

**MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC SENYAWA BIJI
BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus Lam.*) TERHADAP
RESEPTOR α -GLUCOSIDASE SEBAGAI ANTIDIABETES
MELITUS TIPE 2**

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

**Disusun Oleh:
Tomy Tri Atmojo
1404015364**




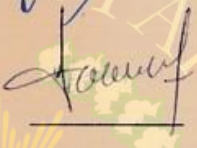


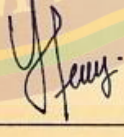
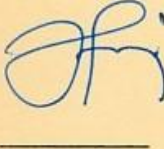
**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2019**

Skripsi dengan Judul

**MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC SENYAWA BIJI
BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus* Lam.) TERHADAP RESEPTOR
 α -GLUCOSIDASE SEBAGAI ANTIDIABETES MELITUS TIPE 2**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:

Tomy Tri Atmojo, NIM 1404015364

	Tanda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> Wakil Dekan I Drs. Inding Gusmayadi, M.Si., Apt.		<u>19/6/19</u>
<u>Penguji I</u> Dr. Supandi, M.Si., Apt.		<u>6-03-2019</u>
<u>Penguji II</u> Hariyanti, M.Si., Apt.		<u>14-03-2019</u>
<u>Pembimbing I</u> Rizky Arcintha Rachmania, M.Si.		<u>21-03-2019</u>
<u>Pembimbing II</u> Yeni, M.Si., Apt.		<u>6-03-2019</u>
<u>Mengetahui</u> Ketua Program Studi Kori Yati, M.Farm., Apt.		<u>21-03-2019</u>

Dinyatakan lulus pada tanggal: **16 Februari 2019**

ABSTRAK

MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC SENYAWA BIJI BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus Lam.*) TERHADAP RESEPTOR α -GLUCOSIDASE SEBAGAI ANTIDIABETES MELITUS TIPE 2

Tomy Tri Atmojo
1404015364

Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas atau gangguan fungsi lain. Diketahui senyawa pada biji buah nangka memiliki efek antidiabetes melitus tipe 2 yang mampu menghambat kerja α -glucosidase pada mikrofil usus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa pada biji buah nangka yang memiliki potensi paling baik sebagai antidiabetes melitus tipe 2 dilihat dari *Score ChemPLP* melalui metode *molecular docking* serta melihat kestabilan melalui metode *molecular dynamic*. Hasil penelitian menunjukkan senyawa Cudraflavon C memiliki *Score ChemPLP* terendah yaitu -95,2215 kkal/mol dan hasil dari *molecular dynamic* menunjukkan bahwa Cudraflavon C memiliki kestabilan yang baik dalam tubuh sehingga berpotensi sebagai kandidat obat baru dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2.

Kata Kunci: *Artocarpus heterophyllus Lam*, α -glucosidase, antidiabetes

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah rabbil'alamin, dengan menyebut nama Allah Subhanahu Wa Ta'ala yang maha pengasih lagi maha penyayang, dan shalawat serta salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad Shallallahu 'Alaihi Wa Sallam. Berkat rahmat, hidayah, dan inayah dari Allah, penulis mampu menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul:

MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMIC SENYAWA BIJI BUAH NANGKA (*Artocarpus heterophyllus Lam.*) TERHADAP RESEPTOR α -GLUCOSIDASE SEBAGAI ANTIDIABETES MELITUS TIPE 2

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta. Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu Wa Ta'ala, berkat rahmat serta hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Kepada kedua orang tua tercinta, Ibunda Sulami dan Ayahanda Maryoto, yang selalu mengingatkan untuk fokus belajar, kepada Kakak Sari Waskita Rini, Mas Agung Dwi Saputro yang selalu memberikan motivasi. Tidak lupa ucapan terimakasih yang sedalam-dalamnya atas kontribusi yang selama ini di berikan berupa dukungan moril, finansial dan doa yang selalu di curahkan kepada penulis.
3. Bapak Dr. Hadi Sunaryo, M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
4. Ibu Kori Yati selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
5. Ibu Rizky Arcintha Rachmania, M.Si., selaku Pembimbing I dan Ibu Yeni, M.Si., Apt., selaku Pembimbing II senantiasa memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis dalam melaksanakan penelitian serta senantiasa pula meluangkan waktu dan memberikan arahan, saran serta dukungan kepada penulis.
6. Ibu Maifitrianti, M.Farm., Apt., selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan serta masukan yang sangat berguna bagi penulis selama penulis menempuh masa perkuliahan dan selama penulisan skripsi.
7. Rekan-rekan Program Studi Farmasi Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka Jakarta angkatan 2014.

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

Jakarta, Januari 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR LAMPIRAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Diabetes Melitus	5
B. Diabetes Melitus Tipe 2	5
C. Enzim α -glukosidase	7
D. Inhibitor α -glukosidase	9
E. Nangka (<i>Artocarpus heterophyllus</i> Lam.)	11
F. Proses <i>Drug Discovery and development</i>	14
G. Interaksi Ikatan	15
H. <i>Lipinski's Rule of Five</i>	17
I. Kimia Komputasi	18
J. Kerangka Berpikir	21
BAB III METODOLOGI	23
A. Tempat dan Waktu Penelitian	23
B. Alat dan Bahan Penelitian	23
C. Pola Penelitian	24
D. Prosedur Penelitian	24
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	30
A. Persiapan Struktur Reseptor	30
B. Persiapan dan Optimasi Struktur Ligan	31
C. Validasi Metode dan <i>Re-Docking</i>	32
D. <i>Virtual Screening</i>	33
E. Analisis Hasil <i>Molecular Docking</i>	34
F. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i>	35
G. Analisis Hasil Berdasarkan Aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	40
H. Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	42
I. Visualisasi Hasil <i>Molecular Dynamic</i>	49
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	52
A. Simpulan	52
B. Saran	52
DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN	56

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Hasil Simulasi Molceular Docking antara Ligan Pemanding (Akarbosa) dan Ligan dari Biji Buah Nangka dengan α - <i>Glucosidase</i> menggunakan Software PLANTS	35
Tabel 2. Hasil Interaksi yang terjadi pada kompleks Cudraflavon C dengan reseptor α - <i>Glucosidase</i>	37
Tabel 3. Hasil Interaksi yang terjadi pada kompleks Akarbosa dengan reseptor α - <i>Glucosidase</i>	39
Tabel 4. Hasil <i>Screening</i> Ligan Berdasarkan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	40
Tabel 5. Asam Amino yang Berinteraksi Setelah Simulasi Molecular Dynamic	50



DAFTAR GAMBAR

		Halaman
Gambar 1.	Peran Enzim α -glukosidase Pada Absorpsi Glukosa	8
Gambar 2.	Mekanisme Kerja Inhibitor α -glukosidase	10
Gambar 3.	Struktur Akarbosa	10
Gambar 4.	Pohon Nangka dengan Ukuran Buah yang Berbeda	11
Gambar 5.	Struktur Senyawa Biji Buah Nangka	13
Gambar 6.	Proses <i>Drug Discovery and development</i>	14
Gambar 7.	Data Eksperimental 2QMJ sebagai Reseptor α -glucosidase	30
Gambar 8.	Struktur Akarbosa Sebelum dan Sesudah Dilakukan Optimasi pada pH 7,4	32
Gambar 9.	<i>Super Pose</i> Hasil Validasi Struktur Ligan Hasil <i>Docking</i> dengan Struktur <i>Native Ligand</i>	33
Gambar 10.	Interaksi yang Terjadi Pada Kompleks Cudraflavon C dengan Reseptor α -glukosidase Dalam Bentuk 3D	36
Gambar 11.	Interaksi yang Terjadi Pada Kompleks Cudraflavon C dengan Reseptor α -glukosidase Dalam Bentuk 2D	36
Gambar 12.	Interaksi yang Terjadi Pada Kompleks Akarbosa dengan Reseptor α -glukosidase Dalam Bentuk 3D	38
Gambar 13.	Interaksi yang Terjadi Pada Kompleks Akarbosa dengan Reseptor α -glukosidase Dalam Bentuk 2D	38
Gambar 14.	Visualisasi File Newbox.gro Kompleks Protein-Akarbosa Dalam Box <i>Triclinic</i>	43
Gambar 15.	Visualisasi File Newbox.gro Kompleks Protein-Cudraflavon C Dalam Box <i>Triclinic</i>	43
Gambar 16.	Visualisasi File solv.gro Penambahan Molekul Air Menyesuaikan Box <i>Triclinic</i> yang Berisi Kompleks Protein-Akarbosa	44
Gambar 17.	Visualisasi File solv.gro Penambahan Molekul Air Menyesuaikan Box <i>Triclinic</i> yang Berisi Kompleks Protein-Cudraflavon C	44
Gambar 18.	Grafik RMSD Hasil <i>Molecular Dynamic</i> Akarbosa dan Cudraflavon C	46
Gambar 19.	Grafik RMSF Hasil <i>Molecular Dynamic</i> Akarbosa dan Cudraflavon C	47
Gambar 20.	Grafik Energi Potensial Hasil <i>Molecular Dynamic</i> Akarbosa dan Cudraflavon C	48
Gambar 21.	Visualisasi Dari Interaksi Kompleks Akarbosa Dengan Reseptor α -glucosidase Setelah <i>Molecular Dynamic</i> Selama 10 <i>nanosecond</i> (ns)	49
Gambar 22.	Visualisasi Dari Interaksi Kompleks Cudraflavon C Dengan Reseptor α -glucosidase Setelah <i>Molecular Dynamic</i> Selama 10 <i>nanosecond</i> (ns)	49

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Bagan Prosedur Penelitian	56
Lampiran 2. Tampilan <i>Software</i>	57
Lampiran 3. Data Reseptor 2QMJ	61
Lampiran 4. Struktur Reseptor 2QMJ	63
Lampiran 5. Struktur Reseptor 2QMJ tanpa <i>Native Ligan</i> menggunakan YASARA	64
Lampiran 6. Struktur <i>Native Ligan</i> menggunakan YASARA	65
Lampiran 7. Struktur 3D, 2D dan Konformasi <i>Native Ligan</i> / Ligan pembandingan (Acarbose)	66
Lampiran 8. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan 6-Prenylapigenin	67
Lampiran 9. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan Albanin	69
Lampiran 10. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan Artocarpin	71
Lampiran 11. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan Artonin A	73
Lampiran 12. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan Artonin B	75
Lampiran 13. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan Brosimone I	77
Lampiran 14. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan Cudraflavon B	79
Lampiran 15. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan Cudraflavon C	81
Lampiran 16. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan Cycloheterophyllin	83
Lampiran 17. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan Cycloheterophyllin Diacetat	85
Lampiran 18. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan Cycloheterophyllin Peracetat	87
Lampiran 19. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan Kuwanon	89
Lampiran 20. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan Norartocarpin	91
Lampiran 21. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan β -Sitosterol	93
Lampiran 22. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan α -Zearcarotene	95
Lampiran 23. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan β -Carotene5,6 α -epoxide	97
Lampiran 24. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan β -Carotene	99
Lampiran 25. Struktur 3D, 2D dan Konformasi Ligan Crocetin	101
Lampiran 26. Hasil Validasi Metode menggunakan <i>software</i> YASARA	103
Lampiran 27. Kompleks Reseptor 2QMJ dengan Ligan Acarbose	105
Lampiran 28. Kompleks Reseptor 2QMJ dengan Ligan Cudraflavon C	105
Lampiran 29. Alur kerja <i>Molecular Dynamic</i>	106
Lampiran 30. Perintah pada Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>	107
Lampiran 31. Hasil RMSD dan RMSF <i>Molecular Dynamic</i> Akarbosa	109
Lampiran 32. Hasil RMSD dan RMSF <i>Molecular Dynamic</i> Cudraflavon C	110

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes melitus adalah keadaan hiperglikemia disertai berbagai kelainan metabolik akibat gangguan hormonal yang menimbulkan berbagai komplikasi kronik pada mata, ginjal, saraf dan pembuluh darah (Mansjoer *et al.* 1999). Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme yang ditandai dengan hiperglikemia, lemak dan protein. Penyakit diabetes melitus merupakan penyakit yang dapat meningkatkan resiko terjadinya komplikasi penyakit mikrovaskular dan makrovaskular termasuk *stroke* dan penyakit jantung koroner (Triplitt *et al.* 2015). Secara garis besar penyakit DM terbagi menjadi beberapa tipe yaitu, tipe 1 yang terjadi akibat kerusakan sel β pankreas, umumnya mengarah pada defisiensi insulin absolute yang mungkin disebabkan oleh autoimun dan idiopatik (tidak diketahui penyebabnya). Diabetes melitus tipe 2 penyebabnya bervariasi mulai dari yang dominan resistensi insulin, defisiensi insulin relatif, sampai dengan kelainan sekresi insulin (Dharma 2015).

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit hiperglikemia akibat insensivitas sel terhadap insulin sehingga kadar insulin sedikit menurun atau berada dalam rentang normal. Insulin tetap dihasilkan oleh sel-sel beta pankreas, maka diabetes melitus tipe 2 dianggap sebagai non insulin dependent diabetes melitus. Diabetes melitus tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan fungsi lain (Fatimah 2015).

International Diabetes Federation (IDF) menyebutkan bahwa prevalensi diabetes melitus di dunia adalah 1,9% dan telah menjadikan diabetes melitus sebagai penyebab kematian urutan ke tujuh di dunia sedangkan tahun 2012 angka kejadian diabetes melitus di dunia adalah sebanyak 371 juta jiwa dimana proporsi kejadian diabetes melitus tipe 2 adalah 95% dari populasi dunia yang menderita diabetes melitus. Hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2008, menunjukkan prevalensi Diabetes Melitus di Indonesia membesar sampai 57% (Fatimah 2015). Pengobatan diabetes melitus yang biasa diberikan adalah

insulin dan obat hipoglikemik oral (OHO). Penggunaan insulin dalam jangka panjang dapat mengakibatkan resistensi dan alergi terhadap insulin (Davis dan Granner 2007). Obat hipoglikemik oral digolongkan berdasarkan prinsip kerjanya yaitu memicu sekresi insulin (golongan sulfonilurea dan golongan glinid), menambah sensitivitas terhadap insulin (golongan biguanid dan thiazolidion) dan menurunkan absorpsi glukosa dengan menghambat enzim α -glucosidase (akarbosa dan miglitol) (Soegondo 2011).

Penggunaan obat-obat antidiabetes melitus tipe 2 dalam jangka panjang dapat menyebabkan efek samping pada organ. Penghambatan enzim α -glucosidase memperlambat absorpsi karbohidrat. Obat yang biasa digunakan yaitu akarbosa yang berfungsi untuk menurunkan absorpsi pati, dekstrin, dan disakarida di usus dengan cara menghambat kerja α -glucosidase pada mikrofil usus, tetapi akarbosa dapat menyebabkan malabsorpsi, flatulen, diare, dan perut kembung (Davis dan Granner 2007). Penggunaan herbal merupakan salah satu alternatif untuk menurunkan kadar glukosa dalam darah. Banyaknya tumbuhan obat yang ada di Indonesia sangat menguntungkan, terutama jika dapat dimaksimalkan kegunaannya (Purnomo 2013). Ekstrak etanol dari biji buah nangka menunjukkan aktifitas antidiabetes yang signifikan dan sangat mungkin memiliki aktifitas antidiabetes dari biji (Osmani *et al.* 2009). Senyawa – senyawa yang terdapat dalam biji buah nangka dan berpotensi sebagai antidiabetes melitus yaitu flavonoid, β -sitosterol, dan juga terpenoid. Jenis flavonoid yang terkandung dalam biji buah nangka adalah prenylflavonoid antara lain 6-prenylapigenin, albanin A, cudraflavone B, cudraflavone C, artocarpin, norartocarpin, kuwanon C, brosimone I, artonin A, artonin B, cycloheterophyllin, cycloheterophyllin diacetate, cycloheterophyllin peracetat. Jenis senyawa terpenoid yang terkandung dalam biji buah nangka antara lain α -karoten, α -zeacarotene, β -carotene-5,6 α -epoxide dan crocetin (Baliga *et al.* 2011).

Penelitian yang dilakukan, yaitu *drug design* dari biji buah nangka sebagai antidiabetes pada diabetes melitus tipe 2 secara *in silico* dengan menggunakan *molecular modeling* yaitu *molecular docking* dan *molecular dynamics*. Pada metode *molecular docking*, menggunakan *software* PLANTS. PLANTS adalah

program aplikasi *molecular docking* gratis yang diketahui memiliki kualitas seperti GOLD (aplikasi *molecular docking* yang berbayar) dimana enzim dalam keadaan rigid sedangkan kandidat obat (ligan) dalam kondisi yang fleksibel. PLANTS memiliki banyak kelebihan, selain gratis, *software* ini sederhana dan mudah diaplikasikan (Purnomo 2013). Langkah lanjutan untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara ligan dengan enzim serta kestabilan yang dimiliki kompleks ligan-reseptor dalam keadaan terhidrasi digunakan metode simulasi *molecular dynamics* dengan *software* GROMACS. GROMACS merupakan sebuah aplikasi yang dikembangkan pertama kali oleh departemen kimia universitas Groningen. GROMACS memiliki banyak kelebihan, selain gratis, *software* ini sederhana dan mudah diaplikasikan. Aplikasi ini digunakan untuk melakukan simulasi dinamika molekuler dan penyusutan energi (Astuti 2011).

Berdasarkan data diatas, maka pada penelitian ini dilakukan pengujian secara *in silico* untuk mempelajari interaksi antara senyawa yang terkandung dalam biji buah nangka dengan reseptor α -glucosidase. Untuk mengetahui besarnya interaksi senyawa bioaktif dengan target, dilakukan dengan *molecular docking* menggunakan *software* PLANTS. Untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara ligan dengan reseptor serta kestabilan yang dimiliki kompleks ligan-reseptor dalam keadaan terhidrasi digunakan metode simulasi *molecular dynamics* dengan *software* GROMACS.

B. Permasalahan Penelitian

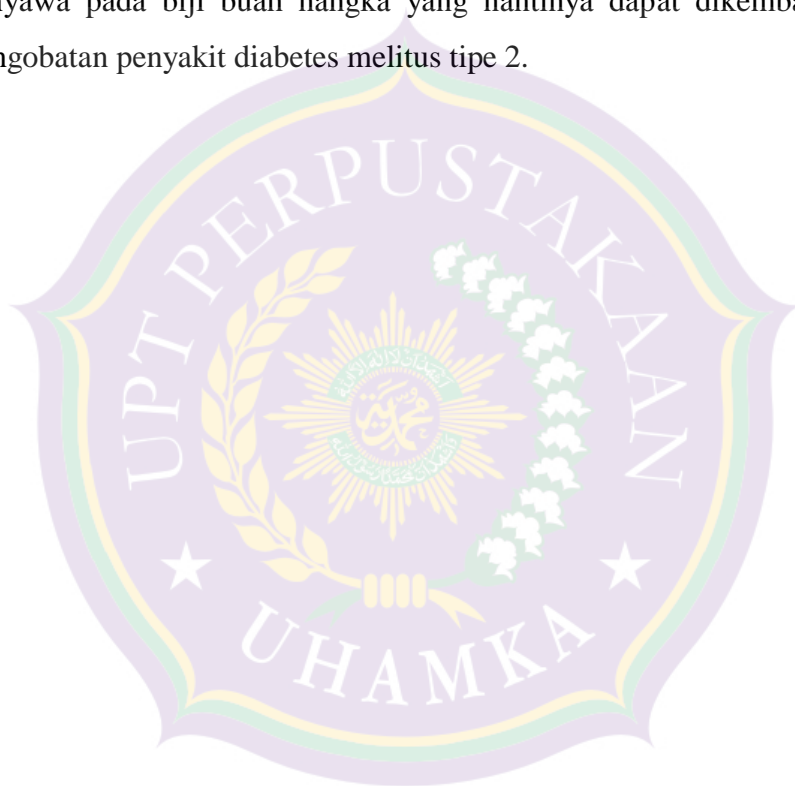
Memprediksi senyawa manakah yang memiliki aktifitas lebih baik daripada akarbosa sebagai obat antidiabetes melitus tipe 2 pada biji buah nangka dan apakah terjadi kestabilan pada kompleks ligan-reseptor dalam pelarut yang diikuti sertakan pada simulasi *molecular dynamics*.

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui dan mendapatkan prediksi senyawa pada biji buah nangka yang memiliki efek yang lebih baik dari akarbosa sebagai obat antidiabetes melitus tipe 2 melalui simulasi *molecular docking* dan mengetahui kestabilan pada kompleks ligan-reseptor dalam pelarut yang diikuti sertakan pada simulasi *molecular dynamics*.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan memperoleh kandidat obat baru dari senyawa pada biji buah nangka yang nantinya dapat dikembangkan untuk pengobatan penyakit diabetes melitus tipe 2.



DAFTAR PUSTAKA

- Astuti AD. 2011. Simulasi dinamika molekuler protein dengan aplikasi gromacs. *Jurnal Universitas Guna Darma*. Jakarta. 1-9.
- 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.
- Becker OM, Jr ADM, Roux B, Watanabe M. 2001. *Computational Biochemistry and Biophysics*. Marcel Dekker AG. New york : 1-5
- Bhat V, Mutha A, Dsouza MR. 2017. Pharmacognostic and Physiochemical Studies of *Artocarpus heterophyllus* Seeds. *Intenational Journal of ChemTech Research*. **10**(9) : 525–536.
- Bösenberg LH, Van Zyl DG. 2008. The Mechanism of Action of Oral Antidiabetic Drugs: A Review of Recent Literature. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*. **13**(3) : 80–88.
- Cook C, Johnson J, Wade W. 2008. Diabetes Mellitus. In Chisholm-Burns eds. *Pharmacotherapy Principles & Practice*. McGraw-Hill. New York : 643-666
- Goodman, Gilman. 2007. Insulin, Senyawa Hipoglikemik Oral dan Farmakologi Endokrin Pankreas. In Davis SN, Granner DK. *Dasar Farmakologi Terapi Edisi Sepuluh*. EGC. Jakarta : 1648-1682.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2005. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta : 45-46.
- Dharma S. 2015. *Pengantar Studi Kasus Tentang Penggunaan Obat dan Penatalaksanaan Penyakit*. Gre Publishing. Yogyakarta : 20-23
- Dipiro J, Talbert R, Matzke G, Yee G, Wells BLP. 2008. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach 6th Edition*. Mcgraw-Hill. New York.
- Fatimah RN. 2015. Diabetes Melitus Tipe 2. *Journal Majority*. **4** : 93–101.
- Flores-bocanegra L, Pérez-Vásquez A, Torres-Piedra M, Bye R, Linares E, Mata R. 2015. α -Glucosidase Inhibitors from *Vauquelinia corymbosa* : 15330–15342.
- Franc I, Lipinski A, Feeney PJ. 1997. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability In Drug Discovery and Development Settings. *Elsevier journal Science*. **23** : 3–25.
- Jadhav PB, Gore MG, Yadav AR. 2015. Concept of Drug Likeness in Pharmaceutical Research. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*. **6**(4): (P) 142-154.

- Kaitin KI, Dimasi JA. 2011. Pharmaceutical innovation in the 21st century: new drugs approval in the first decade, 2000-2009. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* : 89, 183-188.
- Kapetanovic IM. 2008. Computer-aided- drug discovery and development (CADD): in silico-chemico-biological approach. *Chem Biol Interact* : 171, 165-176
- Karplus M, Kuriyan J. 2005. *Molecular Dynamics and Protein Function. Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*. **102**(19) : 6679–6685.
- Lehninger A. 2004. *Dasar-dasar Biokimia Jilid 1*. (Thenawidjaja dan Erlangga M, Eds.). Jakarta.
- Manna. 2014. *Manna Diabetes Ebook*. Manna Health Products. Afrika.
- Manna A, Dian M, Hudiyanti D, Siahaan P. 2017. *Molecular Docking of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC)*. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*. **20**(1) : 30–36.
- Mansjoer A, Triyanti K, Savitri R, Ika WW, Setiwulan W. 1999. Metabolik Endokrin. Dalam : *Kapita Selekta Kedokteran Edisi Ketiga* : 580–588.
- Marcou G, Rognan D. 2007. Optimizing Fragment and Scaffold Docking by Use of Molecular Interaction Fingerprints. *Journal of Chemical Information and Modeling* : 195–207.
- Orlando. 2017. A Deeper Look at The Drug Development Process. Retrieved Juni 21, 2018. <https://ocrc.net/a-deeper-look-at-the-drug-development-process/>
- 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.
- Piñeiro Á. 2009. Introduction to Molecular Dynamics Simulations for Biological Systems : 1–17
- Prakash O, Kumar R, Mishra A, Gupta R. 2009. *Artocarpus heterophyllus* (Jackfruit) An Overview. *Pharmacognosy Review*. **3**(3): 353–358.
- Pranowo HD. 2003. *Kimia Komputasi*. Pusat Kimia Komputasi Indonesia-Austria, Kimia FMIPA UGM. Yogyakarta.
- Priyanto. 2008. Obat Hormonal. Dalam : Batubara L (Ed.). *Farmakologi Dasar Untuk Mahasiswa Farmasi dan Keperawatan Edisi II*. Leskonfi. Jakarta : 158-159.
- Purnomo H. 2013. *Kimia Komputasi Untuk Farmasi dan Ilmu Terkait : Uji In-Silico Senyawa Antikanker*. Pustaka Pelajar. Yogyakarta : 76-141.
- Purwanto, Hardjono S. 2016. Hubungan Struktur, Ikatan Kimia dan Aktivitas Biologis Obat. Dalam : Siswandono (ed). *Kimia Medisinal edisi kedua*. Airlangga University Press. Surabaya : 227-244.

- Rachmania RA, Supandi, Anggun LO. 2015. Analisis In-Silico Senyawa Diterpenoid Lakton Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Pada Reseptor Alpha-Glucosidase Sebagai Antidiabetes Tipe II In-Silico. *Pharmacy*. **12**(02) : 210–222.
- Schteingart D. 2003. Pankreas: Metabolisme Glukosa dan Diabetes Melitus. Dalam : *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Edisi 6*. Jakarta : 1259-1262.
- Simanjuntak RM. 2015. *Analisis Dinamika Molekuler Hasil Penambatan Molekuler Kompleks α -Glukosidase dengan Sepuluh Senyawa Kimia Tanaman Hasil Virtual Screening dari Basis Data Herbal*. Universitas Indonesia. Sarjana Farmasi. Depok : 63-66
- Soegondo S. 2011. Prinsip Penanganan Diabetes, Insulin dan Obat Hipoglikemik Oral. *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu Edisi Kedua*. Jakarta : 111-133.
- Thomas G. 2004. Fundamental of Medicinal Chemistry. *Journal of Chemical Education*. **81**(9) : 1271–1272.
- Wayne N. 2011. Precose (Acarbose Tablets). *Bayer HealthCare Pharmaceuticals* : 1–13.
- Yeni. 2016. *Homology Modeling, Studi Docking, dan Simulasi Dinamika Molekuler Epitop Isocitrate Dehydrogenase Tipe 1 (R132H) sebagai Kandidat Vaksin Glioma*. Institut Teknologi Bandung. Magister Farmasi. Bandung : 60-61