

**SIMULASI *MOLECULAR DOCKING* DAN *MOLECULAR DYNAMIC*  
SENYAWA-SENYAWA PADA BIJI NANGKA (*Artocarpus heterophyllus*  
Lam.) TERHADAP RESEPTOR PEROXISOME PROLIFERATOR  
ACTIVATED RECEPTOR GAMMA SEBAGAI ANTIDIABETES  
MELITUS TIPE II**

**Skripsi  
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Farmasi**

**Oleh:  
Safirah Nisa Silviani  
1404015323**





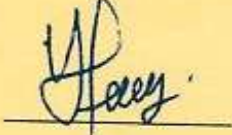




**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA  
JAKARTA  
2020**

Skripsi dengan judul

**SIMULASI MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC  
SENYAWA-SENYAWA PADA BIJI NANGKA (*Artocarpus heterophyllus*  
Lam.) TERHADAP RESEPTOR PEROXISOME PROLIFERATOR  
ACTIVATED RECEPTOR GAMMA SEBAGAI ANTIDIABETES  
MELITUS TIPE II**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:  
**Safirah Nisa Silviani, 1404015323**

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> <b>Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.</b>		<u>12/4 21</u>
<u>Penguji I</u> <b>Dr. apt. Supandi, M.Si.</b>		<u>23/03 21</u>
<u>Penguji II</u> <b>Dr. Priyo Wahyudi, M.Si.</b>		<u>06/05 21</u>
<u>Pembimbing I</u> <b>Rizky Arcintha Rachmania, M.Si.</b>		<u>20/08 21</u>
<u>Pembimbing II</u> <b>apt. Yeni, M.Si.</b>		<u>15 - Agustus 2020</u>
Mengetahui:		
<b>Ketua Program Studi</b> <b>apt. Kori Yati, M.Farm.</b>		<u>19 - September - 21</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **20 Februari 2020**

## ABSTRAK

### SIMULASI MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC SENYAWA-SENYAWA PADA BIJI NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) TERHADAP RESEPTOR PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR GAMMA SEBAGAI ANTIDIABETES MELITUS TIPE II

Safirah Nisa Silviani  
1404015323

Diabetes melitus tipe 2 terjadi akibat tubuh tidak bisa menggunakan produksi insulin dengan efektif, sehingga kadar glukosa normal dalam darah tidak tercapai. PPAR $\gamma$  berperan dalam proses sensitisasi insulin, dan digunakan sebagai target terapi diabetes melitus tipe 2. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui senyawa yang memiliki aktivitas lebih baik dari biji buah nangka dibandingkan obat antidiabetes melitus yaitu golongan tiazolidindion dan menguji kestabilan senyawa biji buah nangka. Metode yang digunakan untuk penelitian ini yaitu *Molecular docking* dan *molecular dynamic*. Ligan yang digunakan terdiri dari ligan pembanding pioglitazon, dan delapan belas senyawa ligan dari biji buah nangka. Sedangkan untuk reseptor yaitu PPAR gamma dengan kode pdb 2XKW. *Docking* dilakukan menggunakan PLANTS. Simulasi *molecular dynamics* menggunakan aplikasi GROMACS. Hasil penelitian dari delapan belas senyawa ligan biji buah nangka diperoleh nilai *score* CHEMPLP terendah dan memenuhi syarat *Lipinski's Rule of Five* adalah kuwanon c dengan nilai -98.0631 kkal/mol. Pada simulasi *molecular dynamics* dilihat parameter yaitu energi potensial, RMSD, RMSF. Hasil trajektori kuwanon c *molecular dynamic* yang fluktuatif dan cenderung tidak stabil. Dapat disimpulkan kuwanon c tidak stabil maka dari itu tidak dijadikan kandidat obat antidiabetes melitus tipe 2.

**Kata Kunci:** Diabetes Melitus Tipe 2, Ppargamma, *Molecular Docking*, *Molecular Dynamic*.

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, penulis memanjatkan segala puji dan syukur kehadiran Allah., karena atas berkat, rahmat, dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul: **“SIMULASI MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC SENYAWA-SENYAWA PADA BIJI NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) TERHADAP RESEPTOR PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR GAMMA SEBAGAI ANTIDIABETES MELITUS TIPE II”**.

Penulisan skripsi ini dilakukan dengan tujuan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta.

Penyelesaian skripsi ini tak lepas dari dukungan berbagai pihak yang telah meluangkan waktunya serta memberikan arahan, bimbingan, motivasi, kritik dan saran kepada penulis. Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
2. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Ketua Program Studi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA Jakarta.
3. Ibu Rizky Arcinthy Rachmania, M.Si., selaku pembimbing pertama dan Ibu apt. Yeni, M.Si., selaku pembimbing kedua, yang dengan usahanya dalam memberikan kontribusi nyata berupa bimbingan, arahan, kritik dan saran pada penulis dalam proses penyelesaian skripsi.
4. Ibu Hayati selaku pembimbing akademik atas bimbingan dan nasihat serta motivasi untuk segera menyelesaikan skripsi ini.
5. Rekan-rekan di Program Farmasi di universitas Prof. Dr. HAMKA Jakarta angkatan 2014 yang telah menjadi teman sekaligus menjadi keluarga besar penulis selama ini.

Akhir kata, penulis berharap berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan pembaca serta dapat memberikan kontribusi ilmu pengetahuan bagi semua pihak.

Jakarta, Februari 2020

Penulis



## DAFTAR ISI

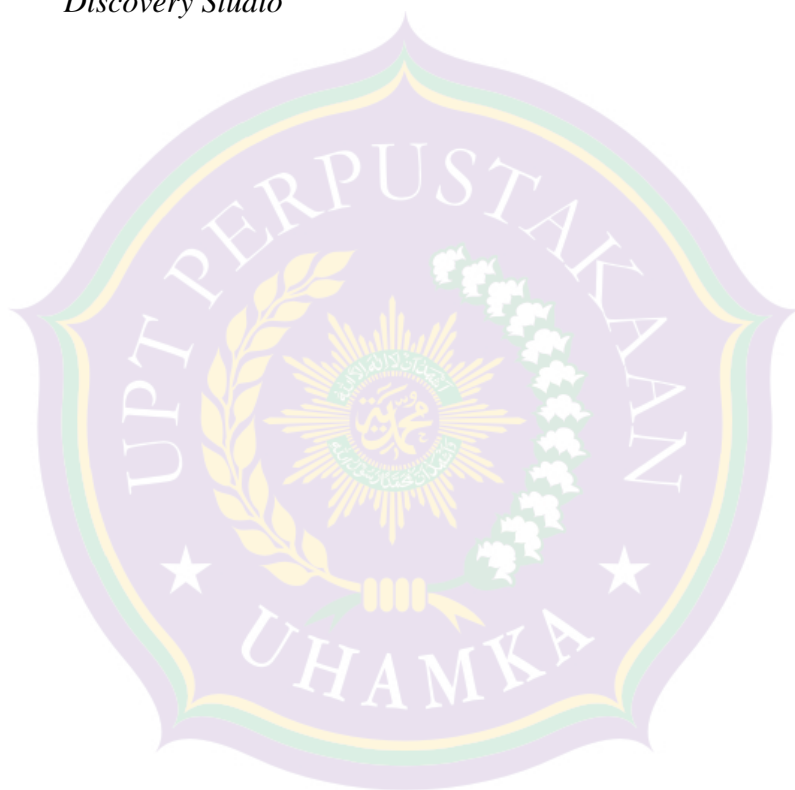
	Hlm
<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>ix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>5</b>
A. Landasan Teori	5
1. Diabetes Melitus Tipe II	5
2. Antidiabetik Oral Golongan Tiazolidindion (TZD)	8
3. <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma(PPAR-<math>\gamma</math>)</i>	10
4. Nangka ( <i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam)	12
5. Flavonoid	16
6. Terpenoid	16
7. Fitosterol	16
8. Aturan Lipinski	17
9. Interaksi Ikatan antara Ligan dan Reseptor	18
10. Kimia Komputasi	20
B. Kerangka Berpikir	24
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>26</b>
A. Tempat dan Waktu Penelitian	26
B. Alat dan Bahan Penelitian	26
1. Alat Penelitian	26
2. Bahan Penelitian	26
C. Prosedur Penelitian	27
1. Instalasi Sistem Operasi Linux dan Aplikasi Pendukung	27
2. Penyiapan Struktur Protein	27
3. Preparasi Struktur Ligan	28
4. Proses Redocking	28
5. Validasi Metode <i>Molecular Docking</i>	29
6. Proses <i>Molecular Docking</i> Ligan dan Reseptor	29
7. Analisis dan Visualisasi <i>Molecular Docking</i>	30
8. Simulasi <i>Molecular Dynamics</i>	30
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>34</b>
A. Persiapan Struktur Reseptor PPAR $\gamma$	34
B. Persiapan Ligan	34
C. Validasi Metode <i>Docking</i>	35
D. Simulasi dan Analisis <i>Molecular Docking</i>	36
E. Ligan yang Memenuhi Aturan Lipinski <i>Rule of Five</i>	38

F. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i>	40
G. Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	45
H. Analisis Hasil Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	46
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>50</b>
A. Simpulan	50
B. Saran	50
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>51</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>57</b>



## DAFTAR TABEL

	<b>Hlm</b>
Tabel 1. Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i> Ligan Pemanding Pioglitazon dan Ligan Uji pada Biji Buah Nangka terhadap reseptor PPARGamma dengan <i>Software</i> PLANTS	37
Tabel 2. Hasil Analisa Aturan Lipinski pada Ligan Pemanding dan Ligan Uji	39
Tabel 3. Hasil Visualisasi <i>Molecular Docking</i> Antara Ligan Pemanding Pioglitazon dengan Reseptor PPAR Gamma Menggunakan <i>Software Discovery Studio</i>	41
Tabel 4. Hasil Visualisasi <i>Molecular Docking</i> Antara Ligan Kuwanon C dengan Reseptor PPAR Gamma Menggunakan <i>Software Discovery Studio</i>	44



## DAFTAR GAMBAR

	<b>Hlm</b>	
Gambar 1.	Mekanisme Pelepasan Insulin dari sel $\beta$ -pankreas	7
Gambar 2.	Mekanisme kerja obat golongan tiazolidindion	9
Gambar 3.	Struktur 2D senyawa obat antidiabetes golongan tiazolidindion yaitu senyawa pioglitazone (C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S) (Chemicalize)	10
Gambar 4.	Mekanisme transkripsi gen PPAR $\gamma$	12
Gambar 5.	Buah Nangka	13
Gambar 6.	Struktur Senyawa Biji Buah Nangka	16
Gambar 7.	Molekular <i>Docking</i> (Mukesh dan Rakesh 2011)	21
Gambar 8.	Hasil Validasi Metode Docking konformasi antara ligan asli terbaik dan ligan asli hasil kristalografi (Warna merah adalah ligan asli terbaik dan warna hijau adalah ligan asli/kristalografi) pada aplikasi YASARA	36
Gambar 9.	Visualisasi 3 Dimensi Kontak Residu Ligan Pembanding (Pioglitazon) dengan Reseptor <i>Peroxisome Proliferator Activated-Receptor Gamma (PPAR gamma)</i> Menggunakan <i>Software Discovery Studio</i>	40
Gambar 10.	Visualisasi 2 Dimensi Kontak Residu Ligan Pembanding (Pioglitazon) Menggunakan <i>Software Discovery Studio</i>	41
Gambar 11.	Visualisasi 3 Dimensi Kontak Residu Ligan Kuwanon C dengan 51 Reseptor <i>Peroxisome Proliferator Activated-Receptor Gamma (PPAR gamma)</i> Menggunakan <i>Software Discovery Studio</i>	43
Gambar 12.	Visualisasi 2 Dimensi Kontak Residu Ligan Kuwanon C Menggunakan <i>Software Discovery Studio</i>	43
Gambar 13.	Grafik Energi Potensial Senyawa Ligan Kuwanon C	47
Gambar 14.	Grafik RMSD pada Senyawa Ligan Kuwanon C	47
Gambar 15.	Grafik RMSF Senyawa Ligan Kuwanon C	48



## DAFTAR LAMPIRAN

		Hlm
Lampiran 1.	Bagan Pola Penelitian	57
Lampiran 2.	Dokumentasi Penelitian	58
Lampiran 3.	Tampilan Protein Data Bank (PDB) 2XKW	60
Lampiran 4.	Visualisasi Menggunakan <i>Discovery studio</i>	61
Lampiran 5.	Tampilan <i>Website Chemicalize</i> untuk Analisis Lipinski	65
Lampiran 6.	Hasil Preparasi Ligan Asli	66
Lampiran 7.	Hasil <i>Score CHEMPLP</i> dari Biji Buah Nangka	67
Lampiran 8.	Paremeter <i>Molecular Dynamic</i> Ligan Kuwanon C	84



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) adalah salah satu keadaan darurat kesehatan global terbesar pada abad ke-21. Setiap tahun semakin banyak orang yang hidup dengan kondisi ini, yang dapat mengakibatkan komplikasi yang mengubah kehidupan. Diperkirakan sebanyak 415 juta orang dewasa saat ini menderita diabetes, dan 318 juta orang dewasa dengan gangguan toleransi glukosa, yang menempatkan mereka pada risiko tinggi perkembangan penyakit di masa depan (*International Diabetes Federation*, 2015). Hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2008, menunjukkan prevalensi DM di Indonesia membesar sampai 57%, pada tahun 2012 angka kejadian diabetes melitus didunia adalah sebanyak 371 juta jiwa, dimana proporsi kejadiandiabetes melitus tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia yang menderita diabetes mellitus dan hanya 5% dari jumlah tersebut yang menderita diabetes melitus tipe 1 (Fatimah, 2015).

Pada penderita DM tipe ini terjadi hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk ke dalam jaringan karena terjadi resistensi insulin yang merupakan turunya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Oleh karena terjadinya resistensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi dalam darah) akan mengakibatkan defisiensi relatif insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin pada adanya glukosa bersama bahan sekresi insulin lain sehingga sel beta pankreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa (Ndraha 2014).

Reseptor inti dari kelompok *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* (PPARs) merupakan salah satu reseptor yang berperan dalam pengaturan diferensiasi adiposity dan homeostasis glukosa. PPAR $\gamma$  berperan dalam proses sensitisasi insulin, dan digunakan sebagai target terapi diabetes mellitus tipe 2. Obat antidiabetes golongan tiazolidindion bekerja dengan terikat pada PPAR $\gamma$ , sehingga meningkatkan perangsangan insulin oleh reseptor Glukosa transporter 4 (GLUT4) dan sintesis glikogen yang menyebabkan peningkatan sinyal insulin dan sensitifitas insulin (Coman dan Socaciu 2012).

Thiazolidinediones merupakan golongan obat anti hiperglikemik yang bekerja menurunkan resistensi insulin (insulin sensitizer). Di Indonesia saat ini golongan obat yang beredar adalah pioglitazon. Mekanisme kerja pioglitazon dalam pengobatan DM2 didasarkan atas perannya mengaktivasi PPAR $\gamma$  dalam tubuh terutama pada jaringan otot, lemak dan hati (Manaf 2014).

Penggunaan obat dalam jangka panjang dapat menyebabkan ketidakpatuhan pasien meningkat. Selain itu, juga menyebabkan terjadinya peningkatan interaksi obat dan efek samping, serta peningkatan biaya yang harus dikeluarkan oleh pasien. Akibatnya banyak pasien yang kemudian mencari alternatif pengobatan lainnya seperti dengan menggunakan tumbuhan obat (Ningsih, 2015).

Salah satu tanaman obat yang memiliki banyak khasiat adalah tanaman nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lamk) (Nasution dan Nst 2014). Pada penelitian yang dilakukan oleh Bhat *et al.* (2017) menunjukkan hasil positif bahwa biji buah nangka mengandung beberapa senyawa antara lain flavonoid,  $\beta$ -sitosterol terpenoid (karoten) dan beberapa senyawa metabolit lainnya. Beberapa senyawa yang dapat berorientasi pada pengobatan diabetes diantaranya flavonoid,  $\beta$ -sitosterol, dan juga terpenoid. Jenis flavonoid yang terkandung dalam biji buah nangka adalah prenylflavonoid antara lain 6-prenilapigenin, albanin A, kudraflavon B, kudraflavon C, artokarpin, norartokarpin, kuwanon C, brosimon I, artonin A, artonin B, sikloheteropilin, sikloheteropilin diasetat, sikloheteropilin perasetat. Jenis senyawa terpenoid yang terkandung dalam biji buah nangka antara lain  $\alpha$ -karoten,  $\alpha$ -zeakaroten,  $\beta$ -karoten-5,6  $\alpha$ -epoxid dan krosetin (Baliga *et al.* 2011). Sedangkan hasil penelitian oleh Shanmugapriya *et al.* (2011) didapatkan kadar total flavonoid pada ekstrak biji buah nangka dalam berbagai fraksi diantaranya fraksi etanol, fraksi aseton, fraksi etil asetat, fraksi air. Penelitian yang dilakukan Osmani *et al.* (2009) menggunakan ekstrak etanol biji nangka (*Artocarpus heterophyllus*) diamati pada tikus diabetes diberikan ekstrak etanol 400 mg/kg didapat kadar konsentrasi glukosa puasa mengalami penurunan. Pada penelitian Dwitianti dkk. (2019) pemberian ekstrak etanol 70% biji buah nangka pada dosis 1 (100 mg/kgBB), dosis 2 (200 mg/kgBB), dan dosis 3 (400 mg/kgBB) selama 14 hari mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus diabetes

mellitus gestasional. Flavonoid dapat menurunkan kadar glukosa darah dengan kemampuannya sebagai zat antioksidan dan bersifat protektif terhadap kerusakan sel  $\beta$  pankreas sebagai penghasil insulin serta dapat meningkatkan sensitivitas insulin (Kaneto *et al.* 1999).

Penambatan molekul adalah simulasi yang dilakukan untuk memprediksi modus/cara interaksi dua molekul baik antara protein-protein, protein-DNA, atau protein-molekul kecil/obat berdasarkan struktur kimianya (Arba 2019). Pada dasarnya tujuan simulasi penambatan molekul ada dua yaitu prediksi modus/cara interaksi dua molekul, prediksi kekuatan interaksi (afinitas ikatan) dua molekul (Arba 2019). Simulasi dinamika molekul (SDM) merupakan simulasi yang dilakukan untuk memantau interaksi ligan dengan protein target dalam rentang waktu tertentu. Simulasi dinamika molekul dilakukan dengan memperhitungkan efek solvasi dan memperlakukan semua molekul baik protein, ligan, ion, maupun air, bebas bergerak (Arba 2019).

Berdasarkan penjelasan di atas, penelitian ini menggunakan metode *molecular docking* dengan *software* PLANTS untuk mengetahui interaksi antara reseptor PPAR $\gamma$  dengan ligan senyawa pada biji buah nangka sebagai antidiabetes melitus tipe II dan senyawa pembandingnya yaitu obat antidiabetik oral golongan tiazolidindion. Karena golongan tiazolidindion (TZD) merupakan ligan bagi PPAR- $\gamma$ . Untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara ligan dengan reseptor protein serta kestabilan yang dimiliki kompleks ligan-protein dalam keadaan terhidrasi digunakan metode simulasi *molecular dynamics* dengan *software* GROMACS. Selain itu, Penelitian ini juga untuk mengetahui perbandingan efektivitas yang paling baik antara senyawa pada biji buah nangka dengan obat golongan tiazolidindion.

## **B. Permasalahan Penelitian**

Senyawa manakah dari biji buah nangka yang memiliki aktivitas lebih baik dibandingkan pioglitazon dan memiliki kestabilan dengan menggunakan metode *molecular docking* dan *molecular dynamics* sebagai pengobatan antidiabetes melitus tipe II.

### **C. Tujuan Penelitian**

Untuk mengetahui senyawa yang memiliki aktivitas lebih baik dari biji buah nangka dibandingkan obat antidiabetes melitus yaitu pioglitazon dan memiliki kestabilan dengan menggunakan metode *molecular docking* dan *molecular dynamics* sebagai antidiabetes melitus tipe II.

### **D. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memperoleh kandidat obat baru dari senyawa pada biji buah nangka dan memperoleh informasi ilmiah terkait interaksi antara senyawa biji buah nangka terhadap reseptor *peroxisome proliferasi aktivasi gamma* yang nantinya dapat dikembangkan untuk pengobatan penyakit diabetes mellitus tipe II.





## DAFTAR PUSTAKA

- Aini FN, Santoso B. 2017. Interaksi 4R06 - Native dengan Isoform Gamma dari Reseptor Peroxisome Proliferator - Activated menggunakan PyRx. *The 5th University Research Colloquium (URECOL)*, 1200–1204.
- Allen MP. 2004. Introduction to Molecular Dynamics Simulation. *Computational Soft Matter*, 23, 1–28.
- Amalia R, Ruswanto. 2019. *Molecular Dinamik Senyawa Turunan Benzimidazol Sebagai Inhibitor Kolinestrase*. Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Perjuangan Tasikmalaya.
- American Diabetes Association. 2011. Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*.
- Arba M. 2019. *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Yogyakarta: Deepublish.
- Asmara A. 2015. *Penentuan Metode Komputasi Untuk Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Senyawa Turunan Triazolopiperazin Amida*. Universitas Islam Negeri Ar Raniry.
- Astawan M, Kasih AL. 2008. *Khasiat Warna-Warni Makanan*. PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Astuti AD, Mutiara AB. 2012. *Simulasi Dinamika Molekuler Protein Dengan Aplikasi GROMACS*. Universitas Gunadarma.
- Baliga MS, Shivashankara AR, Haniadka R, Dsouza J, Bhat HP. 2011. Phytochemistry, Nutritional and Pharmacological Properties of *Artocarpus heterophyllus* Lam (jackfruit): A review. *Food Research International*, 44(7), 1800–1811.
- Bhat V, Mutha A, Dsouza MR. 2017. Pharmacognostic and Physiochemical Studies of *Artocarpus heterophyllus* Seeds. *International Journal of ChemTech Research*, 10(9), 525–536.
- Bowen J. 2012. *Kimia Komputasi dan Desain Obat dengan Bantuan Komputer. Dalam J. Manurung (Ed.) Wilson & Gisvold: Buku Ajar Kimia Medisinal Organik dan Kimia Farmasi* (11th ed.). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Coman C, Socaciu C. 2012. Plants and Natural Compounds with Antidiabetic Action. *Notulae Botanicae Horti Agobotanici*, 40, 314–325.
- Cook CL, Johnson JT, Wade WE. 2008. *Pharmacotherapy Principles and Practice*. New York: Mc. Graw-Hill Inc.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2005. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas Dan Klinik.

- Dermawan D, Sumirtanurdin R, Dewantisar D. 2019. Molecular Dynamics Simulation of Estrogen Receptor Alpha Against Andrografolid as Anti Breast Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(2), 65–76.
- Duchowicz PR, Castro, E. A. (2009). QSPR Studies on Aqueous Solubilities of Drug-Like Compounds. *International Journal of Molecular Sciences*, 10, 2558–2577.
- Dwitiyanti, Efendi K, Rachmania RA, Septiani R. 2019. Aktivitas Ekstrak Etanol 70% Biji Nangka (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) dalam Penurunan Kadar Gula Darah Tikus Diabetes Gestasional Yang Diinduksi Streptozotocin. *Jurnal Jamu Indonesia*, 4(1), 1–7.
- Elevitch CR, Manner HI. 2006. *Artocarpus heterophyllus* (Jackfruit). *Agroforestry*, 1(1), 1–17.
- Farkhani A. 2012. Analisis Dinamika Molekuler Hasil Penambatan Kompleks  $\alpha$ -Glukosidase dengan Sulokrin. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia, Depok.
- Fatimah RN. 2015. Diabetes Melitus Tipe 2. *Medical Journal of Lampung University*, 4(5), 93–101.
- Fitriah. 2014. *Polimorfisme gen sitokrom P450 2C8, sitokrom P450 1A1, Sitokrom P450 1B1 pada kasus gagal obat Artemisinin-Based Combination Therapy (Artesunat-Amodiakuin) di Sumba, Indonesia. Tesis.* Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- Gustina NMRA. 2012. *Aktivitas Ekstrak, Fraksi Pelarut, dan Senyawa Flavonoid Daun Sukun (Artocarpus altilis) terhadap Enzim  $\alpha$ -Glukosidase sebagai Antidiabetes.* Institut Pertanian Bogor.
- Guyton A, Hall J. 2007. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran* (9 ed.). Jakarta: EGC.
- Habor A. 2010. Peroxisome Proliferator Activated Receptors. *FARMACIA*, 58(1), 13–20.
- IT IS.gov. 2020. [https://itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search\\_topic=TSN&search\\_value=184183#null](https://itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=184183#null). Diakses tanggal 28 Desember 2020.
- Ikawati Z. 2016. *Farmakologi Molekuler: Target Aksi Obat dan Mekanisme Molekulernya.* Yogyakarta: Universitas Gajah Mada Press.
- International Diabetes Federation. 2015. *Diabetes ATLAS seventh edition.* International Diabetes Federation.
- Iqbal M. 2017. *Modifikasi Secara In Silico Terhadap Senyawa Kapsaisin Sebagai Inhibitor Protein Antiapoptosis Bcl-2 Pada Sel Kanker Pankreas.* Institut Pertanian Bogor.
- Jadhav P B, Yadav AR, Gore MG. 2015. Concept of Drug Likeness in

Pharmaceutical Research. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 6(4).

- Jannah H, Sudarma IM, Andayani Y. Analisis Senyawa Fitosterol Dalam Ekstrak Buah Buncis (*Phaseolus vulgaris* L.). Universitas Mataram.
- Kaneto H, Kajimoto Y, Miyagawa JI, Matsuoka T, Fujitani Y, Umayahara Y, Hanafusa T, Matsuzawa Y, Yamasaki Y, Hori M. 1999. Beneficial Effects of Antioxidants in Diabetes Possible Protection of Pancreatic b-Cells Against Glucose Toxicity. *DIABETES*, 48, 2398–2406.
- Katzung B, Masters S, Trevor A. 2014. *Farmakologi Dasar dan Klinik Edisi 12*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Kitchen DB, Decornez H, Furr J R, Bajorath J. 2004. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, 935–949.
- Korb O, Stützle T, Exner TE. 2006. PLANTS: Application of Ant Colony Optimization to Structure-Based Drug Design. *International Workshop on Ant Colony Optimization and Swarm Intelligence*, 247–258.
- Kroker AJ, Bruning JB. 2015. Review of the Structural and Dynamic Mechanisms of PPAR? Partial Agonism. *PPAR Research*, 1, 1–15.
- Lee SY, Park SL, Hwang JT, Yi SH, Nam YD, Lim S. 2012. Antidiabetic Effect of *Morinda citrifolia* (Noni) Fermented by Cheonggukjang in KK-Ay Diabetic Mice. *Hindawi Publishing Corporation*, 1–15.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. 2012. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, (64), 4–17.
- Lipinski CA. 2000. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. Dalam: *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*.
- Neto JAM, Fenerich BA, Alves APNR, Fernandes JC, Ribeiro RS, Silva JLC, Traina F. 2018. Insulin Substrate Receptor (IRS) proteins in normal and malignant hematopoiesis. *CLINICS*, 73, 1–11.
- Manaf A. 2014. Insulin Resistance as a Predictor of Worsening of Glucose Tolerance in Type 2 Diabetes Mellitus. *MEDICINUS*, 27(2).
- Manna A, Laksitorini MD, Hudiyanti D, Siahaan P. 2017. Molecular Docking of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH<sub>2</sub>) Simulated On 20 ns. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 20(1), 30–36.
- Marpaung RG. 2020. Isolasi Senyawa Kempferol dan Rhamnetin yang Terkandung pada Daun Senna (*Cassia Angustifolia*). *Jakad Media*

Publishing, Surabaya.

- Merentek E. 2006. Resistensi Insulin Pada Diabetes Melitus Tipe 2. *Cermin Dunia Kedokteran*, (150), 38–41.
- Morte D, Palmirotta, Rehni. 2014. Pharmacogenomics and Pharmacogenetics of Thiazolidinediones: Role in Diabetes and Cardiovascular Risk Factors. Dalam: *Pharmacogenomics*. Hlm. 2065
- Mukesh B, Rakesh K. 2011. Molecular Docking: A Review. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 2(6), 1746–1751.
- Muttaqin FZ, Pratama MF, Kurniawan F. 2019. Molecular Docking And Molecular Dynamic Studies Of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor On Melanoma Skin Cancer And Their Toxicities Prediction. *Journal of Pharmacopolium*, 2(2), 112–121.
- Nadzifa I. 2010. Pengaruh Air Perasan Bawang Lanang (*Allium sativum*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Gambaran Histologi Pankreas Pada Mencit (*Mus musculus*) Diabetes Melitus. *Skripsi*. Fakultas Sains dan Teknologi UIN Maulana Malik Ibrahim, Malang.
- Nasution H., & Nst, M. R. (2014). Pengujian antiradikal bebas difenilpikril hidrazil (DPPH) ekstrak etil asetat daun nangka (*Artocarpus heterophyllus Lamk*). *Jurnal Sains Dasar*, 3(2), 137–141.
- Ndraha S. 2014. Diabetes Melitus Tipe 2 Dan Tatalaksana Terkini. *MEDICINUS*, 27(2), 9–16.
- Ningsih IY. 2015. The Roles of Ethnopharmacy in Searching for Medicinal Plants Potentially Developed as Antidiabetic Medicines. *Pharmacy*, 12(1), 38–49.
- Novian DR. 2017. *Kestabilan Enzim Glukosa Oksidase Aspergillus niger Menggunakan Metode Constant pH Molecular Dynamic*. Tesis. Institut Pertanian Bogor.
- Osmani OH, Sekar DS, Kumar KLS, Sahu RK, Roy A. 2009. In-vivo Antidiabetic Potential of *Artocarpus Heterophyllus* Plant Seeds in Streptozotocin-induced-diabetic Rats. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 2(2), 339–343.
- Pamudi BF. 2011. Penapisa In Silico Antimalaria Terhadap Target *Plasmodium Falciparum* Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR). *Skripsi*. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia, Depok.
- Prakash O, Jyoti, Kumar A, Kumar P. 2013. Screening of Analgesic and Immunomodulator activity of *Artocarpus heterophyllus Lam.* Leaves (Jackfruit) in Mice. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(6),



- Pratama R. 2015. Penambatan Molekuler Senyawa Aktif Temulawak (*Curcuma xanthoriza*) Dengan Enzim COX-2 Sebagai Kandidat Obat Anti Kanker Payudara. *Tesis*. Institut Pertanian Bogor, Bogor.
- Price S, Wilson L. 2005. *Patofisiologi: konsep klinis proses-proses penyakit*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Purnomo H. 2013. *Kimia Komputasi untuk Farmasi dan Ilmu Terkait: Uji In Siliko Senyawa Antikanker*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Purwanto, Hardjono S. 2015. Hubungan struktur, ikatan kimia dan aktivitas biologis obat. Dalam: Siswandono (ed). *Kimia Medisinal edisi kedua*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Puspitaningsih D, Kusuma YLH. 2017. *Diabetes Mellitus, Stres Dan Manajemen Stres*. Mojokerto: STIKes Majapahit Mojokerto.
- Renaldi O. 2009. Peran Adiponektin terhadap Kejadian Resistensi Insulin pada Sindrom Metabolik. Divisi Metabolik Endokrin Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UGM/ RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta
- Rollando R. 2018. Pendekatan Struktur Aktivitas dan Penambatan Molekul Senyawa 2-iminoethyl 2-(2-(1- hydroxypentan-2-yl) phenyl) acetate Hasil Isolasi Fungi Endofit Genus *Fusarium* sp pada Enzim  $\beta$ -ketoasil-ACP KasA Sintase dan Enzim Asam Mikolat Siklopropana Sintase. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 3(2), 45–51.
- Rukmana R. 2008. *Budi Daya Nangka*. Yogyakarta: Kanisius.
- Sarker SD, Nahar L. 2009. *Kimia Untuk Mahasiswa Farmasi Bahan kimia organik, alam dan Umum*. Pustaka Pelajar, Yogyakarta.
- Schuit FC, Huypens P, Heimberg H, Pipeleers DG. 2001. Perspectives in Diabetes Glucose Sensing in Pancreatic  $\beta$ -Cells A Model for the Study of Other Glucose-Regulated Cells in Gut, Pancreas, and Hypothalamus. Dalam : *Diabetes*. Hlm. 2
- Serina JJC. 2013. Enzymatic inhibitory activity of hydroxycinnamates (hcs) in silico studies. Master Dissertation. Universidade de Madeira, Portugal.
- Setiawan T. 2015. *Studi Molecular Docking Ekstrak Kurkuminoid Asal Wonogiri Sebagai Inhibitor Enzim Dna Topoisomerase Ii*. Institut Pertanian Bogor.
- Shanmugapriya K, Saravana PS, Payal H, Mohammed P, Binnie W. 2011. Antioxidant Activity, Total Phenolic and Flavonoid Contents of *Artocarpus Heterophyllus* and *Manilkara Zapota* Seeds and its Reduction Potential. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(5).



- Simanjuntak RM. 2015. *Analisis Dinamika Molekuler Hasil Penambatan Molekuler Kompleks  $\alpha$ -Glukosidase Dengan Sepuluh Senyawa Kimia Tanaman Hasil Virtual Screening Dari Basis Data Herbal*. Skripsi. Universitas Indonesia.
- Syahputra G. 2014. *Simulasi Docking Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase*. Tesis. Institut Pertanian Bogor.
- Tegar M, Purnomo H. 2012. Tea leaves extracted as anti-malaria based on molecular docking PLANTS. *The 3 International Conference on Sustainable Future for Human Security SUSTAIN 2012*, 188–194.
- Widiasih, Herawati, Safitri H, Arkundato A. 2013. Penerapan Metode Dinamika Molekul untuk Pembelajaran: Konsep Titik Leleh dan Perubahan Wujud. *Jurnal Teori Dan Aplikasi Fisika*, 1(2), 171–175.
- Wilkinson GR. 2005. Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. *New England Journal of Medicine*, 352(21), 2211–2221.
- Wulandya SA. 2017. *Klasifikasi Senyawa Aktif Tanaman Obat Anti Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Pendekatan Penambatan Molekuler*. Tesis. Institut Pertanian Bogor.
- Yani W. 2014. *Pengaruh Ekstrak Daun *Thespesia populnea* (L.) Soland Ex Correa Terhadap Kadar Glukosa Darah Mencit Terinduksi Aloksan Dan Profil Klt Fraksi Aktif*. Skripsi. Universitas Bengkulu.