

Studi Penambatan Molekul Senyawa Metabolit Sekunder Batang Kayu Manis (*Cinnamomum burmanni*) sebagai Kandidat Obat Antidiabetes Mellitus Tipe II

Anita Dwi Puspitasari^{1*}, Nugrahaeni Kresna Murti², Ahmad Samsuri², Jihan Labiba Nur Shofiyah²

¹Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Jl. Raya Manyaran-Gunungpati, Nongkosawit, Kec. Gn. Pati, Kota Semarang, Jawa Tengah 50224, Indonesia

²Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim, Universitas Wahid Hasyim, Jl. Raya Manyaran-Gunungpati, Nongkosawit, Kec. Gn. Pati, Kota Semarang, Jawa Tengah 50224, Indonesia

*Penulis korespondensi: f_anita@unwahas.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.24198/cna.v12.n2.53563>

Abstrak: Diabetes Mellitus (DM) tipe II merupakan penyakit kronis yang prevalensinya semakin meningkat setiap tahunnya. Salah satu strategi terapi untuk pengobatan DM tipe II melalui penghambatan enzim α -glucosidase. Dalam beberapa tahun terakhir, pencarian obat antidiabetes alami semakin populer. Ekstrak batang kayu manis (*Cinnamomum burmanni*) diketahui berpotensi sebagai antidiabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder dari batang kayu manis (*Cinnamomum burmanni*) yang paling potensial sebagai inhibitor α -glucosidase secara *in silico*. Sembilan senyawa metabolit sekunder hasil isolasi batang kayu manis dari penelitian sebelumnya dilakukan penambatan molekul terhadap enzim α -glucosidase kode PDB 2JKE dengan pembanding miglitol dan dianalisis berdasarkan energi pengikatannya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kode PDB 2JKE valid dengan nilai RMSD 0,2912 Å. Berdasarkan analisis penambatan molekul, senyawa nerolidol memiliki *score docking* (-81,165) yang lebih kecil dibandingkan miglitol (-80,2642) sehingga secara teoritis senyawa nerolidol memiliki penghambatan yang lebih baik terhadap enzim α -glucosidase dibandingkan miglitol. Selain itu, profil ADMET menunjukkan bahwa nerolidol tidak melanggar Lipinski Rules dan tidak toksik.

Kata kunci: α -glucosidase, *in silico*, *Cinnamomum burmanni*, penambatan molekul, anti diabetes

Abstract: Type II Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease whose prevalence is increasing every year. One of the therapeutic strategies for the treatment of type II DM is through inhibition of the α -glucosidase enzyme. In recent years, the search for natural antidiabetic drugs has become increasingly popular. Cinnamon stem bark extract (*Cinnamomum burmanni*) is known to have the potential as an antidiabetic. This study aims to identify the most potent secondary metabolites of cinnamon stem bark as α -glucosidase inhibitors by *in silico* study. Molecular docking of nine secondary metabolites isolated from cinnamon stem bark from previous studies was carried out on the α -glucosidase enzyme PDB code 2JKE with miglitol as a comparison and analyzed based on their binding energy. The results showed that the PDB code 2JKE was valid with a RMSD value of 0.2912 Å. Based on molecular docking analysis, the nerolidol compound has a lower docking score (-81.165) than miglitol (-80.2642) so theoretically the nerolidol compound has better inhibition of the α -glucosidase enzyme than miglitol. Furthermore, the ADMET profile shows that nerolidol does not break Lipinski's rule of five and is non-toxic.

Keywords: α -glucosidase, *in silico*, *Cinnamomum burmanni*, molecular docking, anti diabetic

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan akar dari segala penyakit yang dapat mengakibatkan berbagai penyakit lainnya (Nazir dkk. 2018). Komplikasi penyakit ini dapat muncul dari kepala hingga kaki yaitu penyakit jantung, stroke, gagal ginjal, hingga infeksi yang berlanjut pada amputasi dan akhirnya dapat menyebabkan kematian (Wang dkk. 2022). DM dapat diklasifikasikan menjadi dua yaitu DM tipe I

dan DM tipe II. Diabetes mellitus Tipe II merupakan suatu penyakit gangguan metabolik yang ditandai dengan kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas dan atau gangguan pada fungsi insulin (resistensi insulin) (Rachdaoui 2020).

Salah satu strategi terapi untuk pengobatan DM Tipe II adalah dengan memperlambat penyerapan glukosa melalui penghambatan enzim α -glucosidase

(Nursamsiar dkk. 2020). Penghambatan enzim ini menunda pencernaan karbohidrat dan memperpanjang waktu pencernaan karbohidrat secara keseluruhan, menyebabkan penurunan penyerapan laju glukosa dan akibatnya mengurangi tingkat glukosa plasma *postprandial*. Salah satu terapi yang digunakan untuk pengobatan DM Tipe II adalah miglitol dengan mekanisme menghambat enzim α -glucosidase. Terapi menggunakan obat ini dilaporkan memiliki berbagai efek samping diantaranya menyebabkan gangguan fungsi hati (Sagitasa dkk. 2021). Oleh karena itu perlu dilakukan pencarian obat-obatan baru untuk meminimalkan efek samping salah satunya dari tanaman.

Salah satu bahan alam yang dilaporkan memiliki aktivitas antidiabetes adalah batang kayu manis (*Cinnamomum burmanni*). Batang kayu manis memiliki potensi yang berpengaruh pada jalur sinyal insulin yaitu *glucose transporter 4* (GLUT 4), *glucose transporter-1* (GLUT-1), *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), *Peroxisomeproliferator activator receptor* (PPAR), *gluconeogenesis*, dan pengosongan lambung (Emilda 2018.) Ekstrak air batang kayu manis dengan konsentrasi 10.000 ppm memiliki nilai inhibisi terhadap enzim α -glucosidase sebesar 98% (Maulana dkk. 2022). Penelitian Arrafi & Amanatie (2018) melaporkan bahwa infusa batang kayu manis dengan dosis 0,5; 1,0 dan 2 gr/kgBB dapat menurunkan kadar gula darah mencit putih jantan sebesar 24,26; 48,24 dan 21,20%. Berdasarkan penelitian sebelumnya, senyawa metabolit sekunder yang terdapat pada batang kayu manis adalah alkohol sinamat, kumarin, asam sinamat, sinamaldehyd, antosianin, eugenol, metil hidroksi kalkon, proanthocyanidin dan $-(-)$ catechin (Amalia dkk. 2013). Komponen metabolit sekunder batang kayu manis lainnya adalah spatulenol, guaiol, sinamil asetat dan nerolidol (Kumar dkk. 2019). Namun, belum ada penelitian mengenai senyawa metabolit sekunder pada batang kayu manis yang paling bertanggung jawab terhadap aktivitas inhibitor enzim α -glucosidase.

Metode *in silico* dapat digunakan untuk mengidentifikasi senyawa yang paling bertanggung jawab terhadap suatu aktivitas farmakologis dalam suatu sampel. Penambatan molekul (*molecular docking*) adalah bagian dari metode *in silico* untuk memprediksi aktivitas senyawa berupa interaksi protein spesifik dengan ligan (Puspitasari dkk., 2021). Selain itu, profil adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas merupakan aspek penting yang harus dipastikan dalam penemuan obat. Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini bertujuan untuk melakukan penyelidikan senyawa metabolit sekunder pada batang kayu manis yang paling bertanggung jawab sebagai inhibitor enzim α -glucosidase berdasarkan penambatan molekul serta melakukan analisis kemiripan senyawa obat (*drug-likeness*) dan prediksi ADMET (Adsorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas).

BAHAN DAN METODE

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat laptop 64 bit, *software* PLANTS, YASARA View, Marvin Sketch, dan Discovery Studio Visualizer.

Bahan

Target protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah enzim α -glucosidase kode PDB 2JKE yang diunduh melalui *website* PDB (*Protein Data Bank*) (<https://www.rcsb.org/>). *Ligand* uji yang digunakan merupakan senyawa metabolit sekunder dari batang kayu manis yaitu nerolidol, $-(-)$ catechin, sinamil asetat, eugenol, methylhydroxy calcone, guaiol, sinamaldehyd, sphatuleol, dan proantosianidin dengan *ligand* pembanding miglitol.

Metode

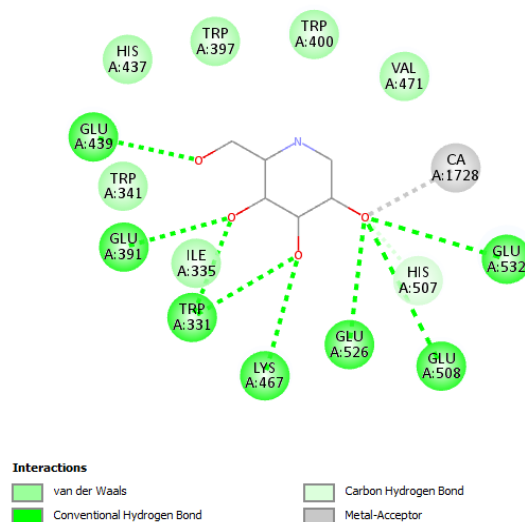
Metode penambatan molekul dilakukan melalui 4 tahapan yaitu preparasi protein target, preparasi *ligand*, proses *redocking* native *ligand* dan *docking* *ligand* (senyawa uji), serta analisis *docking*. Preparasi protein target dilakukan dengan cara mengunduh kode PDB melalui *website* <http://www.rcsb.org/pdb> dengan format .pdb. kemudian dibuka di *software* YASARA. *Native ligand* dipisahkan dari protein. Protein dipreparasi dengan cara menghapus molekul air dan menambahkan atom hidrogen. Preparasi *native ligand* dan *ligand* dilakukan dengan menggunakan *software* Marvin Sketch. Struktur diprotonasi pada pH 7,4 yang sesuai dengan pH tubuh manusia. Penambatan molekul dilakukan menggunakan *software* PLANTS. *Score docking* diperoleh berdasarkan *best ranking* dari hasil penambatan molekul. *Redocking* dilakukan untuk memvalidasi metode penambatan molekul. Hasil *redocking* dinyatakan valid jika nilai RMSD < 2 Å (Bell & Zhang 2019). Analisis interaksi antara *native ligand* dan *ligand* (senyawa uji) terhadap protein menggunakan Discovery Studio Visualizer. Senyawa uji terbaik berdasarkan nilai *score docking* yang dibandingkan dengan *native ligand* dan pembanding miglitol. Senyawa uji terbaik dilakukan analisis *drug-likeness* dan prediksi ADMET menggunakan SwisADME (<http://www.swissadme.ch/>) dan Pkcsml (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Metode penambatan molekul yang pertama kali dilakukan yaitu proses validasi. Proses validasi bertujuan untuk melihat nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yaitu jarak penyimpangan dari posisi ikatan *native ligand* dengan protein setelah ditambatkan terhadap posisi ikatan *native ligand* yang sebenarnya. Metode *docking* (penambatan) dikatakan valid apabila RMSD < 2Å, sehingga metode *docking* dapat digunakan untuk *docking* senyawa uji pada tahap selanjutnya (Sari dkk. 2020). Kemiripan konformasi *native ligand* sebelum dan



Gambar 1. Konformasi 1- deoxynojirimycin sebelum (merah) dan sesudah (kuning) ditambatkan pada enzim α -glucosidase kode PDB 2JKE



Gambar 2. Visualisasi interaksi *native ligand* dengan sisi aktif enzim α -glucosidase hasil *redocking*

sesudah dilakukan penambatan menunjukkan validitas yang baik dalam melakukan penambatan molekul (Horvath dkk. 2019). Tingkat kemiripan konformasi *native ligand* (1- deoxynojirimycin) sebelum dan sesudah dilakukan *redocking* disajikan pada Gambar 1. Nilai RMSD yang diperoleh pada penelitian ini yaitu sebesar 0,2912 Å. Nilai ini menunjukkan bahwa metode *docking* yang akan digunakan dalam penelitian ini valid dan dapat digunakan untuk *docking* senyawa uji.

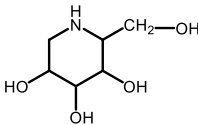
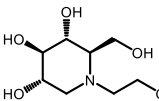
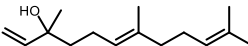
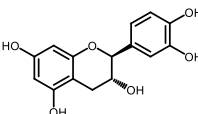
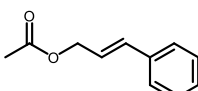
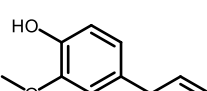
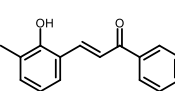
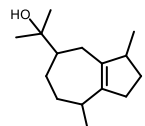
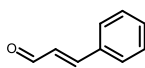
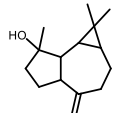
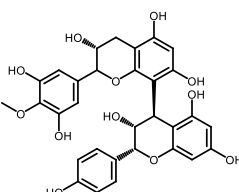
Visualisasi hasil *redocking* antara *native ligand* dan sisi aktif enzim α -glucosidase disajikan pada Gambar 2. Hasil dari *redocking* menunjukkan interaksi antara 1-deoxynojirimycin dengan residu asam amino pada sisi aktif enzim α -glucosidase. Interaksi yang terjadi antara lain ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Ikatan hidrogen yang terbentuk pada residu asam amino yaitu Trp331, Glu391, Glu439, Lys467, Glu508, Glu526, Glu532. Residu asam amino yang terlibat pada sisi aktif menunjukkan jenis residu dan interaksi yang sama dengan hasil kristalografi dari hasil penelitian Mulyati & Panjaitan (2021). Hal ini mengindikasikan bahwa hasil dari *redocking* memiliki kesesuaian interaksi dengan hasil eksperimen yang telah dilakukan.

Metode *docking* yang sudah divalidasi selanjutnya digunakan untuk *docking* 9 senyawa

metabolit sekunder dari batang kayu manis yaitu senyawa nerolidol, (-) catechin, sinamil asetat, eugenol, methylhydroxy calcone, guailol, sinamaldehyd, sphatuleol, dan proantosianidin dengan *ligand* pembanding miglitol terhadap enzim α -glucosidase. Sembilan senyawa ini merupakan isolat (senyawa murni) yang berhasil diisolasi dari batang kayu manis (Amalia dkk. 2013; Kumar dkk. 2019). *Score docking* dari senyawa-senyawa tersebut disajikan pada Tabel 1.

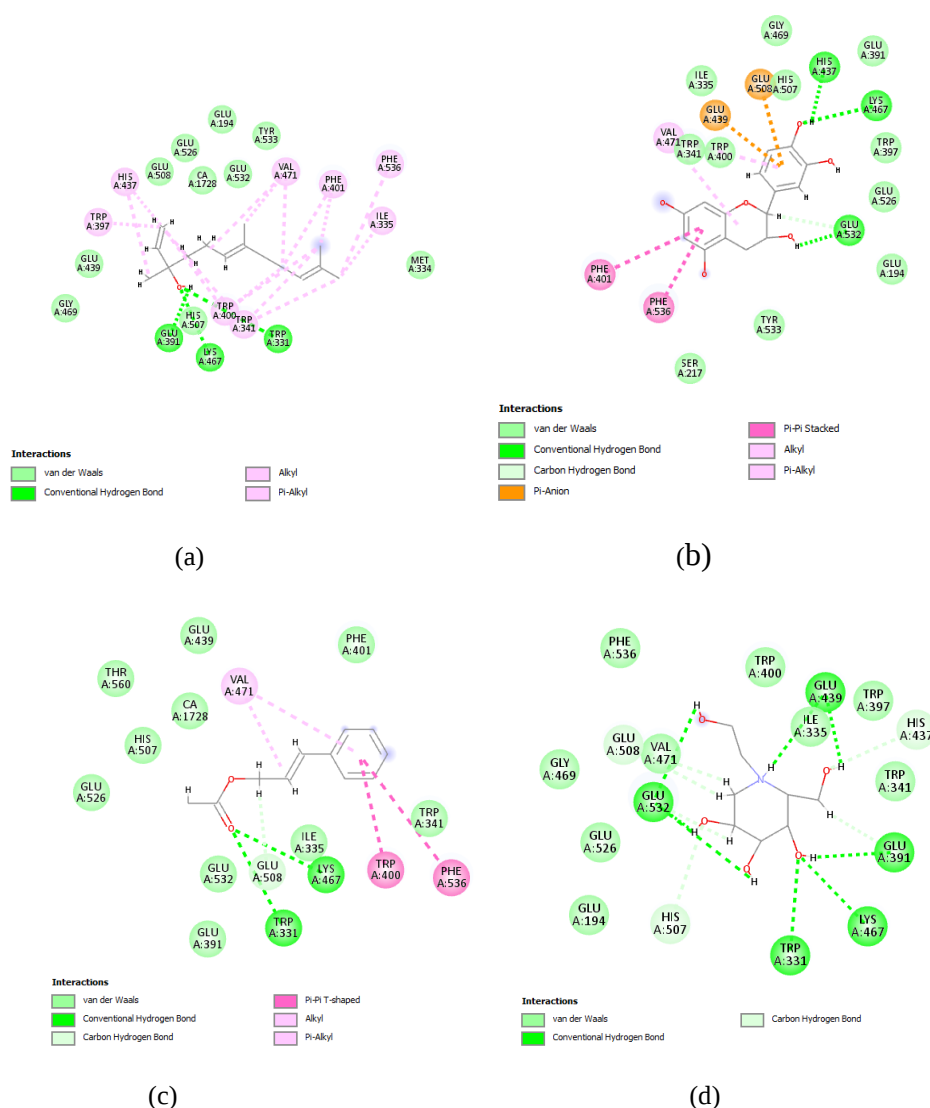
Berdasarkan Tabel 1, senyawa nerolidol memiliki nilai *score docking* (-81,1615) lebih kecil dibandingkan dengan pembanding miglitol (-80,2642) dan *native ligand* (-77,2910). Nilai *score docking* semakin rendah maka semakin stabil ikatan sehingga interaksi dengan enzim α -glucosidase semakin kuat (Dai dkk. 2019). Senyawa (-)chatecin dan sinamil asetat memiliki *score docking* sebesar -72,556 dan -71,6393. Meskipun *score docking* kedua senyawa ini lebih tinggi dibandingkan dengan miglitol tetapi nilainya tidak jauh berbeda dengan *native ligand* dan interaksi dengan enzim α -glucosidase dari kedua senyawa ini tidak jauh berbeda dengan *native ligand*. Visualisasi hasil *docking* senyawa nerolidol, (-)chatecin, sinamil asetat dan miglitol dengan sisi aktif enzim α -glucosidase disajikan pada Gambar 3.

Tabel 1. Hasil *docking* senyawa uji terhadap enzim α -glucosidase

No	Nama Senyawa	Struktur Senyawa	Score Docking
1	Native ligand		-77,29
2	Miglitol (obat pembanding)		-80,26
3	Nerolidol		-81,16
4	-(-)chatecin		-72,56
5	Sinamil asetat		-71,64
6	Eugenol		-68,42
7	Metil hidroksi kalkon		-69,11
8	Gualiol		-62,15
9	Sinamaldehyd		-61,04
10	Sphatuleol		-59,44
11	Proantosianidin		-64,23

Berdasarkan Gambar 3, terjadi interaksi antara senyawa nerolidol, -(-)chatecin, sinamil asetat dan miglitol dengan sisi aktif enzim α -glucosidase melalui berbagai jenis ikatan. Interaksi yang terjadi yaitu ikatan *van der Waals* (warna hijau muda), ikatan hidrogen konvensional (warna hijau tua), ikatan pi-alkil (warna ungu muda), dan ikatan alkil (warna ungu muda). Residu asam amino penting yang berperan pada aktivitas katalitik penghambatan enzim α -glucosidase adalah Glu532, Glu 391, Glu

439, Trp331 dan Lys467 (Mulyati & Panjaitan 2021). Senyawa nerolidol terjadi interaksi dengan 22 residu asam amino pada sisi aktif enzim α -glucosidase dan terdapat 3 ikatan hidrogen yaitu Trp331, Glu391, dan Lys467. Senyawa -(-)chatecin terjadi interaksi dengan 20 residu asam amino pada sisi aktif enzim α -glucosidase dan terdapat 3 ikatan hidrogen yaitu His437, Lys467, dan Glu532. Senyawa sinamil asetat terjadi interaksi dengan 17 residu asam amino pada sisi aktif enzim α -glucosidase dan terdapat 2 ikatan



Gambar 3. Visualisasi interaksi senyawa (a) nerolidol, (b) (-)-catechin, (c) sinamil asetat, dan (d) miglitol dengan sisi aktif enzim α -glucosidase hasil *redocking*

hidrogen yaitu Trp332 dan Lys467. Senyawa miglitol terjadi interaksi dengan 17 residu asam amino pada sisi aktif enzim α -glucosidase dan terdapat 5 ikatan hidrogen yaitu Trp331, Glu391, Glu439, Lys467, dan Glu532. Nerolidol, (-)-catechin dan sinamil asetat memiliki residu asam amino yang penting terhadap aktivitas katalitik enzim α -glucosidase yaitu Glu391, Lys 467 dan Trp 331 sama seperti *native ligand* dan miglitol sehingga ketiga senyawa tersebut memiliki potensi sebagai inhibitor enzim α -glucosidase secara penambatan molekul.

Senyawa nerolidol mengikat residu asam amino pada sisi aktif enzim α -glucosidase terbanyak jika dibandingkan dengan miglitol, (-)-catechin, dan sinamil asetat sehingga *score docking* dari nerolidol paling kecil dibanding lainnya. Senyawa (-)-catechin dan sinamil mengikat residu asam amino pada sisi aktif enzim α -glucosidase lebih banyak jika

dibandingkan miglitol tetapi *score docking* kedua senyawa tersebut lebih besar. Hal ini dikarenakan jumlah ikatan hidrogen pada senyawa (-)-catechin, dan sinamil jauh lebih sedikit dibanding miglitol.

Berdasarkan analisis sifat fisikokimia menggunakan SwisADME, nerolidol memiliki berat molekul 222.37 g/mol, $\log P = 3,64$, satu ikatan hidrogen donor dan satu ikatan hidrogen akseptor 1. Nerolidol tidak melanggar *Lipinski Rules* (berat molekul < 500 , $\log P < 5$, ikatan hidrogen donor < 5 dan ikatan hidrogen akseptor < 10). Prediksi ADME menggunakan Pkcsn, nerolidol memiliki nilai *Human Intestinal Absorption* (HIA) sebesar 91,887%. Penyerapan senyawa nerolidol pada usus dikategorikan baik karena nilai % HIA berada pada rentang 70-100% (Kumar dkk. 2017). Nilai permeabilitas sel Caco-2 senyawa nerolidol sebesar $1,498 \cdot 10^{-6}$ cm/s. Nerolidol memiliki permeabilitas

tinggi dalam menembus membran sel karena nilai permeabilitas sel Caco-2 $> 0.9 \times 10^{-6}$ cm/s (Ahmed dkk. 2020).

Parameter BBB (*Blood Brain Barrier*) merupakan parameter distribusi untuk mengetahui kemampuan suatu obat menembus sawar otak. Senyawa nerolidol memiliki nilai BBB sebesar 0,652 ($> 0,3$) sehingga masuk kategori mudah menembus sawar otak (Plisson & Piggott 2019). Enzim sitokrom P450 (CYP) merupakan enzim yang berperan penting dalam proses metabolisme obat (Zhao dkk. 2021). Jika senyawa obat menghambat isoenzim CYP mayor (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 dan CYP3A4) maka dapat menyebabkan interaksi farmakokinetika, efek samping, efek toksik akibat dari penurunan ekskresi obat atau peningkatan akumulasi obat. Senyawa nerolidol tidak menghambat isoform utama enzim sitokrom P450. Uji AMES digunakan untuk menilai toksisitas dari suatu senyawa (Vijay dkk. 2018). Tes positif uji AMES menunjukkan bahwa senyawa uji memiliki potensi mutagenik suatu senyawa dapat bertindak sebagai karsinogen. Berdasarkan parameter uji AMES dan hepatotoksitas, senyawa nerolidol tidak berpotensi mutagen dan karsinogen serta tidak hepatotoksik. Berdasarkan analisis penambatan molekul, analisis *druglikeness* dan profil ADME senyawa nerolidol merupakan kandidat terbaik sebagai antidiabetes tipe II untuk menghambat enzim α -glucosidase.

KESIMPULAN

Senyawa nerolidol, (-) catechin, dan sinamil asetat memiliki nilai *score docking* secara berturut-turut yaitu -81,1615; -72,556; dan -71.6393. Senyawa nerolidol merupakan kandidat terbaik sebagai antidiabetes mellitus tipe II untuk menghambat enzim α -glucosidase secara penambatan molekul karena memiliki *score docking* paling kecil dibandingkan dengan *native ligand* dan pembandingan miglitol. Selain itu, berdasarkan analisis *druglikeness* dan profil ADME, nerolidol tidak melanggar *Lipinski Rules* dan tidak beracun.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, I., Leach, D.N., Wohlmuth, H., De Voss, J. J. & Blanchfield, J.T. (2020). Caco-2 cell permeability of flavonoids and saponins from *Gynostemma pentaphyllum*: the immortal herb. *ACS Omega*. **5**(34): 21561-21569.
- Amalia, D., Ngadiwiyana, N. & Fachriyah, E. (2013). Sintesis etil sinamat dari sinamaldehid pada minyak kayu manis (*Cinnamomum cassia*) dan uji aktivitas sebagai antidiabetes. *Jurnal Sains dan Matematika*. **21**(4): 108-113.
- Arrafi, A.N. & Amanatie, A. (2018). Uji aktivitas antidiabetes infusa kulit batang kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) pada mencit putih jantan secara in vivo. *Jurnal Elemen Kimia*. **7**(2): 74-79.
- Bell, E.W. & Zhang, Y. (2019). DockRMSD: an open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. *Journal of Cheminformatics*. **11**: 1-9.
- Dai, T., Chen, J., McClements, D.J., Li, T. & Liu, C. (2019). Investigation the interaction between procyanidin dimer and α -glucosidase: Spectroscopic analyses and molecular docking simulation. *International Journal of Biological Macromolecules*. **130**: 315-322.
- Emilda, E. (2018). Efek senyawa bioaktif kayu manis *Cinnamomum burmannii* nees ex. Bl.) terhadap diabetes melitus: kajian pustaka. *Jurnal Fitofarmaka Indonesia*. **5**(1): 246-252.
- Horvath, D., Marcou, G. & Varnek, A. (2019). Generative topographic mapping of the docking conformational space. *Molecules*. **24**(12): 2269.
- Kumar, S., Kumari, R., & Mishra, S. (2019). Pharmacological properties and their medicinal uses of *Cinnamomum*: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **71**(12): 1735-1761.
- Kumar, R., Sharma, A., Siddiqui, M.H. & Tiwari, R. K. (2017). Prediction of human intestinal absorption of compounds using artificial intelligence techniques. *Current Drug Discovery Technologies*. **14**(4): 244-254.
- Maulana, F., & Safithri, M. (2022). Aktivitas antioksidan dan antidiabetes in vitro ekstrak air kulit batang kayu manis (*Cinnamomum burmannii*) asal Kota Jambi. *Jurnal Sumberdaya Hayati*. **8**(2): 42-48.
- Mulyati, B. & Panjaitan, R.S. (2021). Studi penambatan molekul flavonoid pada reseptor α -glukosidase menggunakan PLANTS. *Jurnal Kimia Mulawarman*. **18**(2): 2476-9258.
- Nazir, M. A., AlGhamdi, L., AlKadi, M., AlBejan, N., AlRashoudi, L. & AlHussan, M. (2018). The burden of diabetes, its oral complications and their prevention and management. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. **6**(8): 1545.
- Nursamsiar, N., Mangande, M.M., Awaluddin, A., Nur, S. & Asnawi, A. (2020). In silico study of aglycon curculigoside A and its derivatives as α -amilase inhibitors. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. **7**(1): 29-37.
- Plisson, F., & Piggott, A. M. (2019). Predicting blood-brain barrier permeability of marine-derived kinase inhibitors using ensemble classifiers reveals potential hits for neurodegenerative disorders. *Marine drugs*, **17**(2), 81.
- Puspitasari, A.D., Pranowo, H.D., Astuti, E., & Wahyuningsih, T.D. (2021). Design of new chlorochalcone derivatives as potential breast anticancer compound based on QSAR analysis and molecular docking study. *Chiang May*

- University Journal of Natural Sciences*. **20(3)**: e2021070.
- Rachdaoui, N. (2020). Insulin: the friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*. **21(5)**: 1770.
- Sagitasa, S., Elizabeth, K., Sulaeman, L. I., Rafashafly, A., Syafr, D. W., Kristande, A. & Muchtaridi, M. (2021). Studi in silico senyawa aktif daun Singawalang (*Petiveria alliacea*) sebagai penurun kadar glukosa darah untuk pengobatan penyakit diabetes melitus tipe-2. *Chimica et Natura Acta*. **9(2)**: 58-66.
- Sari, I.W., Junaidin. & Pratiwi, D. (2020). Studi molecular docking senyawa flavonoid herba kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) pada reseptor α -glucosidase sebagai antidiabetes tipe 2. *Jurnal Farmagazine*. **7(2)**: 54-60.
- Vijay, U., Gupta, S., Mathur, P., Suravajhala, P. & Bhatnagar, P. (2018). Microbial mutagenicity assay: Ames test. *Bio-protocol*. **8(6)**: e2763-e2763.
- Wang, X., Yuan, C. X., Xu, B. & Yu, Z. (2022). Diabetic foot ulcers: Classification, risk factors and management. *World Journal of Diabetes*. **13(12)**: 1049.
- Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., Huai, C., Shen, L., Zhang, N., He, L. & Qin, S. (2021). Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in humans. *International Journal of Molecular Sciences*. **22(23)**: 12808.
-