M. G. 2023. Computational insights into the antioxidant and antidiabetic mechanisms of cannabidiol: An in vitro and in silico study. *Arabian Journal of Chemistry*, 16(7), 104842.
- Fakih, T. M., Arumsari, A., Dewi, M. L., Hazar, N., and Syarza, T. M. 2021. Identifikasi Mekanisme Molekuler Senyawa Ftalosianina sebagai Kandidat Photosensitizer pada Terapi Fotodinamika secara In Silico. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), 37.
- Fan, J., Fu, A., and Zhang, L. 2019. Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7(2), 83–89.
- Fauza, M., dan Febriawan, R. 2023. *Suharmanto 1 Perkembangan Terbaru Pengobatan Herbal Untuk Diabetes Melitus Tipe 2 Agromedicine*. 10, 106–111.
- Flory, J., and Lipska, K. 2019. Metformin in 2019. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 321(19), 1926–1927.
- Francisco Miralles-Linares, Susana Puerta-Fernandes, M. Rosa Bernal-Lopez, Francisco J. Tinahones, Raul J. Andrade, Ricardo Gomez-Huelgas. 2012. Metformin-Induced Hepatotoxicity. *Diabetes Care*.35 (3): e21.
- Forte G, Bocca B, Peruzzu A, Tolu F, Asara Y, Farace C, Oggiano R, and Madeddu R. 2013. Blood metals concentration in type 1 and type 2 diabetics. *Biol Trace Elem Res*.156(1–3):79–90.
- Gauraf Anand. 2012. *QSAR : Molecular modeling, design and syynthesis of phosphodiesterase antagonist*. School of Pharmaceutical Sciences. Modipuram, Meerut – 250110 (India).
- Goodarzi, M., Dejaegher, B., & Heyden, Y. V. (2012). Feature selection methods in QSAR studies. *Journal of AOAC International*, 95(3), 636-651.

- Gurzov, E. N., William, J. S., Thomas C. B., Helen, E. 2015. Protein tyrosine phosphatase: molecular switches in metabolism and diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 26(1-58).
- Hamdani, H. EL, and Amane, M. EL. 2019. Preparation, spectral, antimicrobial properties and anticancer molecular *docking* studies of new metal complexes  $[M(\text{caffeine})_4]^{2+}$ ;  $M = \text{Fe(II)}, \text{Co(II)}, \text{Mn(II)}, \text{Cd(II)}, \text{Zn(II)}, \text{Cu(II)}, \text{Ni(II)}$ . *Journal of Molecular Structure*, 1184, 262–270.
- Hamedifard, Z., Farrokhian, A., Reiner, Ž. et al. 2020. The effects of combined magnesium and zinc supplementation on metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *Lipids Health Dis* 19, 112.
- Hassanien, M., Entsar A., Saad, dan Kholoud H. Radwan. 2020. Antidiabetic activity of cobalt–quercetin complex: A new potential candidate for diabetes treatment. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 10(12):44-52.
- Hata A., Doi Y., Ninomiya T., Mukai N., Hirakawa Y., Hata J., Ozawa M., Uchida K., Shirota T., and Kitazono T. 2013. Magnesium intake decreases Type 2 diabetes risk through the improvement of insulin resistance and inflammation: The Hisayama Study. *Diabet. Med.* 30:1487–1494.
- Heffernan, S.M.; Horner, K.; De Vito, G.; Conway, G.E. 2019. The Role of Mineral and Trace Element Supplementation in Exercise and Athletic Performance: A Systematic Review. *Nutrients*, 11, 696.
- Hiromura, M., and Sakurai H. 2016. Action Mechanism of MetalloallixinComplexes as AntidiabeticAgents. *Pure Appl. Chem.* 80(12).
- Hosseini Dastgerdi, A., Ghanbari Rad, M., & Soltani, N. 2022. The Therapeutic Effects of Magnesium in Insulin Secretion and Insulin Resistance. *Advanced biomedical research*, 11, 54.
- Isnaini, N., & Ratnasari. (2018). Faktor Risiko Mempengaruhi Kejadian Diabetes Mellitus Tipe Dua. *Jurnal Kebidanan Dan Keperawatan Aisyiyah*, 14(1), 59– 68.
- Ishmahdina, A., Martino, Y., & Damayanti, D. S. 2021. Studi *In Silico* Potensi Antidiabetes Senyawa Aktif Produk Fermentasi Biji Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris* L.) Dalam Menghambat Enzim Alpha Amylase Dan Maltase-Glucoamylase. *Journal of Community Medicine*, 9(2).

- Ivanović, V., Rančić, M., Arsić, B., and Pavlović, A. 2020. Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions. *Chemia Naissensis*, 3(1), 171–181.
- Jakusch, T., and Kiss, T. 2017. In vitro study of the antidiabetic behavior of vanadium compounds. *Coordination Chemistry Reviews*, 351(4), 118–126.
- Jaundoo, R.; Bohmann, J.; Gutierrez, G.E.; Klimas, N.; Broderick, G.; Craddock, T.J.A. 2018. Using a consensus *docking* approach to predict adverse drug reactions in combination drug therapies for gulf war illness. *Int. J. Mol. Sci.* 19:3355.
- Jensen F., 2017. *Introduction to Computational Chemistry*. University of Southern Odense, Denmark.
- Jiang R., Manson JE., Meigs JB., Ma J., Rifai N., and Hu FB. 2004. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women. *JAMA*. 291(6):711–717.
- Jiang, S., Zhou, S., Liu, H., Peng, C., Zhang, X., Zhou, H., Wang, Z., and Lu, Q. 2021. Concentrations of vanadium in urine with hypertension prevalence and blood pressure levels. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 213, 112028.
- Joao T. S.Coimbra, Ralph Feghali, Rui P. Ribeiro, Maria J. Ramos and Pedro A. Fernandes. 2022. The importance of intramolecular hydrogen bonds on the translocation of the small drug piracetam through a lipid bilayer. *RSC Adv.* 11 ; 899-908.
- Juan Bueno. 2020. *ADMETox: Bringing Nanotechnology Closer to Lipinski's Rule of Five*. Preclinical Evaluation of Antimicrobial Nanodrugs.
- Jun-Koo Yi, Zae-Young Ryoo, Jae-Jung Ha, Dong-Yep Oh, Myoung-Ok Kim, and Sung-Hyun Kim. 2019. Benefcial effects of 6-shogaol on hyperglycemia, islet morphology and apoptosis in some tissues of streptozotocin-induced diabetic mice. *Diabetol Metab Syndr.* 11(15):2-13.
- Khamouli, S., Belaidi, S., Bakhouch, M., Chtita, S., Hashmi, M. A., & Qais, F. A. 2022. QSAR modeling, molecular docking, ADMET prediction and molecular dynamics simulations of some 6-arylquinazolin-4-amine derivatives as DYRK1A inhibitors. *Journal of Molecular Structure*, 1258, 132659.
- Krabill, A. D., & Zhang, Z. Y. 2021. Functional interrogation and therapeutic targeting of protein tyrosine phosphatases. *Biochemical Society transactions* 49(4), 1723–1734.

- La Kilo, J., La Kilo, A., & Hamdiani, S. 2021. QSAR and Ab Initio studies of quinolon-4 (1H)-imine derivatives as antimalarial agents. *Acta Chimica Asiana*, 4(1), 192-196.
- Lamanna C, Monami M, Marchionni N, and Mannucci E. 2011. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 13:221–8.
- Lepailleur, A., Freret, T., Lemaître, S., Boulouard, M., Dauphin, F., Hinschberger, A.; Dulin, F., Lesnard, A., Bureau, R., and Rault, S. 2014. Dual histamine H3R/serotonin 5-HT4R ligands with anti-amnesic properties: pharmacophore-based virtual screening and polypharmacology. *J. Chem. Inf. Model*. 54, 1773–1784.
- Li Z, Lu J, Wu C, Pang Q, Zhu Z, Nan R, Du R, Chen J. 2017. Toxicity Studies of Ethyl Maltol and Iron Complexes in Mice. *Biomed Res Int*. 2640619.
- Lin, F. Y., & MacKerell, A. D., Jr. 2019. Force Fields for Small Molecules. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 21–54.
- Lopez-Ridaura R., Willett W.C., Rimm E.B., Liu S., Stampfer M.J., Manson J.E., and Hu F.B. 2014. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*. 27:134–140.
- Luthfia Pritania Putri. 2023. *SINTESIS DAN KARAKTERISASI SENYAWA KOMPLEKS Co(II)–GLISIN, Mn(II)–GLISIN SERTA UJI ANTIDIABETES TERHADAP MENCIT (Mus musculus L.) DAN UJI IN SILICO PADA PROTEIN 5DI1*. Jurusan Kimia, FMIPA ; Universitas Lampung.
- Lv, Z., and Guo, Y. 2020. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 11(4), 1–10.
- Malaphong, C., Tangwanitchakul, A., Boriboon, S., and Tangtreamjitmun, N. 2022. A simple and rapid HPLC method for determination of S-allyl-L-cystein and its use in quality control of black garlic samples. *Lwt*, 160(2), 113290.
- Male, Yusthinus. T. 2018. Prediksi Potensi Antikanker Senyawa Turunan Xanton Menggunakan Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas (HKSA). *Chemistry*. 11(1): h. 1-6.
- Manal Kamal M.S., Naglaa K., and Khadega A. 2019. Evaluation of trace elements and Malondialdehyde levels in type II diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev*, 3:214–218.



- Mansi Verma, Shyam Ji Gupta, Anurag Chaudhary, Vipin K. Garg. 2017. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors as antidiabetic agents – A brief review. *Bioorganic Chemistry*. Volume 70.
- Mauri, A., Consonni, V., Pavan, M., & Todeschini, R. 2006. Dragon software: An easy approach to molecular descriptor calculations. *MATCH Communications in Mathematical and in Computer Chemistry*, 56, 237-248.
- Miao, R., Fang, X., Zhang, Y., Wei, J., Zhang, Y., & Tian, J. 2023. Iron metabolism and ferroptosis in type 2 diabetes mellitus and complications: mechanisms and therapeutic opportunities. *Cell Death & Disease*, 14(3), 186.
- Mohn, E.S.; Kern, H.J.; Saltzman, E.; Mitmesser, S.H.; McKay, D.L. 2018. Evidence of Drug–Nutrient Interactions with Chronic Use of Commonly Prescribed Medications: An Update. *Pharmaceutics*. 10:36.
- Mooren FC, Kruger K, Volker K, Golf SW, Wadeuhl M, and Kraus A. 2011. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects-a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes Obes Metab*.13(3):281–284.
- Morales, D.R., and Morris AD. 2015. Metformin in cancer treatment and prevention. *Annu Rev Med*. 66:17–29.
- Motloun, D. M., Mashele, S. S., Matowane, G. R., Swain, S. S., Bonnet, S. L., Noreljaleel, A. E. M., Oyedemi, S. O., and Chukwuma, C. I. 2020. Synthesis, characterization, antidiabetic and antioxidative evaluation of a novel Zn(II)-gallic acid complex with multi-facet activity. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(10), 1412–1426.
- Muchtaridi, Yanuar. A., Megantara, S., Purnomo, H. 2018. *Kimia Medisinal: Dasar-dasar dalam Perancangan Obat Edisi Pertama*. Prenadamedia Group : Jakarta.
- Mulatsari, E., Martati, T., Mumpuni, E., Hidayat, A.M. 2019 . “Analisis QSAR Senyawa Turunan Diosmetin sebagai Antioksidan Baru dengan Metode Semi Empirik AM1”. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 11(2): h. 51-57.
- MY Bima, M. L., Rahmayani, F., & Mutiara, H. 2023. Diagnostics, Risk Factors, and Management of Diabetic Neuropathy. *Medical Profession Journal of Lampung*. 13(1), 59-65.

- Nadia Amirudin, Albeny Joslyn Panting, Nurbaidurah Ithnain, Rosnani Kassim, Hapsah Mohd Dusa. 2019. Exploring type 2 diabetes patients' perception and understanding on the usage of diabetes conversation map at Hospital Tuanku Jaafar, Negeri Sembilan, Malaysia. *International Journal of Health Science & Research*. 9 (1). 171-180.
- Navarro-Alarcon, M., Ruiz-Ojeda, F. J., Blanca-Herrera, R. M., and Agil, A. 2013. Antioxidant activity of melatonin in diabetes in relation to the regulation and levels of plasma Cu, Zn, Fe, Mn, and Se in Zucker diabetic fatty rats. *Nutrition*, 29(5), 785–789.
- Neven E, Vervaet B, Brand K, Gottwald-Hostalek U, Opdebeeck B, and De Mare A,. 2018. Metformin prevents the development of severe chronic kidney disease and its associated mineral and bone disorder. *Kidney Int*. 94:102–13.
- Nicolás Cabrera, Sebastián A. Cuesta, José R. Mora, Luis Calle, Edgar A. Márquez, Roland Kaunas, and José Luis Paz. 2022. In Silico Searching for Alternative Lead Compounds to Treat Type 2 Diabetes through a QSAR and Molecular Dynamics Study. *Pharmaceutics*. 14(2): 232.
- Nindita. LD dan IGM Sanjaya. 2014. Modelling A Quantitative Structure And Activity Relationship (Qsar) In Pinocembrin And Its Derivative As. *UNESA Journal of Chemistry* . Vol. 3(2).
- Nisa, FK., Kasmui, K., Harjito, H. 2015. Uji Aktivitas Antioksidan pada Modifikasi Senyawa Khrisin dengan Gugus Alkoksi Menggunakan Metode Recife Model 1 (RM1). *Jurnal MIPA*. 38(2): h. 160-168.
- Nusret Ertas, Hayriye Eda Satana Kara. 2015. L-Cysteine capped Mn-doped ZnS quantum dots as a room temperature phosphorescence sensor for in-vitro binding assay of idarubicin and DNA. *Biosensors and Bioelectronics*, 70 : 345-350,
- Okaiyeto K, Falade AO, and Oguntibeju OO. 2019. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 11(3): 45–63
- Oktorina, R., Wahyuni, A., and Harahap, E. Y. 2019. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Perilaku Pencegahan Ulkus Diabetikum Pada Penderita Diabetes Mellitus. *REAL in Nursing Journal*, 2(3), 108.
- Olcott AP, Tocco G, Tian J, Zekzer D, Fukuto J, Ignarro L, and Kaufman DL. A. 2014. Salen-Manganese Catalytic Free Radical Scavenger Inhibits Type I Diabetes and Islet Allograft Rejection. *Diabetes*. 53(10):2574-80.

- Orbea A, Ortiz-Zarragoitia M, Sole M, Porte C, and Cajaraville MP. 2012. Antioxidant enzymes and peroxisome proliferation in relation to contaminant body burdens of PAHs and PCBs in bivalve molluscs, crabs and fish from the Urdaibai and Plentzia estuaries (Bay of Biscay) *Aquat Toxicol.* 58(1–2):75–98.
- Pandey G, JainGC, and Mathur N. 2012. Therapeutic Potential of Metals in Managing Diabetes Mellitus:AReview. *J Mol Pathophysiol.* 1(1):63-76.
- Parthiban P, Ravikumar J, Anbu, and Ashwini Anjana. 2012. Antidiabetic Activity of KovaiKizhangu Chooranam in Alloxan Induced Diabetic Rats. *Int. J Life Sci Pharma Res.* 2(4):68-72.
- Paschou, S. A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G. P., and Kanaka-Gantenbein, C. 2018. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections*, 7(1), 38–46.
- Patel, D., Ayesha, I. E., Monson, N. R., Klair, N., Patel, U., Saxena, A., & Hamid, P. 2023. The Effectiveness of Metformin in Diabetes Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 15(9).
- Pattan SR, Pawar S. B., Vetal S.S., Gharate U. D. and Bhawar S. B. 2012. The Scope of Metal Complexes in Drug Design-A Review. *Indian Drugs.* 49(11):5-12.
- Patterson, C. C. 2018. Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 62, 408–417.
- Paul, B. D., Sbodio, J. I., and Snyder, S. H. 2018. Cysteine Metabolism in Neuronal Redox Homeostasis. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(5), 513–524.
- Pawar, S. P., Patil, T. J., and Bendre, R. S. 2018. Synthesis, Characterization and In-Vitro Antidiabetic Studies of Vanadium Complexes derived from N2O 2 donor Ligands . *Asian Journal of Research in Chemistry*, 11(1), 8.
- Pingaew, R., Sinthupoom, N., Mandi, P., Prachayasittikul, V., Cherdtrakulkiat, R., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., and Prachayasittikul, V. 2017. Synthesis, Biological Evaluation And In Silico Study Of Bis-Thiourea Derivatives As Anticancer, Antimalarial And Antimicrobial Agents. *Medicinal Chemistry Research*, 26(12), 3136–3148.
- Pinzi, L., and Rastelli, G. (2019). *Molecular Docking: Shifting Paradional.* *Journal of Molecular Sciences*, 20(18).

- Piskin E, Cianciosi D, Gulec S, Tomas M, Capanoglu E. 2022. Iron Absorption: Factors, Limitations, and Improvement Methods. *ACS Omega*. 7(24):20441-20456.
- Pratama, A. B., Herowati, R., & Ansory, H. M. 2021. Studi Docking Molekuler Senyawa Dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans H.*) Dan Senyawa Turunan Miristisin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit. *Majalah Farmaseutik*, 17(2), 233.
- Protein 5KQG. <https://www.rcsb.org/structure/5KQG>. Diakses pada September 2023.
- R. Feng, L. Dong, L. Wang, Y. Xu, H. Lu, and J. Zhang, 2019. Development of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors with novel structure by molecular *docking* and dynamics simulation, *Journal of Molecular Modeling*, 25(6): 1–11
- Rakhman, Khusna A. 2019. Kajian Senyawa Turunan Benzopirazin sebagai Antimalaria Menggunakan Metode HKSA dan MLR. *Jurnal Kimia dan Pendidikan*. 4(2): h. 112-126.
- Ranade VV, Somberg JC. 2021. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther*. 8(5):345-57.
- Rehman, T., Shabbir, M. A., Inam-Ur-Raheem, M., Manzoor, M. F., Ahmad, N., Liu, Z. W., Ahmad, M. H., Siddeeg, A., Abid, M., and Aadil, R. M. 2020. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Science and Nutrition*, 8(9), 4696–4707.
- Riyanto, S. dan Hatmawan, A.A. 2020. *Metode Riset Penelitian Kuantitatif Penelitian di Bidang Manajemen, Teknik, Pendidikan, dan Eksperimen*. Deepublish ; Yogyakarta.
- Roshana, D, V., Sharmilla, C., Subramanian, S, P., 2018. TF-231, a Mixture of Gymnemic Acid, Trigonelline and Ferulic Acid Significantly Ameliorates Oxidative Stress in Experimental Type 2 Diabetes in Rats. *Canadian Journal of Diabetes*. Volume 42.
- Sabeena, G., Rajaduraipandian, S., bala, S. P. M., Manju, T., Alhadlaq, H. A., Mohan, R., Annadurai, G., and Ahamed, M. 2022. In vitro antidiabetic and anti-inflammatory effects of Fe-doped CuO-rice husk silica (Fe-CuO-SiO<sub>2</sub>) nanocomposites and their enhanced innate immunity in zebrafish. *Journal of King Saud University - Science*, 34(5), 102121.
- Saeedi, P., Andri, M., Esti, M., dan Raymond, R. 2019. *Docking* molecular of *Trigonella foenum-graceum* as Antidiabetic using molegro virtual *docking*. *Jurnal Jamu Indonesia*. 4(2):74-80.

- Sales, C. H., Pedrosa, L. F. C., Lima, J. G., Lemos, T. M. A. M., and Colli, C. 2011. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Clinical Nutrition*, 30(3), 359–364.
- Sameem, B., Khan, F., and Niaz, K. 2019. L-Cysteine. In *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*. Elsevier Inc.
- Scheen, A, J., Esser, N., Paquot, N., 2015. Antidiabetic agents: Potential anti-inflammatory activity beyond glucose control. *Diabetes & Metabolism*. Volume 41.
- Seo JW, Park TJ. 2008. Magnesium metabolism. *Electrolyte Blood Press*. 6(2):86-95.
- Setyanto, N.W. dan Lukodono, R.P. 2017. *Teori dan Aplikasi Desain Eksperimen Taguchi*. UB Press : Malang.
- Simcox, J. A., and McClain, D. A. 201). Iron and diabetes risk. *Cell Metabolism*, 17(3), 329–341.
- Stanford, S., Aleshin, A., Zhang, V. 2017. Diabetes reversal by inhibition of the low-molecular-weight tyrosine phosphatase. *Nat Chem Biol*, 624–632.
- Strecker, C., and Meyer, B. 2018. Plasticity of the binding site of renin: optimized selection of protein structures for ensemble *docking*. *J. Chem. Inf. Model*. 58, 1121–1131.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, and van Haeften TW. 2005. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 365:1333–46.
- Sudha, S.J., and Askar ali. 2022. Investigation of new schiff base transition metal (II) complexes theoretical, antidiabetic and molecular *docking* studies. *Journal Molecular Structure*. Vol 1259.
- Thomas G. 2013. *Fundamentals of Medicinal Chemistry*. West Sussex: John Wiley
- Thompson KH and Orvig C. 2016. Metal Complexes in Medicinal Chemistry: New Vistas and Challenges in Drug Design. *Dalton Trans*. 761-64.
- Titiek Berniyanti. 2018. *Biomarker Toksisitas : Paparan Logam Tingkat Molekuler*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Tomyn, S., Shylin, S., Bykov, D. et al. 2017. Indefinitely stable iron(IV) cage complexes formed in water by air oxidation. *Nat Commun* 8.

- Tropsha, A. 2010. Best practices for QSAR model development, validation, and exploitation. *Molecular Informatics*. 29(6-7), 476-488.
- Utomo, S. B., Sanubari, F., Utami, B., & Nurhayati, N. D. 2017. Analysis of a Quantitative Relationship Between the Structure and Analgesic Activity of Meperidin Derivatives Using Semi-Empirical AM1 Method. *JKPK (Jurnal Kimia dan Pendidikan kimia)*, 2(3), 158-168.
- Vadivelan.R, Umasankar. P, Dipanjan.M, Dhanabal. S.P, Shanish.A, Satishkumar M.N, and Elanko K. 2011. Antidiabetic Activity of MadhumegaChuranam (Siddha formulation) in AlloxanInduced Diabetic Rats. *Der Pharmacia Sinica*. 2(2):299.
- Veerasamy, R., & Rajak, H. 2021. Qsar studies on neuraminidase inhibitors as anti-influenza agents. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(2), 151.
- Verma, J., Khedkar, V. M., & Coutinho, E. C. 2010. 3D-QSAR in drug design - a review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10(1), 95-115.
- Wang C, Deng H, Xu Y and Liu Y. 2022. Literature review of the clinical characteristics of metformininduced hepatotoxicity. *Front. Pharmacol*. 13:969505.
- Wang, J.; Zhang, Z.-Y.; Yu, Z.-H. 2016. Co-crystal structure of LMW-PTP in complex with 2-(benzothiazol-2-ylamin o)-2-oxo-1-phenylethanesulfonic acid (PDB ID: 5KQG). *World Wide Protein Data Bank*, Page 1-13.
- Widiyanti, H., Banon, C., & Adfa, M. 2021. Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur terhadap Aktivitas Turunan Senyawa Cubebin sebagai Antikanker dengan Metode Recife Model 1 (RM1). *Bencoolen Journal of Pharmacy*, 1(1), 46-58.
- World Health Organization (WHO). 2023. <https://www.who.int/health-topics/diabetes>. Diakses pada September 2023.
- Yendapally, R., Sikazwe, D., Kim, S. S., Ramsinghani, S., Fraser-Spears, R., Witte, A. P., and La-Viola, B. 2020. A review of phenformin, metformin, and imeglimin. *Drug Development Research*, 81(4), 390–401.
- Yeni, Supandi, Khalishah, Y. 2018. “HKSA dan Penambatan Molekuler Senyawa Turunan Kumarin sebagai Antikanker Kolon”. *Bioeduscience* 1(2) : h. 45-52.

- Yoshikawa Y., and Yasui H. 2012. Zinc Complexes Developed as Metallopharmaceutics for Treating Diabetes Mellitus based on the Bio-Medicinal Inorganic Chemistry. *Curr. Topics Med Chem.* 12(3):210-18.
- Yung, J. H. M., & Giacca, A. (2020). Role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in obesity and type 2 diabetes. *Cells*, 9(3), 706.
- Zain, D. N., Amin, S., & Indra, I. 2021. HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS FUNGISIDA TURUNAN 1, 2, 4-THIADIAZOLIN MENGGUNAKAN METODE Austin Model 1 (Am1). *Journal Of Pharmacopolium*, 3(3).
- Zhao, H. and Caflish, A. 2010. RDOCK: Discovery of ZAP70 inhibitors by high-throughput *docking* into a conformation of its kinase domain generated by molecular dynamics. *Bioorff Med Chem Lett.* 23, 5721-5726.