

Studi In Silico Senyawa Flavonoid dari Daun Kelor (*Moringa oleifera*) sebagai Inhibitor Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) pada Diabetes Melitus Tipe 2

Rintan Patmawati¹, Miftahul Jannah^{1*}, Jantje W. Souhaly

¹Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam As-Syafi'iyah, Indonesia, 17411

²Indonesia Genetic and Biodiversity Community, Malang, 67118, Indonesiaa

*Corresponding author: mifta.frozi01@gmail.com

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa bioaktif daun kelor (*Moringa oleifera*) sebagai inhibitor protein Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) menggunakan pendekatan *in silico*. Analisis dilakukan menggunakan SwissADME, ProTox-3.0, dan *molecular docking* dengan PyRx terhadap protein DPP-4 (PDB ID: 1X70). Senyawa yang diuji meliputi ellagic acid, *p*-coumaric acid, rhamnetin, apigenin, dan salicylic acid dengan sitagliptin sebagai kontrol positif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh senyawa memenuhi aturan Lipinski dan memiliki profil toksisitas yang relatif baik. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa rhamnetin memiliki afinitas pengikatan terbaik di antara senyawa uji dengan nilai *binding affinity* sebesar -8,1 kcal/mol, mendekati sitagliptin (-8,6 kcal/mol). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rhamnetin berpotensi menjadi kandidat inhibitor DPP-4 dan memerlukan validasi lebih lanjut melalui pengujian *in vitro* dan *in vivo*.

Kata kunci: *Moringa oleifera*, DPP-4, diabetes melitus tipe 2, *in silico*, *molecular docking*.

ABSTRACT

This study aimed to analyze the potential of bioactive compounds from *Moringa oleifera* leaves as inhibitors of the Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) protein using an *in silico* approach. Analyses were conducted using SwissADME, ProTox-3.0, and molecular docking with PyRx against the DPP-4 protein (PDB ID: 1X70). The compounds tested included ellagic acid, *p*-coumaric acid, rhamnetin, apigenin, and salicylic acid, with sitagliptin serving as the positive control. The results indicated that all compounds complied with Lipinski's Rule of Five and exhibited relatively favorable toxicity profiles. Molecular docking results revealed

Article History

Received: Juli 2026

Reviewed: Juli 2026

Published: Juli 2026

Plagiarism Checker:

No 234.GT8.,35
.800

Copyright : Author

Publishby :

Trigonometri



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

that rhamnetin possessed the highest binding affinity among the tested compounds, with a value of -8.1 kcal/mol, approaching that of sitagliptin (-8.6 kcal/mol). These findings suggest that rhamnetin is a potential candidate for a DPP-4 inhibitor, warranting further validation through in vitro and in vivo studies.

Keywords: *Moringa oleifera*, DPP-4, type 2 diabetes mellitus, in silico, molecular docking.

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus Tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang di tandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel beta pankreas atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin), diabetes melitus tipe 2 bukan disebabkan oleh kurangnya sekresi insulin, namun karena sel sel sasaran insulin gagal atau tidak mampu merespon insulin secara normal, keadaan ini lazim disebut sebagai resistensi insulin (Dayaningsih et al., 2021). Resistensi insulin banyak terjadi akibat dari obesitas dan kurangnya aktivitas fisik serta penuaan, pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat juga terjadi produksi glukosa hepatic yang berlebihan namun tidak terjadi pengrusakan sel-sel B langerhans secara autoimun seperti diabetes melitus tipe 2 (Kistianita et al., 2018). Ketidakefektifan insulin akan mengakibatkan glukosa tetap bersirkulasi dalam darah dan akan mengakibatkan peningkatan kadar glukosa dalam darah atau dikenal sebagai hyperglikemia, yang seiring waktu akan menyebabkan kerusakan pada berbagai organ tubuh dan dapat mengancam jiwa diantaranya, ialah pengembangan komplikasi dari diabetes seperti penyakit kardiovaskular, neuropati, nefropati, dan penyakit mata, yang menyebabkan retinopati dan kebutaan (Utomo et al., 2020).

Pengobatan diabetes mellitus 2 umumnya dilakukan melalui terapi hormonal, salah satunya menggunakan obat seperti Sitagliptin, Sitagliptin merupakan obat antidiabetes oral dari golongan inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) yang digunakan dalam penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 untuk membantu mengontrol kadar glukosa darah melalui peningkatan sekresi insulin yang bergantung pada kadar glukosa dan penurunan sekresi glukagon, sehingga efektif menurunkan kadar HbA1c dan glukosa darah puasa serta meningkatkan pencapaian target kontrol glikemik, baik pada pasien yang belum mendapatkan terapi maupun pada pasien yang tidak memberikan respon terhadap terapi antidiabetes sebelumnya, dan dapat digunakan sebagai monoterapi maupun dalam kombinasi dengan obat antidiabetes lain (Nguyen et al., 2016).

Terapi DM dapat meliputi terapi non farmakologi dan terapi farmakologi. Terapi non

farmakologi berupa diet dan olahraga yang teratur, sedangkan terapi farmakologi dapat menggunakan oral antidiabetik ataupun insulin dan juga dapat diberikan terapi alternatif berupa penggunaan senyawa dari tanaman yang memiliki efek untuk menurunkan kadar gula darah. Terapi alternatif sendiri yaitu pengobatan alternatif yang memanfaatkan tanaman obat sebagai media penyembuhan penyakit. Tanaman yang memiliki efek untuk menurunkan kadar gula darah salah satunya adalah daun kelor (*Moringa oleifera*). Daun kelor kaya akan nutrisi, seperti kalium, karoten, senyawa flavonoid, senyawa phenoid, kalsium, besi, protein, dan vitamin B1, B2. *Moringa oleifera* memiliki kandungan antioksidan (Kusuma & Agustin, 2023). Menurut (Otunola & Afolayan, 2013), Kandungan flavonoid yang terdapat dalam daun kelor diketahui lebih tinggi dibanding tanaman herbal lainnya seperti bawang putih, bawang merah, dan lada. Kandungan flavanoid total dalam bawang putih, bawang merah, dan lada berturut-turut adalah 4,08 mg, 3,99 mg, dan 7,05 mg. Sementara itu kandungan flavonoid total yang terdapat pada tanaman daun kelor yaitu 5,059-12,16 mg/ daun kering (Mutma'innah et al., 2022).

Pendekatan *in silico* kini menjadi strategi utama dalam eksplorasi dan penapisan awal senyawa bioaktif tanaman. Teknik seperti molecular docking, ADME prediction, dan molecular dynamics simulation memungkinkan peneliti memprediksi afinitas ikatan, kestabilan interaksi, serta toksisitas senyawa terhadap protein target diabetes secara cepat dan efisien. Studi oleh Macalalad & Gonzales (2023) mengidentifikasi sejumlah fitokimia dari tanaman Filipina yang memiliki afinitas kuat terhadap empat target protein utama DM, yaitu PTP1B, DPP-4, SGLT-2, dan FBPase. Penelitian lain oleh (Gehris et al., 2023) juga menunjukkan bahwa ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) berpotensi sebagai inhibitor multi-target berdasarkan hasil docking dan analisis farmakokinetika *in silico*. Dengan demikian, eksplorasi senyawa bioaktif tanaman melalui analisis *in silico* menawarkan pendekatan ilmiah yang efisien, berbiaya rendah, dan berpotensi menghasilkan kandidat obat antidiabetik baru yang aman dan selektif (Amin & Makia, 2025). penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa flavonoid Daun Kelor (*Moringa oleifera*) sebagai inhibitor Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) pada Diabetes Melitus Tipe 2.

METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* untuk menganalisis potensi senyawa flavonoid dari Daun Kelor (*Moringa oleifera*). sebagai inhibitor Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) pada diabetes mellitus tipe 2. Metode ini dilakukan dengan memanfaatkan berbagai perangkat lunak dan database berbasis daring.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini berupa *hardware* dan *software*. Perangkat keras yang digunakan adalah Laptop ASUS (ASUSTeK COMPUTER INC.), Prosesor Intel Core i3-3217U RAM: 10 GB dan penyimpanan internal SSD 145GB. Perangkat lunak yang digunakan meliputi PubChem, RCSB Protein Data Bank, SwissSDME, Protox II, dan KnapSack. Selain itu, analisis molecular docking dilakukan menggunakan perangkat lunak PvRx sedangkan visualisasi struktur tiga dimensi dan analisis interaksi molekul dilakukan menggunakan PyMOL dan Biovia Discovery. Bahan yang digunakan berupa data senyawa flavonoid dari daun kelor (*Moringa oleifera*) yang diperoleh dari literatur dan database.

Prosedur Penelitian

Identifikasi Senyawa Daun Kelor

Identifikasi senyawa aktif yang terkandung dalam daun kelor (*Moringa oleifera*) dilakukan melalui database Knapsack dan literatur ilmiah yang relevan. Senyawa yang dapat dipilih meliputi Ellagic acid, Chlorogenic Acid, Rhamnetin, Apigenin, Apigetrin, Quinic acid, Hydroxybenzaldehyde, benzyl glucosinolate, Senyawa yang relevan diseleksi berdasarkan kriteria Lipinski's Rule of Five untuk memastikan kelayakan sebagai kandidat obat.

Pengambilan Struktur Senyawa

Struktur kimia senyawa diperoleh dari database PubChem dalam bentuk SMILES beserta nomor CID masing-masing dan struktur tiga dimensi (3D) yang diunduh dalam format .sdf.

Skrining Drug-Likenes

Analisis sifat fisikokimia dilakukan menggunakan SwissADME berdasarkan aturan Lipinski (Rule of Five), meliputi berat molekul, nilai LogP, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen. Senyawa dengan maksimal satu pelanggaran dilanjutkan ke tahap berikutnya.

Prediksi Toksisitas

Evaluasi potensi toksisitas senyawa dilakukan menggunakan ProTox-II untuk memprediksi tingkat keamanan senyawa secara *in silico*. Analisis ini mencakup prediksi nilai LD₅₀, klasifikasi tingkat toksisitas, serta potensi efek samping seperti hepatotoksitas, imunotoksitas, mutagenisitas, dan karsinogenisitas.

Penentuan Protein Target Berdasarkan Literatur

Protein target yang digunakan adalah Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) manusia yang diperoleh dari RCSB Protein Data Bank. Struktur protein dipilih berdasarkan resolusi (< 2.5 Å) dan

keberadaan ligan alami.

Persiapan Protein dan Ligan

Protein dipreparasi dengan menghilangkan molekul air dan menambahkan atom hidrogen. Ligan dipreparasi melalui optimasi struktur sebelum dilakukan proses docking.

Molecular Docking

Simulasi *molecular docking* dilakukan untuk mengetahui interaksi antara senyawa flavonoid dengan protein target DPP-4. Parameter yang diamati meliputi nilai *binding affinity*, jenis ikatan hidrogen dan residu asam amino yang terlibat dalam interaksi..

Analisis dan Interpretasi Data

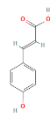
Data hasil analisis, termasuk hasil skrining drug-likeness dan interaksi molekuler, dianalisis secara deskriptif. Senyawa dengan nilai *binding affinity* terbaik dan interaksi yang stabil dengan protein target diprioritaskan sebagai kandidat inhibitor potensial.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Senyawa Terpilih *Moringa oleifera*

Berdasarkan pencarian pada basis data KNApSack ditemukan beberapa metabolit sekunder yang berpotensi sebagai kandidat antidiabetes pada daun kelor (*Moringa oleifera*), yaitu ellagic acid, p-coumaric acid, rhamnetin, apigenin, dan salicylic acid. Struktur kimia dua dimensi, nomor CID, dan format SMILES masing-masing senyawa diperoleh dari database PubChem dan disajikan pada Tabel 1. Selain itu, sitagliptin digunakan sebagai ligan kontrol karena merupakan inhibitor DPP-4 yang telah digunakan secara klinis dalam terapi diabetes melitus tipe 2.

Tabel 1. Senyawa Aktif dan Data Struktur dari Daun Jambu kelor (*Moringa oleifera*).

No	Nama Senyawa	CID	SMILES	Struktur 2D
1.	Ellagic acid	5281855	<chem>C1=C2C3=C(C(=C1O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C(=C43)OC2=O)O)O</chem>	
2.	p-Coumaric acid	637542	<chem>C1=CC(=CC=C1/C=C/C(=O)O)O</chem>	
3.	Rhamnetin	5281691	<chem>COC1=CC(=C2C(=C1)OC(=C(C2=O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>	

4	Apigenin	5280443	<chem>C1=CC(=CC=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O</chem>	
5	Salicylic acid	338	<chem>C1=CC=C(C(=C1)C(=O)O)O</chem>	
6	Obat Kontrol: Sitagliptin	4369359	<chem>C1CN2C(=NN=C2C(F)(F)F)CN1C(=O)C[C@@H](CC3=CC(=C(C=C3F)F)F)N</chem>	

Seperti terlihat pada Tabel 1, seluruh senyawa yang dipilih merupakan metabolit sekunder yang telah dilaporkan memiliki aktivitas biologis, terutama sebagai antioksidan dan antidiabetes. Daun kelor diketahui kaya akan senyawa fenolik dan flavonoid yang mampu menurunkan kadar glukosa darah melalui penghambatan stres oksidatif, peningkatan sensitivitas insulin, serta perlindungan terhadap sel β pancreas (Kamara et al., 2022).

Senyawa flavonoid seperti apigenin dan rhamnetin diketahui memiliki aktivitas antihiperglikemik melalui penghambatan enzim α -glukosidase, peningkatan sekresi insulin, serta aktivitas antioksidan yang mampu mengurangi stres oksidatif pada penderita diabetes melitus tipe 2. Selain itu, kedua senyawa tersebut dilaporkan memiliki potensi menghambat aktivitas enzim DPP-4 sehingga dapat meningkatkan kadar hormon incretin dan membantu mengontrol kadar glukosa darah (Wang & Stephen, 2021).

Senyawa ellagic acid merupakan polifenol alami yang memiliki aktivitas antioksidan tinggi serta mampu memperbaiki metabolisme glukosa dan lipid melalui penurunan stres oksidatif dan respons inflamasi. Aktivitas tersebut menjadikan ellagic acid berpotensi dikembangkan sebagai kandidat antidiabetes berbasis bahan alam, Sementara itu, p-coumaric acid merupakan turunan asam hidroksisinamat yang dilaporkan memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan antihiperglikemik. Senyawa ini mampu meningkatkan sensitivitas insulin, mengurangi pembentukan reactive oxygen species (ROS), serta memperbaiki metabolisme glukosa sehingga berpotensi mendukung terapi diabetes melitus tipe 2 (Rottura et al., 2023).

Selain itu, salicylic acid diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang dapat membantu mengurangi inflamasi kronis serta meningkatkan respons insulin pada kondisi diabetes. Aktivitas tersebut menjadikan salicylic acid sebagai salah satu senyawa yang

berpotensi dikembangkan lebih lanjut melalui pendekatan *in silico* sebagai inhibitor DPP-4 (Leo et al., 2022).

Skrining Drug-Likeness

Daun kelor (*Moringa oleifera*) diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai kandidat obat antidiabetes. Dalam penelitian ini, seluruh senyawa dianalisis kelayakannya menggunakan aturan Lipinski (Rule of Five) melalui platform SwissADME. Parameter yang dianalisis meliputi berat molekul, nilai LogP, jumlah donor ikatan hidrogen, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen.

Tabel 2. Hasil Analisis Aturan Lipinski (*Rule of Five*)

Nama Senyawa	Berat Molekul (<500)	LogP (<5)	H-Bond Donor (<5)	H-Bond Acceptor (<10)	Lipinski Violation
p-Coumaric acid	164.16g/mol	1.34	2	3	0
Rhamnetin	316.26 g/mol	2.29	4	7	0
Apigenin	270.24 g/mol	2.58	3	5	0
Salicylic acid	138.12 g/mol	1.27	2	3	0
Sitagliptin	407.31 g/mol	2.52	1	10	0
Ellagic acid	302.19 g/mol	1.31	4	8	0

Hasil pada Tabel 2 menunjukkan bahwa seluruh senyawa yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu *p*-coumaric acid, rhamnetin, apigenin, salicylic acid, sitagliptin, dan ellagic acid, memenuhi kriteria aturan Lipinski (*Rule of Five*). Seluruh senyawa memiliki berat molekul kurang dari 500 g/mol, nilai LogP kurang dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen (H-bond donor) kurang dari 5, serta jumlah akseptor ikatan hidrogen (H-bond acceptor) tidak melebihi 10 sehingga tidak

menunjukkan adanya pelanggaran (*Lipinski violation* = 0). Hasil tersebut menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki karakteristik fisikokimia yang mendukung bioavailabilitas oral dan berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat melalui pendekatan *drug-likeness* (Daina et al., 2017). Pemenuhan aturan Lipinski menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut diperkirakan memiliki kemampuan absorpsi dan permeabilitas yang baik di dalam tubuh. Meskipun aturan Lipinski bukan satu-satunya parameter dalam pengembangan obat, analisis ini banyak digunakan sebagai tahap awal untuk mengevaluasi kelayakan suatu senyawa sebelum dilakukan analisis toksisitas dan molecular docking. Dengan demikian, seluruh senyawa pada penelitian ini layak untuk dilanjutkan ke tahap prediksi toksisitas dan molecular docking terhadap protein target DPP-4 (Daina et al., 2017)

Prediksi Toksisitas

Studi mengenai toksisitas dilakukan untuk mengetahui tingkat keamanan senyawa aktif daun kelor sebagai kandidat inhibitor DPP-4 pada diabetes melitus tipe 2. Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan platform ProTox-II dengan parameter utama berupa nilai LD₅₀ dan klasifikasi toksisitas berdasarkan Globally Harmonized System (GHS). Nilai LD₅₀ menunjukkan dosis senyawa yang dapat menyebabkan kematian pada 50% hewan uji sehingga digunakan sebagai indikator tingkat toksisitas suatu senyawa (Taibi et al., 2023).

Tabel 3. Hasil Prediksi Toksisitas Senyawa Aktif Daun Kelor Menggunakan ProTox-II.

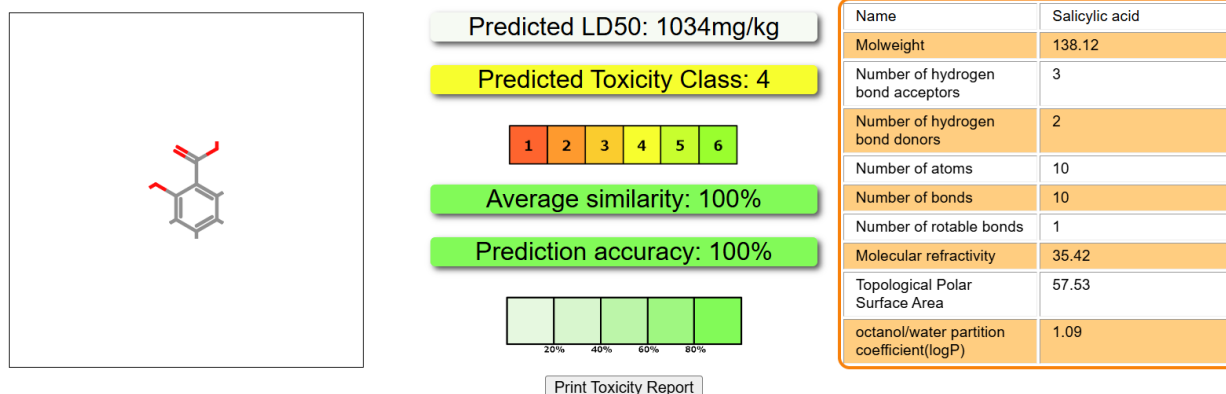
Nama Senyawa	Predicted LD ₅₀ (mg/kg)	Kelas Toksisitas (GHS)	Keterangan
p-Coumaric acid	2850	5	Toksisitas Rendah
Rhamnetin	5000	5	Toksisitas Rendah
Apigenin	2500	5	Toksisitas Rendah
Salicylic acid	1034	4	Toksik
Sitagliptin	2500	5	Toksisitas Rendah
Ellagic acid	2991	4	Toksik

Berdasarkan hasil prediksi toksisitas pada Tabel 3, sebagian besar senyawa bioaktif daun kelor menunjukkan tingkat toksisitas yang relatif rendah. Senyawa p-coumaric acid, rhamnetin, apigenin, dan sitagliptin termasuk ke dalam kelas toksisitas 5 berdasarkan *Globally Harmonized System* (GHS), dengan nilai LD₅₀ berkisar antara 2500-5000 mg/kg. Hasil tersebut menunjukkan bahwa keempat senyawa memiliki tingkat toksisitas akut yang rendah sehingga relatif aman sebagai kandidat senyawa obat pada tahap awal penelitian *in silico* (Roy et al., 2023).

Sementara itu, salicylic acid dan ellagic acid termasuk ke dalam kelas toksisitas 4, dengan nilai LD₅₀ masing-masing sebesar 1034 mg/kg dan 2991 mg/kg. Kelas toksisitas 4 menunjukkan bahwa kedua senyawa memiliki toksisitas yang lebih tinggi dibandingkan senyawa pada kelas 5, namun masih berada dalam rentang yang dapat dipertimbangkan untuk pengembangan kandidat obat dengan memperhatikan dosis dan aspek keamanannya. Oleh karena itu, meskipun memiliki potensi biologis sebagai inhibitor DPP-4, kedua senyawa tersebut tetap memerlukan evaluasi lebih lanjut melalui pengujian *in vitro* maupun *in vivo* untuk memastikan profil keamanan sebelum diaplikasikan pada tahap pengembangan berikutnya.

Secara keseluruhan, hasil prediksi toksisitas menunjukkan bahwa seluruh senyawa yang dianalisis masih memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai kandidat inhibitor DPP-4 pada diabetes melitus tipe 2. Analisis toksisitas secara *in silico* menggunakan ProTox-II memberikan gambaran awal mengenai keamanan senyawa sehingga dapat membantu proses seleksi kandidat obat secara lebih efisien sebelum dilakukan pengujian eksperimental (Holm, 2022).

Gambar 1. Hasil prediksi toksisitas menggunakan ProTox-II pada senyawa aktif daun kelor. Senyawa lainnya disajikan pada Tabel 3.



Tabel 4. Hasil ProTox-3.0 - Prediction of TOXicity of Chemicals pada Senyawa Salicylic acid.

Classification	Target	Shorthand	Prediction	Probability
Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Active	0.51
Organ toxicity	Neurotoxicity	neuro	Inactive	0.69
Organ toxicity	Nephrotoxicity	nephro	Active	0.78
Organ toxicity	Respiratory toxicity	respi	Active	0.58
Organ toxicity	Cardiotoxicity	cardio	Inactive	0.71
Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.67
Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.99
Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.98
Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.86
Toxicity end points	BBB-barrier	bbb	Active	0.67

Berdasarkan hasil prediksi menggunakan ProTox-3.0, senyawa salicylic acid menunjukkan profil toksisitas yang bervariasi pada parameter organ toxicity dan toxicity end points. Pada parameter organ toxicity, salicylic acid diprediksi memiliki potensi hepatotoksitas, nefrotoksitas, dan respiratory toxicity dengan status Active serta probabilitas masing-masing sebesar 0,51, 0,78, dan 0,58. Sementara itu, parameter neurotoxicity dan cardiotoxicity diprediksi Inactive, yang menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki risiko yang relatif rendah terhadap sistem saraf dan jantung. Prediksi toksisitas menggunakan ProTox-3.0 merupakan pendekatan *in silico* yang banyak dimanfaatkan pada tahap awal penemuan obat untuk memperkirakan profil keamanan suatu senyawa berdasarkan struktur kimianya sebelum dilakukan pengujian biologis lebih lanjut (Banerjee et al., 2022).

Pada parameter toxicity end points, salicylic acid diprediksi tidak bersifat karsinogenik, imunotoksik, mutagenik, maupun sitotoksik dengan probabilitas berturut-turut sebesar 0,67, 0,99, 0,98, dan 0,86. Namun, senyawa ini diprediksi memiliki kemampuan menembus blood-brain barrier (BBB) dengan status Active dan probabilitas 0,67. Kemampuan tersebut menunjukkan bahwa salicylic acid berpotensi mencapai sistem saraf pusat sehingga dapat menjadi keuntungan maupun perhatian dalam pengembangan obat, bergantung pada target terapinya. Secara keseluruhan, meskipun salicylic acid menunjukkan potensi pada beberapa parameter toksisitas organ, hasil prediksi juga memperlihatkan bahwa senyawa ini tidak memiliki potensi mutagenik, karsinogenik, maupun sitotoksik, sehingga masih berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat inhibitor DPP-4 dengan tetap memerlukan validasi melalui pengujian *in vitro* dan *in vivo* (Banerjee et al., 2022).

Molekuler Docking

Molecular docking dilakukan untuk mengevaluasi kemampuan senyawa aktif daun kelor dalam berinteraksi dengan protein target Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4). Metode ini digunakan untuk memprediksi afinitas pengikatan antara ligan dan reseptor berdasarkan nilai binding affinity yang dihasilkan. Nilai binding affinity menunjukkan energi bebas pengikatan kompleks ligan-reseptor, dimana semakin negatif nilai yang diperoleh maka semakin stabil interaksi yang terbentuk dan semakin besar potensi senyawa sebagai inhibitor protein target (Amin & Makia, 2025).



Gambar 2. Visualisasi Struktur Tiga Dimensi Protein Dipetidyl Peptidase-4 (DPP-4) dengan Kode PDB 1X70 sebagai Target Molecular Docking

Gambar 2 menunjukkan visualisasi struktur tiga dimensi protein Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) dengan kode PDB 1X70 yang digunakan sebagai reseptor pada proses molecular docking. Struktur protein diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) dan divisualisasikan menggunakan perangkat lunak PyMOL. Protein DPP-4 dipilih karena merupakan salah satu target terapi utama pada diabetes melitus tipe 2. Enzim ini berperan dalam menghidrolisis hormon incretin, seperti glucagon-like peptide-1 (GLP-1) dan glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), yang berfungsi meningkatkan sekresi insulin setelah makan. Inhibisi terhadap aktivitas DPP-4 dapat memperpanjang waktu kerja hormon incretin sehingga membantu mengendalikan kadar glukosa darah pada penderita diabetes melitus tipe 2 (Drucker, 2023).

Visualisasi struktur tiga dimensi protein diperlukan untuk mengidentifikasi konformasi protein serta lokasi binding site yang akan menjadi tempat pengikatan ligan selama proses *molecular docking*. Analisis ini memungkinkan prediksi orientasi dan kekuatan interaksi antara

senyawa uji dengan residu asam amino pada sisi aktif protein. Semakin sesuai posisi ligan pada *binding pocket*, semakin besar kemungkinan terbentuknya kompleks protein-ligan yang stabil, yang ditunjukkan oleh nilai binding affinity yang lebih rendah (lebih negatif). Oleh karena itu, visualisasi struktur protein merupakan tahapan penting sebelum dilakukan simulasi *molecular docking* untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif daun kelor sebagai inhibitor DPP-4 (Kitchen et al., 2004)

Tabel 4. Hasil Molecular Docking Senyawa Aktif Daun Kelor Terhadap Protein DPP-4

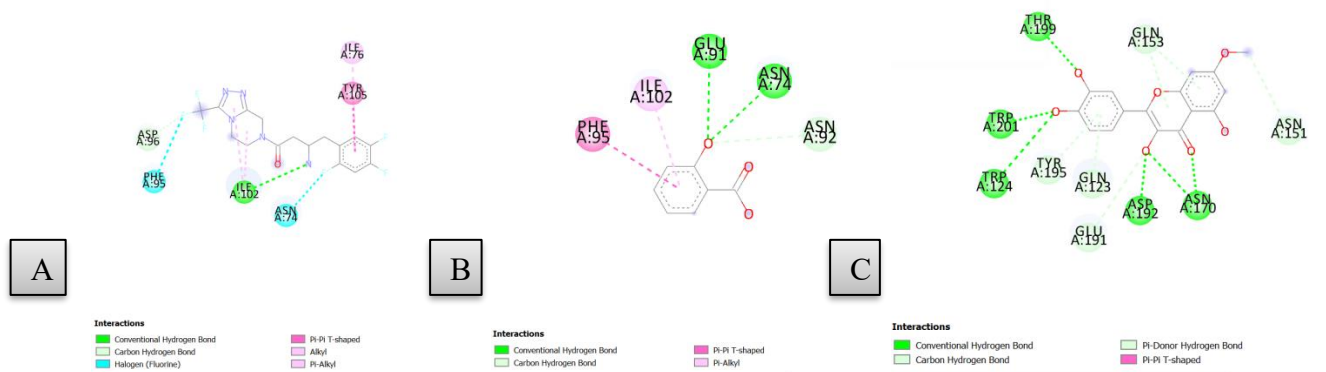
Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Rmsd/ub	Rmsd/lb
Sitagliptin (kontrol)	-8.6	0	0
Salicylic acid	-6.0	0	0
Rhamnetin	-8.1	0	0
p-Coumaric acid	-5.6	0	0
Apigenin	-8.0	0	0
Ellagic acid	-7.6	0	0

Berdasarkan hasil *molecular docking* pada Tabel 4, seluruh senyawa aktif daun kelor mampu berikatan dengan protein target DPP-4 yang ditunjukkan oleh nilai binding affinity bernilai negatif. Nilai *binding affinity* menggambarkan energi bebas pengikatan antara ligan dan reseptor, di mana semakin negatif nilai yang diperoleh maka semakin stabil kompleks ligan-protein yang terbentuk serta semakin besar potensi senyawa sebagai inhibitor terhadap protein target (Lai et al., 2021). Senyawa kontrol sitagliptin menunjukkan nilai *binding affinity* paling rendah yaitu **-8,6** kcal/mol, sehingga memiliki afinitas pengikatan paling kuat terhadap protein DPP-4. Hasil tersebut sesuai karena sitagliptin merupakan obat golongan inhibitor DPP-4 yang telah digunakan secara klinis dalam terapi diabetes melitus tipe 2.

Di antara senyawa uji dari daun kelor, rhamnetin menunjukkan afinitas pengikatan terbaik dengan nilai **-8,1** kcal/mol, diikuti oleh apigenin (**-8,0** kcal/mol), ellagic acid (**-7,6** kcal/mol), salicylic acid (**-6,0** kcal/mol), dan p-coumaric acid (**-5,6** kcal/mol). Nilai tersebut menunjukkan bahwa rhamnetin, apigenin, dan ellagic acid memiliki kemampuan berikatan dengan protein DPP-4 yang relatif mendekati senyawa kontrol, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat inhibitor DPP-4. Sebaliknya, salicylic acid dan p-coumaric acid menunjukkan afinitas pengikatan

yang lebih rendah sehingga diperkirakan memiliki aktivitas penghambatan yang lebih lemah dibandingkan senyawa lainnya, Selain nilai *binding affinity*, hasil docking juga menunjukkan nilai RMSD upper bound (RMSD/u.b.) dan RMSD lower bound (RMSD/l.b.) sebesar 0,0 Å pada seluruh ligan. Nilai tersebut menunjukkan bahwa pose yang diperoleh merupakan pose terbaik hasil proses docking sehingga tidak terdapat penyimpangan konformasi terhadap pose acuan. Dengan demikian, hasil docking yang diperoleh memiliki konsistensi yang baik dan dapat digunakan sebagai dasar untuk analisis interaksi ligan dengan residu asam amino pada sisi aktif protein DPP-4 (Yang et al., 2022).

Secara keseluruhan, hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa rhamnetin merupakan senyawa aktif daun kelor dengan afinitas pengikatan paling tinggi terhadap protein DPP-4 di antara senyawa uji yang dianalisis. Hal tersebut mengindikasikan bahwa rhamnetin berpotensi menjadi kandidat inhibitor DPP-4 yang menjanjikan dan layak untuk dianalisis lebih lanjut melalui visualisasi interaksi 2D dan 3D serta divalidasi menggunakan pengujian in vitro maupun in vivo.



Gambar 3 . Visualisasi interaksi dua dimensi antara (a) sitagliptin dan (b) salicylic acid dan (c) rhamnetin , terhadap protein Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) menggunakan Biovia Discovery Studio. Garis hijau menunjukkan ikatan hidrogen, sedangkan garis ungu dan merah muda menunjukkan interaksi hidrofobik dan gaya van der Waals

Tabel 5. Residu asam amino dan jenis interaksi hasil visualisasi moleculer docking senyawa terpilih terhadap protein DPP-4 Ligan Ikatan Hidrogen (Residu) Interaksi Hidrofobik

Ligan	Ikatan Hidrogen (Residu)	Interaksi Hidrofobik
Sitagliptin (kontrol)	ASP A:96; ILE A:162; ASN A:74	PHE A:95; TYR A:105; ILE A:76
Salicylic acid	GLU A:91; ASN A:74	PHE A:95; ILE A:102
Rhamnetin	ASP A:96; GLU A:91; GLU A:90	ILE A:102

Berdasarkan hasil visualisasi interaksi dua dimensi menggunakan BIOVIA Discovery Studio, sitagliptin sebagai ligan kontrol berinteraksi dengan beberapa residu asam amino pada sisi aktif protein DPP-4, yaitu ASP A:96, PHE A:95, ILE A:102, ASN A:74, TYR A:105, dan ILE A:76. Residu tersebut digunakan sebagai acuan untuk membandingkan pola interaksi senyawa aktif daun kelor terhadap protein target.

Hasil analisis menunjukkan bahwa salicylic acid memiliki kemiripan interaksi yang paling tinggi dengan sitagliptin karena sama-sama berinteraksi dengan residu ASN A:74, PHE A:95, dan ILE A:102. Sementara itu, rhamnetin memiliki dua residu yang sama dengan sitagliptin, yaitu ASP A:96 dan ILE A:102. Hal ini menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki pola pengikatan yang cukup mirip dengan ligan kontrol. Selain itu, rhamnetin juga memiliki nilai *binding affinity* yang lebih rendah (-8,1 kcal/mol) dibandingkan salicylic acid (-6,0 kcal/mol), sehingga menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih baik terhadap protein DPP-4. Berdasarkan hasil tersebut, salicylic acid dan rhamnetin berpotensi menjadi kandidat inhibitor DPP-4 dan masih perlu dibuktikan melalui pengujian lebih lanjut secara *in vitro* maupun *in vivo*. (Yang et al., 2022).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian *in silico*, senyawa bioaktif daun kelor (*Moringa oleifera*), yaitu ellagic acid, *p*-coumaric acid, rhamnetin, apigenin, dan salicylic acid, berpotensi sebagai kandidat inhibitor Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) pada diabetes melitus tipe 2. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa seluruh senyawa mampu berikatan dengan protein DPP-4, dengan rhamnetin memiliki nilai *binding affinity* terbaik di antara senyawa uji sebesar -8,1 kcal/mol. Meskipun masih

lebih rendah dibandingkan sitagliptin sebagai kontrol positif, senyawa-senyawa tersebut memiliki potensi untuk dikembangkan lebih lanjut melalui pengujian *in vitro* dan *in vivo*.

Saran

Penelitian selanjutnya diharapkan menggunakan lebih banyak variasi senyawa bioaktif daun kelor serta melakukan validasi melalui pengujian *in vitro* dan *in vivo* agar diperoleh data yang lebih komprehensif mengenai potensi senyawa sebagai inhibitor DPP-4 pada diabetes elitus tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

- Amin, S., & Makia, F. F. (2025). Pendekatan In Silico dalam Penemuan Senyawa Bioaktif Tanaman sebagai Kandidat Obat Antidiabetes. September.
- Banerjee, P., Joly, P., Jouneau, L., Jaszczyszyn, Y., Bourge, M., Affaticati, P., Levraud, J., Boudinot, P., & Joly, J. (2022). Molecular and Cellular Analysis of the Repair of Zebrafish Optic Tectum Meninges Following Laser Injury.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Nature Publishing Group, October 2016, 1-13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Drucker, D. J. (2023). The expanding incretin universe: from basic biology to clinical translation. 1765-1779.
- Gehris, J. S., Oyeyemi, A. L., Baishya, M. L., Roth, S. C., & Stoutenberg, M. (2023). The role of physical activity in the relationship between exposure to community violence and mental health: A systematic review. Preventive Medicine Reports, 36(November), 102509. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2023.102509>
- Holm, L. (2022). Dali server: structural unification of protein families. 50(May), 210-215.
- Kamara, I. F., Kumar, A. M. V., Maruta, A., Fofanah, B. D., Njuguna, C. K., Shongwe, S., Moses, F., Tengbe, S. M., Kanu, J. S., Lakoh, S., Mansaray, A. H. D., Selvaraj, K., Khogali, M., & Zachariah, R. (2022). Antibiotic Use in Suspected and Confirmed COVID-19 Patients Admitted to Health Facilities in Sierra Leone in 2020 - 2021: Practice Does Not Follow Policy.
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). DOCKING AND SCORING IN VIRTUAL SCREENING FOR DRUG DISCOVERY: METHODS AND APPLICATIONS. 3(November). <https://doi.org/10.1038/nrd1549>
- Kusuma, M., & Agustin, B. H. (2023). CAN OTHER COMPREHENSIVE INCOME AFFECT DIVIDEND PAYMENTS IN INDONESIA? 12(1), 124-154. <https://doi.org/10.22373/share.v12i1.15513>
- Lai, M., Rocca, V. La, Amato, R., Freer, G., Costa, M., Spezia, P. G., Quaranta, P., Lombardo, G., & Piomelli, D. (2021). Ablation of Acid Ceramidase Impairs Autophagy and Mitochondria Activity in Melanoma Cells.
- Leo, C. H., Foo, S. Y., Choon, J., Tan, W., Tan, U., Chua, C. K., & Ong, E. S. (2022). Green Extraction of Orange Peel Waste Reduces TNF α -Induced Vascular Inflammation and Endothelial Dysfunction.
- Mutma'innah, M. N., Maherawati, & Rahayuni, T. (2022). Perubahan nutrisi ikan asam pedas dalam

- retort pouch dengan variasi waktu sterilisasi Nutrition change of ikan asam pedas in retort pouch with variation of sterilization time. 9(2), 75-85.
- Nguyen, Q. D., Merrill, P. T., Clark, W. L., Banker, A. S., Fardeau, C., Franco, P., Lehoang, P., Ohno, S., Rathinam, S. R., Thureau, S., & Abraham, A. (2016). Intravitreal Sirolimus for Noninfectious Uveitis : A Phase III Sirolimus Study Assessing Double-masked Uveitis TReAtment (SAKURA). Ophthalmology, 123(11), 2413-2423. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.07.029>
- Otunola, G. A., & Afolayan, A. J. (2013). Evaluation of the polyphenolic contents and some antioxidant properties of aqueous extracts of Garlic , Ginger , Cayenne Pepper and their mixture. 70, 66-70. <https://doi.org/10.5073/JABFQ.2013.086.010>
- Rottura, M., Drago, S. F. A., Molonia, A., Irrera, N., Marino, S., Scoglio, R., Orlando, L., Fazio, M. G. De, Squadrito, F., Arcoraci, V., & Imbalzano, E. (2023). Biomedicine & Pharmacotherapy Prescriptive behavior of non-vitamin K oral anticoagulants in patients affected by atrial fibrillation in general practice. 165(June). <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115020>
- Roy, R., Jahan, I., Roy, J., & Anwarul, M. (2023). Acute and subchronic toxicity profile of methanol extract of leaves of Fimbristylis miliacea (L .) Vahl. Toxicology Reports, 10(November 2022), 301-307. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2023.02.006>
- Taibi, D., Scifo, L., Bruno, N., & Fulantelli, G. (2023). Social Media Literacy to Support a Conscious Use of Social Media in Adolescents and Improve Their Psychological Well-Being : A Pilot Study.
- Utomo, A. A., Rahmah, S., & Amalia, R. (2020). FAKTOR RISIKO DIABETES MELLITUS TIPE 2 : 01, 44-53.
- Wang, X. X. D., & Stephen, Y. L. (2021). Plant-derived lignans as potential antiviral agents : a systematic review. In Phytochemistry Reviews (Vol. 0). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/s11101-021-09758-0>
- Yang, C., Chen, E. A., & Zhang, Y. (2022). Protein - Ligand Docking in the Machine-Learning Era. 1-24.