

Special Issue (Supplement):**Studi *Molecular Docking* dan Prediksi Toksisitas Senyawa Kimia dari *Salvia officinalis* sebagai Antidiabetes****Pra Panca Bayu Chandra^{1,2*}, Siswandono³, Andri Prasetyo⁴, Esti Mumpuni⁵, Yasin Aey Fadilah¹, Rika Sari Dewi⁶**¹Program Doktor Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Daerah Khusus Jakarta, Indonesia²Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan IKIFA, Daerah Khusus Jakarta, Indonesia³Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia⁴Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Daerah Khusus Jakarta, Indonesia⁵Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Daerah Khusus Jakarta, Indonesia⁶Departemen Farmakologi, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Daerah Khusus Jakarta, Indonesia*Email korespondensi: prapancabayu@ikifa.ac.id

Doi: 10.30867/jifs.v5i2.866

ABSTRAK

Salvia officinalis digunakan secara luas sebagai obat tradisional untuk pengobatan diabetes tetapi mekanisme kerjanya masih belum jelas. Penelitian bertujuan memprediksi senyawa dalam *Salvia officinalis* yang berkhasiat sebagai antidiabetes secara *in-silico* dengan menggunakan perangkat lunak Molegro Virtual Docking. Docking dilakukan terhadap 17 senyawa uji dalam *Salvia officinalis* yaitu (-)-Camphor, (-)-Epicatechin, (3R)-Linalyl diphosphate, (E)-p-Coumaric acid, 1-Hydroxypinoresinol 1-glucoside, 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxypropanoic acid, 5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone, Apigenin, Borneol, Carnosolic acid, Gallocatechin 3-O-gallate, Geranyl diphosphate, Limonene, Methyl 2-[bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]propanoate, Octadecanoic acid, Rosmadiol, dan Rosmanol dengan reseptor *peroxisome proliferator activated gamma* (PDB: 3K8S) serta senyawa pembanding Pioglitazone HCl. Dari 17 senyawa uji, Gallocatechin 3-O-gallate diprediksi memiliki aktivitas sebagai antidiabetes yang bekerja pada *peroxisome proliferator activated gamma* dengan nilai rerank score -135.132 kcal/mol dengan aktivitas lebih baik dibandingkan obat Pioglitazone HCl. Gallocatechin 3-O-gallate diprediksi pada toksisitas berdasarkan AMES (mutagenik), Max. Tolerated Dose (human) (maximum recommended therapeutic dose atau MRTD rendah), oral rat acute toxicity (LD50) (tidak toksik), oral rat chronic toxicity (LOAEL) 4.209 (log dosis terendah yang bisa menimbulkan efek samping 4.209 mg/kg BB/hari), tidak hepatotoksik dan tidak menimbulkan sensitisasi pada kulit.

Kata kunci: Antidiabetes; Docking; In-silico; Molegro; *Salvia officinalis***ABSTRACT**

Salvia officinalis is widely used as a traditional medicine for the treatment of diabetes but its mechanism of action is still unclear. The study aims to predict compounds in *Salvia officinalis* that are efficacious as antidiabetics *in-silico* using Molegro Virtual Docking software. Docking was carried out on 17 test compounds in *Salvia officinalis*, namely (-)-Camphor, (-)-Epicatechin, (3R)-Linalyl diphosphate, (E)-p-Coumaric acid, 1-Hydroxypinoresinol 1-glucoside, 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxypropanoic acid, 5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone, Apigenin, Borneol, Carnosolic acid, Gallocatechin 3-O-gallate, Geranyl diphosphate, Limonene, Methyl 2-[bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]propanoate, Octadecanoic acid, Rosmadiol, and Rosmanol with *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PDB: 3K8S) as well as the comparison compound Pioglitazone HCl. Of the 17 test compounds, Gallocatechin 3-O-gallate is predicted to have activity as an antidiabetic that works on *peroxisome proliferator activated gamma* with a rerank score of -135.132 kcal/mol with better activity than Pioglitazone HCl. Gallocatechin 3-O-gallate is predicted to have toxicity based on AMES (mutagenic), Max. Tolerated Dose (human) (maximum recommended therapeutic dose or low MRTD), oral rat acute toxicity (LD50) (not toxic), oral rat chronic toxicity (LOAEL) 4.209 (log the lowest dose that can cause side effects 4.209 mg/kg BW/day), not hepatotoxic and does not cause skin sensitization.

Keywords: Antidiabetic; Docking; In-silico; Molegro; *Salvia officinalis***PENDAHULUAN**

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit multisistem dengan korelasi yang kuat dengan perkembangan penyakit kardiovaskular. Penyakit DM menyebabkan peningkatan dua hingga empat kali lipat dalam tingkat kematian orang dewasa akibat penyakit jantung dan stroke dan dikaitkan dengan komplikasi mikro dan makro vaskular, mempercepat perkembangan penyakit aterosklerosis yang menyebabkan penyakit vaskular perifer yang parah, pencetus penyakit arteri koroner dan peningkatan risiko penyakit serebrovaskular (Galicia-garcia et al., 2020; Chandra et al., 2023). Pada

diabetes melitus terjadi hiperglikemi yang berdampak pada kerusakan sistem kardiovaskular, hal ini berkaitan dengan terjadinya penurunan elastisitas pembuluh darah sehingga menghambat aliran darah (Soelistijo, 2021; Chandra et al., 2022). Hal ini dapat menyebabkan berkurangnya pasokan darah dan oksigen sehingga meningkatkan resiko hipertensi dan kerusakan pembuluh darah besar dan kecil. Dampak dari hipertensi dapat menyebabkan peningkatan faktor resiko penyakit jantung. Komplikasi akibat penyakit makrovaskular akibat DM berdampak pada faktor resiko serangan jantung, stroke dan penyakit kardiovaskular. DM juga berdampak pada organ mata, ginjal dan sistem syaraf yang disebabkan penyakit mikrovaskular (Arianti et al., 2024; Wood, 2023).

Data WHO menyebutkan, jumlah penderita diabetes meningkat dari 200 juta pada tahun 1990 menjadi 830 juta pada tahun 2022. Prevalensi meningkat lebih cepat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Lebih dari separuh penderita diabetes tidak mengonsumsi obat antidiabetes. Selain itu, sekitar 11% kematian kardiovaskular disebabkan oleh kadar glukosa darah yang tinggi (WHO, 2024). Data dari *International Diabetes Federation* (IDF) menunjukkan jumlah penderita diabetes di dunia pada tahun 2021 mencapai 537 juta. Angka ini diprediksi akan terus meningkat mencapai 643 juta di tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045. Menurut IDF, Indonesia menduduki peringkat kelima negara dengan jumlah diabetes terbanyak dengan 19,5 juta penderita di tahun 2021 dan diprediksi akan menjadi 28,6 juta pada 2045 (Kemenkes RI, 2021).

Penggunaan obat bahan alam merupakan pilihan karena ketersediaan yang terjangkau, efek samping yang rendah dan aktivitas antidiabetes yang baik (Kharisma & Ediaty, 2023; Khaliza et al., 2025). Salah satu bahan alam yang digunakan yaitu tanaman sage (*Salvia officinalis*), tanaman obat dengan senyawa antioksidan dan senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai antidiabetes (Alharbi, 2025). Kandungan asam rosmarinat dalam *Salvia officinalis* dapat menghambat hiperglikemia dan peroksidasi lipid serta meningkatkan aktivitas enzim antioksidan superoksida dismutase dan katalase. *Salvia officinalis* mencegah akuisisi dan defisit memori yang disebabkan oleh diabetes melalui penghambatan hiperglikemia, peroksidasi lipid serta peningkatan sistem pertahanan antioksidan (Hasanein et al., 2016).

Salvia officinalis memiliki aksi agonis terhadap reseptor proliferasi peroksisom (PPAR) yang bermanfaat dalam pengobatan diabetes mellitus (Kianbakht et al., 2016). Efek farmakologis seperti tindakan agonis pada PPAR secara *in vitro* (Christensen et al., 2010; Rau et al., 2006). Penggunaan ekstrak *Salvia officinalis* selama 3 bulan pada pasien diabetes dengan komplikasi, dapat menurunkan HbA1c (Kianbakht & Dabaghian, 2013).

Metabolit sekunder yang terkandung dalam *Salvia officinalis* adalah alkaloid, karbohidrat, asam lemak, turunan glikosida, senyawa fenolik, poliasetilen, steroid, terpena/terpenoid. Kandungan dalam ekstrak polar yaitu flavonoid terutama asam rosmarinat dan luteolin-7-glukosa. Asam fenolik seperti asam kafeat dan asam 3-Kafeoilkuinat. Beberapa flavonoid seperti asam rosmarinat, asam klorogenat, asam ellagik, epikatesin, epigallocatekin galat, quercetin, asam rosmarinat, rutin, dan luteolin-7-glukosa, serta beberapa komponen volatil seperti borneol, sineol, kamper, dan tujona. Karbohidrat yang paling melimpah yang dijelaskan dalam tanaman ini adalah arabinosa, galaktosa, glukosa, manosa, xilosa, asam uronat, dan rhamnosa (Ghorbani & Esmaeilizadeh, 2017).

Kimia komputasi medisinal mampu menggambarkan senyawa dalam bentuk tiga dimensi (3D). Selanjutnya, dilakukan perbandingan berdasarkan kemiripan dan energi dengan senyawa lain yang sudah diketahui aktivitasnya, melalui metode yang dikenal sebagai *pharmacophore query*. Berbagai senyawa turunan dan analog dapat disintesis secara *in silico*, yang dikenal sebagai senyawa hipotetik. Aplikasi komputer ini melakukan kajian interaksi antara senyawa hipotetik dengan reseptor yang telah memiliki data struktur 3D secara *in silico*. Melalui kajian ini, kita dapat memprediksi aktivitas senyawa-senyawa hipotetik dan sekaligus mengeliminasi senyawa-senyawa yang memiliki aktivitas rendah (Istyastono, 2011). *Molecular docking* digunakan untuk merancang obat dengan bantuan komputer, dan interaksi antara reseptor dan ligan dapat diprediksi melalui visualisasi tiga dimensi.

Kandungan metabolit sekunder tanaman *Salvia officinalis* berkaitan dengan reseptor *peroxisome proliferator activated receptor gamma/PPRG* sehingga memberikan potensi sebagai obat DM. Prediksi toksisitas dan interaksi 17 senyawa pada tanaman *Salvia officinalis* dengan reseptor *peroxisome proliferator activated receptor gamma/PPRG* dilakukan studi *in silico* menggunakan aplikasi *online* pkCSM dan *Molegro Virtual Docker* (MVD) dengan protein berkode PDB 3K8S. Sebagai ligan pembanding adalah Z27_1[A].

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian virtual ini dengan mengunduh target reseptor dari protein data bank (PDB) yaitu struktur kristal *peroxisome proliferator activated receptor gamma/PPRG* (PDB: 3K8S), Bahan dari ligan uji, diperoleh dengan membuat struktur 3 dimensi dari senyawa yang terkandung dalam *Salvia officinalis* yaitu (-)-Camphor, (-)-Epicatechin, (3R)-Linalyl diphosphate, (E)-p-Coumaric acid, 1-Hydroxypinoresionol 1-glucoside, 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxypropanoic acid, 5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone, Apigenin, Borneol, Carnosolic acid, Gallic acid, Geranyl diphosphate, Limonene, Methyl 2-[bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]propanoate, Octadecanoic acid, Rosmadial, dan Rosmanol, serta ligan pembanding yang diperoleh dengan membuat struktur 3 dimensi dari Pioglitazone HCl.

Alat

Peralatan yang digunakan adalah laptop merk Asus Vivobook S5406 dengan spesifikasi Intel® Core™ Ultra 7 Processor 155H 1.4 GHz (24MB Cache, up to 4.8 GHz, 16 cores, 22 Threads); Intel® AI Boost NPU up to 11 TOPS, sistem window 10, 64-bit. Program *Molegro Virtual Docker* 6.0, Program *ChemDraw* 23.1.1 untuk membuat struktur 2 dimensi, Program *Chem3D* 23.1.1 untuk membuat struktur 3 dimensi dan struktur kristal *peroxisome proliferator activated receptor gamma/PPRG* diunduh pada <https://www.rcsb.org/>

Preparasi Struktur Molekul

Penelitian dimulai dengan mengunduh struktur ligan reseptor 3K8S. Ligan-reseptor ini merupakan protein dengan struktur kompleks dari reseptor *peroxisome proliferator activated receptor gamma/PPRG* dan mengunduh ligan pembanding yaitu ligan Pioglitazone HCl. Ligan-reseptor tersebut didapat dengan mengunduh di website RCSB PDB.

Preparasi Struktur 3 Dimensi Senyawa (Ligan Uji)

Struktur senyawa kandungan *Salvia officinalis* yaitu (-)-Camphor, (-)-Epicatechin, (3R)-Linalyl diphosphate, (E)-p-Coumaric acid, 1-Hydroxypinoresionol 1-glucoside, 3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxypropanoic acid, 5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone, Apigenin, Borneol, Carnosolic acid, Gallic acid, Geranyl diphosphate, Limonene, Methyl 2-[bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]propanoate, Octadecanoic acid, Rosmadial, dan Rosmanol digambar dalam bentuk 2 dimensi dengan program *ChemDraw* 23.1.1, kemudian dilanjutkan dalam bentuk 3 dimensi dengan program *Chem3D* 23.1.1. Struktur isomer geometri senyawa yang terkandung dalam *Salvia officinalis* selanjutnya dioptimalkan dengan menggunakan tools MMFF94 pada program *Chem3D* 23.1.1 yang bertujuan untuk mendapatkan energi paling minimum, kemudian file tersebut disimpan dalam Mol2 File (.mol2).

Proses Docking

Docking dilakukan menggunakan program *Molegro Virtual Docker* (MVD) dimana semua struktur senyawa ligan uji dan ligan pembanding dalam bentuk gambaran 3 dimensi. Langkah-langkah yang dilakukan dalam proses *docking*, langkah pertama mengunduh ligan dengan reseptor/protein berbeda dari target kerja obat antidiabetes yaitu 3K8S di RCSB PDB. Langkah ke dua buka aplikasi molegro, import molekul reseptor yang dipilih, *uncheck water* dan *cofactor* kemudian pilih satu ligan pembanding *internal* dan atau *eksternal*, kemudian deteksi posisi pada reseptor, yaitu tempat obat akan terikat atau berinteraksi pada lubang lubang (*cavities*) ligan-reseptor dengan cara klik *toolbar preparation*, klik *detect cavities*, pilih satu *cavities* dimana ligan dan reseptor yang terikat. Langkah

ketiga *import* molekul senyawa uji dan lakukan proses *docking* dengan *cavities* yang telah dipilih, lihat interaksi antar ikatan, pilih interaksi ikatan ligan reseptor dengan nilai terendah. Langkah keempat deteksi gugus farmakofor dan tentukan 3 titik (atom senyawa) tempat obat akan berikatan dengan reseptor kemudian lakukan proses *alignment* antara ligan pembanding dan ligan uji, agar ligan uji yang ingin diketahui interaksinya tidak dapat bergerak dinamis, karena ligan saat akan masuk ke *cavities* akan bergerak secara dinamis yang nantinya akan mempengaruhi proses *docking*, kemudian lakukan proses *docking* kembali, kemudian lihat interaksi antar ikatan. Parameter yang diukur dalam proses *docking* adalah nilai energi yang terlibat berupa *Rerank Score*/RS. Semakin rendah (makin negatif) nilai *Rerank Score*, menunjukkan energi ikatan antar ligan-reseptor lebih stabil dan memiliki aktivitas lebih baik. Nilai *Rerank Score* ligan uji dibandingkan dengan nilai *Rerank Score* ligan pembanding. Bila nilai *Rerank Score* sama atau lebih rendah (lebih negatif) dari ligan pembanding, artinya ligan uji diprediksi memiliki aktivitas sesuai atau lebih tinggi dari ligan pembanding (Prasetyo et al., 2019).

Prediksi Toksisitas

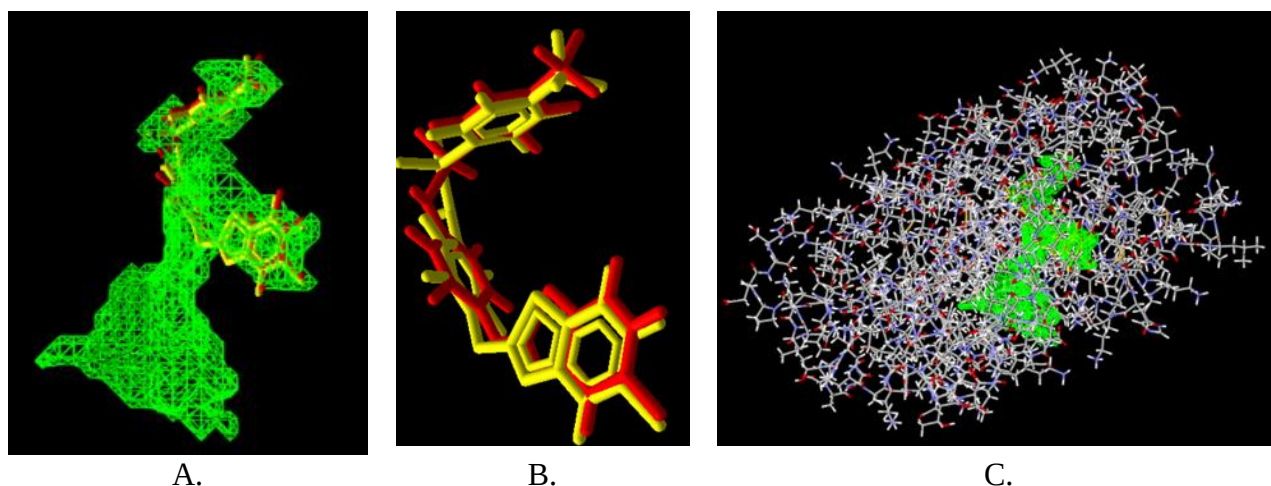
Prediksi toksisitas dilakukan terhadap 17 senyawa dari tanaman *Salvia officinalis* dengan parameter AMES, *Max. Tolerated Dose (Human)*, *Oral Rat Acute Toxicity (LD50)*, *Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)*, Hepatotoksitas dan *Skin Sensitisation* dapat digunakan aplikasi pkCSM online dengan website <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>. Struktur senyawa dalam format file SDF diubah ke dalam file SMILES menggunakan SMILES translator, selanjutnya diprediksi toksisitas dan parameter farmakokinetikanya menggunakan aplikasi pkCSM.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis Hasil Docking

Preparasi Struktur Ligan

Pada tahapan preparasi struktur ligan, dicari posisi *cavities* yang tepat dari beberapa *cavities* pilihan, dimana *cavities* yang terbaik dipilih adalah *cavities* yang terikat pada masing masing ligan pembanding seperti terlihat gambar 1 untuk ligan Pioglitazone HCl sehingga saat proses *docking* ligan pembanding dan ligan uji, kedua ligan tersebut harus terikat pada *cavities* yang terbaik dan sama sehingga ligan uji memiliki aktivitas yang sama dengan ligan pembanding. Berdasarkan gambar 1 dapat terlihat Ligan-Reseptor *peroxisome proliferasi aktivasi reseptor gamma/PPRG*, dimana terlihat gugus farmakofor tempat terikat obat pada ikatan asam amino yang ada pada ligan-reseptor yang merupakan protein. Protein yang diunduh sebaiknya mempunyai ligan yang dapat berikatan dengan obat pembandingnya, dalam hal ini digunakan Pioglitazone HCl yang mempunyai aktivitas sebagai antidiabetes dengan mekanisme kerja yang berbeda dan berikatan stabil.



Gambar 1. Hasil Preparasi Struktur Molekul

- A. Ligan-Reseptor *peroxisome proliferasi aktivasi reseptor gamma/PPRG* dalam *Cavities*.
 B. Ligan-Reseptor *peroxisome proliferasi aktivasi reseptor gamma/PPRG* tanpa *Cavities*.
 C. Ligan-Reseptor *peroxisome proliferasi aktivasi reseptor gamma/PPRG* dalam *Cavities* dan Protein.

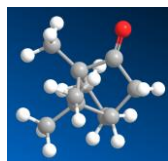
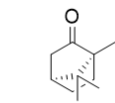
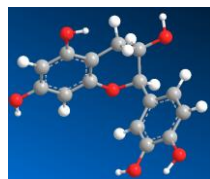
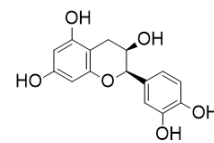
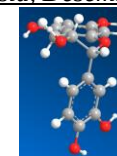
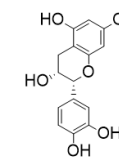
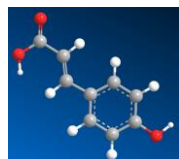
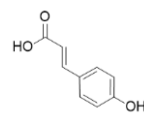
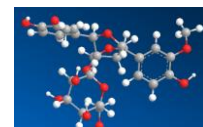
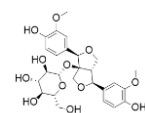
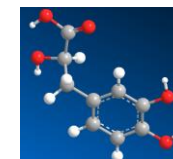
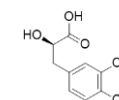
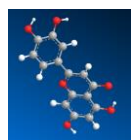
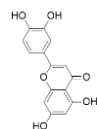
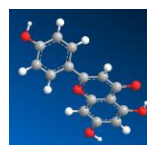
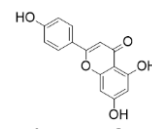
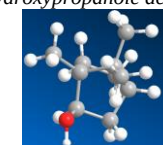
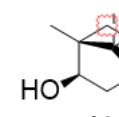
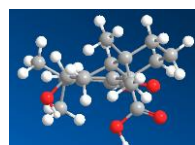
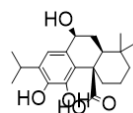
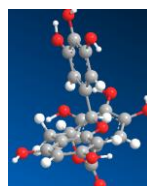
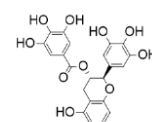
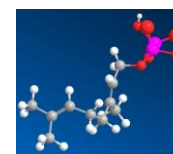
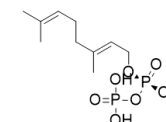
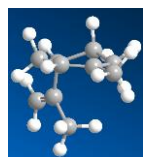
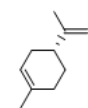
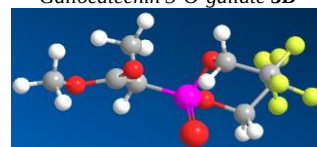
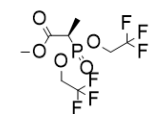
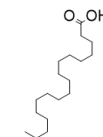
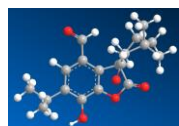
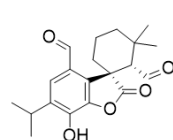
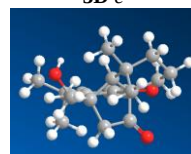
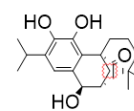
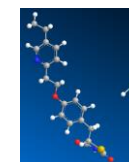
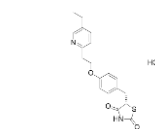
Tabel 1. Hasil Analisis *Docking* Nilai *Rerank Score* Ligan dengan Reseptor *peroxisome proliferasi aktivasi reseptor gamma/PPRG*

Senyawa Kimia	<i>Rerank Score</i>	Prediksi Aktivitas
<i>(-)-Camphor</i> *	-44,739	Inaktif
<i>(-)-Epicatechin</i> *	-90,726	Inaktif
<i>(3R)-Linalyl diphosphate</i> *	-83,002	Inaktif
<i>(E)-p-Coumaric acid</i> *	-77,130	Inaktif
<i>1-Hydroxypinoresinol 1-glucoside</i> *	-108,568	Inaktif
<i>3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxypropanoic acid</i> *	-80,227	Inaktif
<i>5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone</i> *	-92,793	Inaktif
Apigenin*	-86,936	Inaktif
Borneol*	-50,200	Inaktif
<i>Carnosolic acid</i> *	-88,006	Inaktif
<i>Gallic catechin 3-O-gallate</i> *	-135,132	Aktif
<i>Geranyl diphosphate</i> *	-93,288	Inaktif
<i>Limonene</i> *	-54,371	Inaktif
<i>Methyl 2-[bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]propanoate</i> *	-77,273	Inaktif
<i>Octadecanoic acid</i> *	-92,880	Inaktif
Rosmadial*	-94,596	Inaktif
Rosmanol*	-93,939	Inaktif
Pioglitazone HCl**	-116,287	Aktif

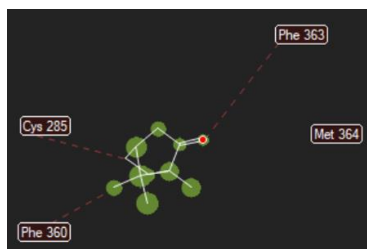
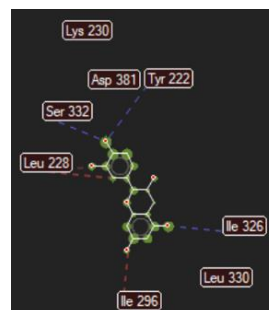
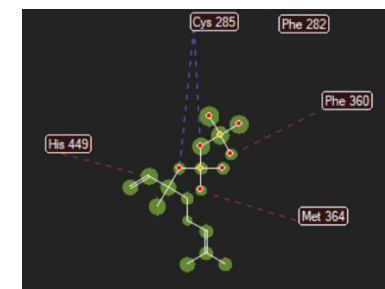
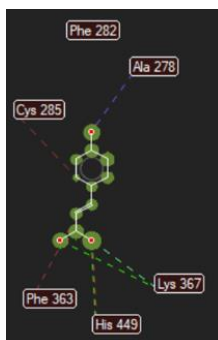
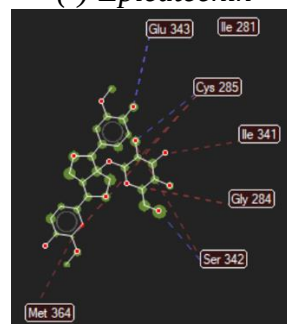
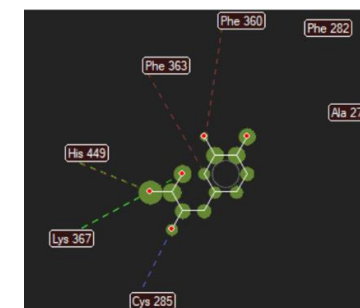
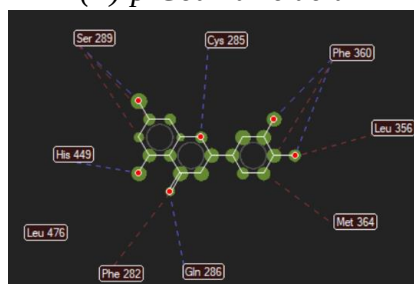
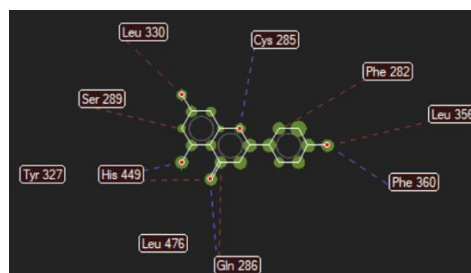
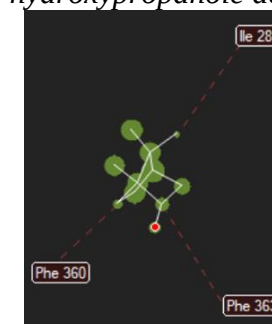
Ket: *Ligan Uji, **Ligan Pembanding

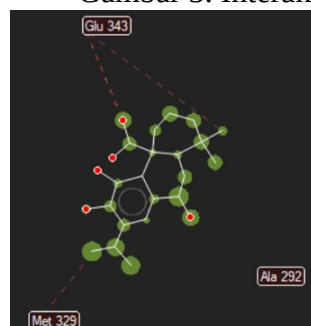
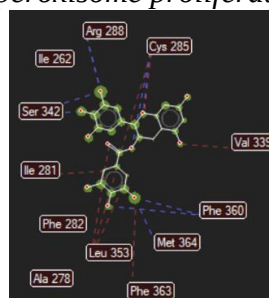
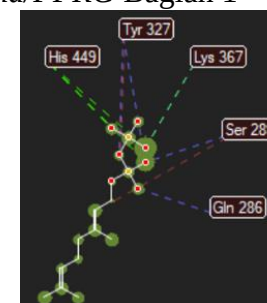
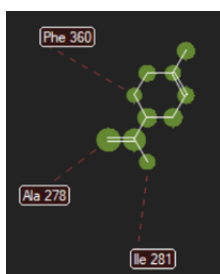
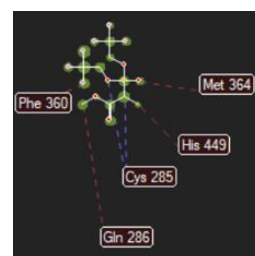
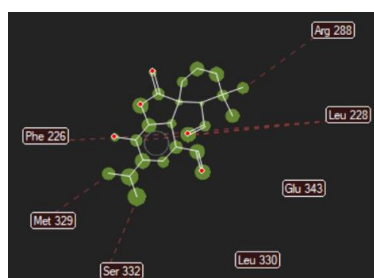
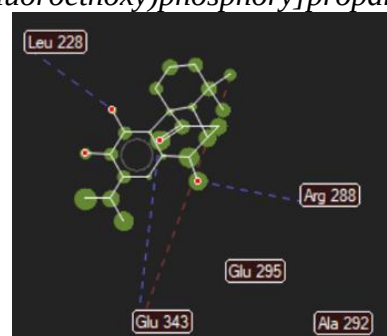
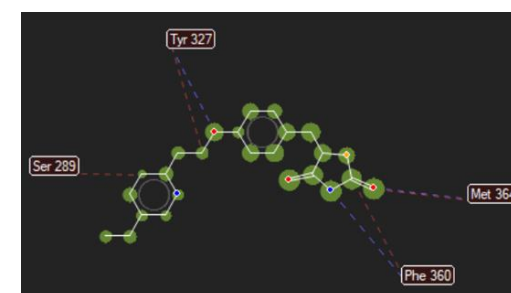
Hasil Analisis *Docking* Nilai *Rerank Score* Ligan dengan Reseptor *peroxisome proliferasi aktivasi reseptor gamma/PPRG* yang terdapat pada tabel 1, menunjukkan bahwa senyawa kimia yang terdapat dalam *Salvia officinalis* memberikan *Rerank score* dengan prediksi inaktif tertinggi (nilai negatif makin kecil) adalah *(-)-Camphor* dengan nilai -44,739. *Rerank score* dengan prediksi aktif tertinggi (nilai negatif makin besar) adalah *Gallic catechin 3-O-gallate* dengan nilai -135,132 dibandingkan dengan ligan pembanding. Hal ini menunjukkan bahwa *Gallic catechin 3-O-gallate* memiliki potensi dapat berinteraksi kuat dengan protein *peroxisome proliferasi aktivasi reseptor gamma/PPRG* sehingga dapat menjadi senyawa antidiabetes dengan mekanisme kerja agonis *peroxisome proliferasi aktivasi gamma* yang terbaik dibandingkan senyawa lainnya serta diduga lebih baik aktivitas dibandingkan senyawa pembanding Pioglitazon HCl. Epigallocatechin gallate, yang merupakan turunan dari senyawa katekin yang memiliki aktivitas antidiabetes karena adanya asil galat pada gugus hidroksil karbon C3 dan struktur hidroksil pada cincin-B (Wijianto et al., 2024). Selain itu, *epigallocatechin-3-O-gallate* dapat meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan mengurangi resistensi insulin (Oktaviani & Nabilah, 2024).

Rerank score adalah nilai yang menunjukkan energi ikatan yang diperlukan untuk membentuk interaksi dengan reseptor, sehingga dari skor ini dapat diprediksi aktivitas suatu senyawa, di mana semakin rendah *rerank score*, maka ikatan antara ligan dan reseptor akan semakin stabil. Akibatnya, aktivitas senyawa tersebut dapat dianggap lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa yang memiliki skor *rerank* lebih tinggi (Aulena & Fitriyani, 2022). Selain itu, pada *docking* senyawa wajib dilakukan *minimize energy*. *Minimize energy* memberikan pengaturan posisi atom terbaik dalam ruang untuk senyawa sehingga gaya inter-atom dan energi sterik setiap atom mendekati nol dan posisi pada permukaan energi potensial adalah titik stasioner (Suwandi et al., 2023).

**(-)-Camphor 3D****(-)-Camphor 2D****(-)-Epicatechin 3D****(-)-Epicatechin 2D****(3R)-Linalyl diphosphate 3D****(3R)-Linalyl diphosphate 2D****(E)-p-Coumaric acid 3D****(E)-p-Coumaric acid 2D****1-Hydroxy-pinoreosinol 1-glucoside 3D****1-Hydroxy-pinoreosinol 1-glucoside 2D****3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxypropanoic acid 3D****3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxypropanoic acid 2D****5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone 3D****5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone 2D****Apigenin 3D****Apigenin 2D****Borneol 3D****Borneol 2D****Carnosolic acid 3D****Carnosolic acid 2D****Galocatechin 3-O-gallate 3D****Galocatechin 3-O-gallate 2D****Geranyl diphosphate 3D****Geranyl diphosphate 2D****Limonene 3D****Limonene 2D****Methyl 2-[bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]propanoate 3D e****Methyl 2-[bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]propanoate 2D****Octadecanoic acid 3D****Octadecanoic acid 2D****Rosmadial 3D****Rosmanol 3D****Rosmanol 2D****Pioglitazone HCl 2D**

Gambar 2. Struktur Kimia (Ligan Uji dan Pembanding) 3 Dimensi (3D) dan 2 Dimensi (2D)

*(-)-Camphor**(-)-Epicatechin**(3R)-Linalyl diphosphate**(E)-p-Coumaric acid**1-Hydroxypinoresinol 1-glucoside**3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxypropanoic acid**5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone**Apigenin**Borneol*

Gambar 3. Interaksi Ligan dengan Reseptor *peroxisome proliferator activated receptor gamma/PPRG* Bagian 1*Carnosolic acid**Gallocatechin 3-O-gallate**Geranyl diphosphate**Limonene**Methyl 2-[bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]propanoate**Octadecanoic acid**Rosmadial**Rosmanol**Pioglitazone HCl*Gambar 3. Interaksi Ligan dengan Reseptor *peroxisome proliferator activated receptor gamma/PPRG* Bagian 2

Tabel 2. Residu Asam amino pada Ligan dengan Reseptor *peroxisome proliferator activated receptor gamma/PPRG*

Senyawa Kimia	Residu Asam Amino
(-)-Camphor	Cys 285, Phe 363, Met 364, Phe 360
(-)-Epicatechin	Lys 230, Asp 381, Tyr 222, Ser 332, Leu 228, Ile 326, Ile 296, Leu 330
(3R)-Linalyl diphosphate	His 449, Cys 285, Phe 282, Phe 360, Met 364
(E)-p-Coumaric acid	Phe 282, Ala 278, Cys 285, Phe 363, His 449, Lys 367
1-Hydroxypinoresionol 1-glucoside	Glu 343, Ile 281, Cys 285, Ile 341, Gly 284, Ser 342, Met 364
3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxypropanoic acid	Ala 278, Phe 282, Phe 360, Phe 363, His 449, Lys 367, Cys 285
5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone	Ser 289, Cys 285, Phe 360, Leu 356, Met 364, Gln 286, Phe 282, Leu 476, His 449
Apigenin	Leu 330, Cys 285, Phe 282, Leu 356, Phe 360, Gln 286, Leu 476, His 449, Tyr 327, Ser 289
Borneol	Ile 281, Phe 360, Phe 363
Carnosolic acid	Glu 343, Ala 292, Met 329
Galocatechin 3-O-gallate	Ile 262, Arg 288, Cys 285, Val 339, Phe 360, Met 364, Phe 363, Leu 353, Ala 278, Phe 282, Ile 281, Ser 342
Geranyl diphosphate	His 449, Tyr 327, Lys 367, Ser 289, Gln 286
Limonene	Phe 360, Ala 278, Ile 281
Methyl 2-[bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]propanoate	Phe 360, Gln 286, Cys 285, His 449, Met 364
Octadecanoic acid	Met 329, Ser 289, Lys 367, His 449
Rosmadial	Phe 226, Met 329, Ser 332, Leu 330, Glu 343, Leu 228, Arg 288
Rosmanol	Leu 228, Glu 343, Glu 295, Arg 288, Ala 292
Pioglitazone HCl	Ser 289, Tyr 327, Met 364, Phe 360

Pengamatan terhadap interaksi residu asam amino bertujuan untuk mengidentifikasi hubungan yang terjadi antara ligan dan reseptor. Interaksi ini meliputi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatik. Apabila terdapat ikatan hidrogen antara ligan uji dan residu asam amino yang sama pada ligan alami atau ligan pembanding, hal ini menunjukkan adanya kesamaan jenis interaksi dan mencerminkan kesamaan dalam aktivitasnya (Lin & Brasseur, 1995). Interaksi hidrofobik dan interaksi elektrostatik berperan dalam meningkatkan stabilitas konformasi (Casini et al., 2002). Interaksi residu asam amino pada ligan pembanding Pioglitazone HCl yaitu Ser289, Tyr327, Met364, dan Phe360, sedangkan interaksi residu asam amino pada ligan uji dengan rerank score terendah adalah *Galocatechin 3-O-gallate* yaitu Arg288, Cys285, Ile262, Ser342, Ile281, Phe282, Ala278, Leu353, Phe 363, Met364, Phe360, dan Val339. Dalam ikatan residu asam amino terdapat suatu ikatan senyawa hidrofobik yang menunjukkan interaksi senyawa yang tak terlarut dalam air. Residu asam amino yang terbentuk antara ligan dan reseptor dibandingkan dengan kontrol menunjukkan bahwa ligan dapat menghambat aktivitas protein target dan berpotensi memiliki fungsi serupa dengan kontrol (Masdianto et al., 2020).

Prediksi Toksisitas

Prediksi Toksisitas Senyawa Kimia (Ligan Uji dan Pembanding) Berdasarkan AMES, *Max. Tolerated Dose (Human)*, *Oral Rat Acute Toxicity (LD50)* pada *Galocatechin 3-O-gallate* memberikan hasil AMES Ya dengan interpretasi mutagenik, *Max. Tolerated Dose (Human)* 0.473 dengan interpretasi *Maximum Recommended Therapeutic Dose* atau MRTD rendah serta *Oral Rat Acute Toxicity (LD50)* 2.637 dengan interpretasi tidak toksik, sedangkan untuk Pioglitazone HCl memberikan hasil AMES Tidak dengan interpretasi tidak mutagenik, *Max. Tolerated Dose (Human)* 0.368 dengan interpretasi *Maximum Recommended Therapeutic Dose* atau MRTD rendah serta *Oral Rat Acute Toxicity (LD50)* 2.436 dengan interpretasi tidak toksik (Pires et al., 2015). Hasil dapat dilihat pada tabel 3.

Prediksi *Galocatechin 3-O-gallate* memberikan hasil AMES Ya dengan interpretasi mutagenik, sehingga berpengaruh pada pengembangan obat yang berasal dari bahan alam. Konfirmasi mutagenik dapat dilakukan melalui uji yang melibatkan uji berbasis bakteri (*in vitro*), uji komet (*in vitro*), dan uji limfoma tikus (*in vivo*). Tindakan mitigasi perlu dilakukan untuk mengurangi mutagenesis dari matbolit sekunder bahan alam diantaranya memperhatikan metode ekstraksi (mengurangi produksi toksin), penggunaan antioksidan, waktu panen yang cukup, penghindaran paparan sinar UV untuk tanaman yang mengandung furocoumarin, fermentasi serta kondisi pengeringan dan penyimpanan yang terkontrol (Fasiku et al., 2025)

Galocatechin-3-O-gallate memiliki beberapa keunggulan, terutama dalam hal afinitasnya terhadap berbagai target biologis dan struktur kimianya yang unik. *Galocatechin-3-O-gallate* dikenal memiliki sifat antioksidan dan anti-inflamasi yang kuat, serta potensi sebagai agen antikanker dan neuroprotektif. Struktur kimianya yang kompleks, dengan gugus gallate yang terikat pada katekin, memungkinkan interaksi spesifik dengan berbagai target protein dan enzim (Pubchem, 2025).

Tabel 3. Prediksi Toksisitas Senyawa Kimia (Ligan Uji dan Pembanding) Berdasarkan AMES, *Max. Tolerated Dose (Human)*, *Oral Rat Acute Toxicity (LD50)*

Senyawa Kimia	AMES	<i>Max. Tolerated Dose (Human)</i>	<i>Oral Rat Acute Toxicity (LD50)</i>
	Ya/tidak	Log mg/kg/hari	Mol/kg
<i>(-)-Camphor*</i>	Tidak	0,527	1,722
<i>(-)-Epicatechin*</i>	Tidak	0,443	2,055
<i>(3R)-Linalyl diphosphate*</i>	Tidak	0,605	2,663
<i>(E)-p-Coumaric acid*</i>	Tidak	0,338	2,099
<i>1-Hydroxypinoresinol 1-glucoside*</i>	Ya	0,531	3,371
<i>3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxypropanoic acid*</i>	Tidak	0,576	1,765
<i>5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone*</i>	Ya	0,954	2,708
Apigenin*	Tidak	-0,043	3,06
Borneol*	Tidak	0,723	1,767
<i>Carnosolic acid *</i>	Tidak	0,525	2,278
<i>Galocatechin 3-O-gallate*</i>	Ya	0,473	2,637
<i>Geranyl diphosphate*</i>	Tidak	0,779	2,5
<i>Limonene*</i>	Tidak	0,77	1,88
<i>Methyl 2-[bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]propanoate*</i>	Tidak	0.047	4,447
<i>Octadecanoic acid*</i>	Tidak	1,222	1,861
Rosmadial*	Tidak	0,706	2,007
Rosmanol*	Tidak	-0,442	2,656
Pioglitazone HCl**	Tidak	0,368	2,436

Prediksi Toksisitas Senyawa Kimia (Ligan Uji dan Pembanding) Berdasarkan *Oral Rat Chronic Toxicity* (LOAEL), Hepatotoksisitas dan *Skin Sensitisation* pada *Galocatechin 3-O-gallate* memberikan hasil *Oral Rat Chronic Toxicity* (LOAEL) 4.209 dengan interpretasi Log dosis terendah yang bisa menimbulkan efek samping 4.209 mg/kg BB/hari, Hepatotoksisitas Tidak dengan interpretasi tidak hepatotoksik serta *Skin Sensitisation* Tidak dengan interpretasi Tidak menimbulkan sensitisasi pada kulit, sedangkan untuk *Pioglitazone HCl* memberikan hasil *Oral Rat Chronic Toxicity* (LOAEL) 1.492 dengan interpretasi Log dosis terendah yang bisa menimbulkan efek samping 1.492 mg/kg BB/hari, Hepatotoksisitas Tidak dengan interpretasi tidak hepatotoksik serta *Skin Sensitisation* Tidak dengan interpretasi Tidak menimbulkan sensitisasi pada kulit (Pires et al., 2015). Hasil dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Prediksi Toksisitas Senyawa Kimia (Ligan Uji dan Pembanding) Berdasarkan *Oral Rat Chronic Toxicity* (LOAEL), Hepatotoksisitas dan *Skin Sensitisation*

Senyawa Kimia		<i>Oral Rat Chronic Toxicity</i> (LOAEL)	Hepatotoksisitas	<i>Skin Sensitisation</i>
		Log mg/kg_BB/hari	Ya/tidak	Ya/tidak
<i>(-)-Camphor*</i>		1.956	Tidak	Ya
<i>(-)-Epicatechin*</i>		2.786	Tidak	Tidak
<i>(3R)-Linalyl diphosphate*</i>		2.972	Tidak	Tidak
<i>(E)-p-Coumaric acid*</i>		2.908	Tidak	Tidak
<i>1-Hydroxypinoresinol glucoside*</i>	1-	3.895	Tidak	Tidak
<i>3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-hydroxypropanoic acid*</i>		3.134	Tidak	Tidak
<i>5,7,3',4'-Tetrahydroxyflavone*</i>		1.718	Tidak	Tidak
Apigenin*		0.844	Ya	Tidak
Borneol*		1.877	Tidak	Ya
<i>Carnosolic acid *</i>		2.977	Tidak	Tidak
<i>Galocatechin 3-O-gallate*</i>		4.209	Tidak	Tidak
<i>Geranyl diphosphate*</i>		3.131	Tidak	Tidak
<i>Limonene*</i>		2.368	Tidak	Ya
<i>Methyl 2-[bis(2,2,2-trifluoroethoxy)phosphoryl]propanoate*</i>		0.113	Ya	Tidak
<i>Octadecanoic acid*</i>		3.272	Tidak	Ya
Rosmadial*		2.148	Tidak	Tidak
Rosmanol*		0.11	Ya	Tidak
<i>Pioglitazone HCl**</i>		1.492	Tidak	Tidak

KESIMPULAN

Senyawa kimia yang terkandung dalam *Salvia officinalis* yaitu *Galocatechin 3-O-gallate* diprediksi memiliki aktivitas sebagai antidiabetes yang bekerja pada *peroxisome proliferator activated gamma* dengan nilai *rerank score* -135.132 kcal/mol dengan aktivitas lebih baik dibandingkan obat *Pioglitazone HCl*. Temuan toksisitas yang diperoleh bahwa *Galocatechin 3-O-gallate* dengan hasil AMES Ya interpretasi mutagenik, memberikan peluang perlu dilakukan konfirmasi berupa pengujian toksisitas seperti pengujian *Brine Shrimp Lethality Test* (BSLT), *in vitro* maupun *in vivo* sehingga pengembangan obat bahan alam dapat optimal khususnya pada *Galocatechin 3-O-gallate*

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pengampu matakuliah bioinformatika Bapak Prof. Dr. apt. Siswandono, M.S., Ibu Prof. Dr. apt. Esti Mumpuni, M.Si., dan Bapak Dr. apt. Andri Prasetyo, M.Farm serta pemberi lisensi *Molegro Virtual Docking* (MVD) yaitu Prof. Dr. apt. Siswandono, M.S.

DAFTAR PUSTAKA

- Alharbi, Y. M. (2025). *Antidiabetic , hypolipidemic , and antioxidative properties of aqueous and ethanolic extracts of Sage (Salvia officinalis L .) against streptozotocin-induced diabetes and oxidative stress in Wistar albino male rats.* 18, 461–474. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2025.461-474>
- Arianti, V., Adiana, S., Hasanah, A. U., Adrianto, D., Chandra, P. P. B., & Amir, R. (2024). Buku Ajar Fitokimia. In *Penambahan Natrium Benzoat Dan Kalium Sorbat (Antiinversi) Dan Kecepatan Pengadukan Sebagai Upaya Penghambatan Reaksi Inversi Pada Nira Tebu.* Eureka Media Askara.
- Aulena, D. N., & Fitriyani, D. (2022). Studi In Silico Enam Senyawa dari *Caesalpinia bonduc* L. (Robx) untuk Prediksi Toksisitas dan Interaksi pada Reseptor 5JMY sebagai Inhibitor Enzim Elastase. *Sainteks*, 19(2), 199. <https://doi.org/10.30595/sainteks.v19i2.13532>
- Casini, A., Scozzafava, A., & Supuran, C. T. (2002). Cysteine-modifying agents: A possible approach for effective anticancer and antiviral drugs. *Environmental Health Perspectives*, 110(SUPPL. 5), 801–806. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110s5801>
- Chandra, P. P. B., Laksmiawati, D. R., & Rahmat, D. (2022). Pengaruh Gel Ekstrak Buah Okra (*Abelmoschus esculentus* L.) pada Luka Mencit Hiperglikemik. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 3(2), 268–276. <https://journal.ummat.ac.id/index.php/farmasi/article/view/9252>
- Chandra, P. P. B., Ratih Laksmiawati, D., & Rahmat, D. (2023). AKTIVITAS GEL EKSTRAK BUAH OKRA (*Abelmoschus esculentus* L.) TERHADAP LUKA MENCIT HIPERGLIKEMIK BERDASARKAN JUMLAH INFILTRASI NEUTROFIL. *Jurnal Kefarmasian Akfarindo*, 8(1), 11–17. <https://doi.org/10.37089/jofar.v8i1.169>
- Christensen, K. B., Jorgensen, M., Kotowska, D., Petersen, R. K., Kristiansen, K., & Christensen, L. P. (2010). Activation of the nuclear receptor PPAR γ by metabolites isolated from sage (*Salvia officinalis* L.). *Journal of Ethnopharmacology*, 132(1), 127–133. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.054>
- Fasiku, V., Kyagaba, D., Hlalele, A., Adegoke, A., Erukainure, O. L., & Sekhoacha, M. (2025). A perspective review on factors that influence mutagenicity in medicinal plants and their health implications. *Toxicological Sciences*, 204(2), 121–142. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaf004>
- Galicia-garcia, U., Benito-vicente, A., Jebari, S., & Larrea-sebal, A. (2020). Review Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 1–34.
- Ghorbani, A., & Esmaeilzadeh, M. (2017). Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(4), 433–440. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.12.014>
- Hasanein, P., Felehgari, Z., & Emamjomeh, A. (2016). Preventive effects of *Salvia officinalis* L. against learning and memory deficit induced by diabetes in rats: Possible hypoglycaemic and antioxidant mechanisms. *Neuroscience Letters*, 622, 72–77. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.04.045>
- Istyastono. (2011). *Peran Komputer Penemuan Obat.*
- Kemenkes RI. (2021). *Saatnya Mengatur Si Manis.* <https://sehatnegeriku.kemkes.go.id/baca/blog/20240110/5344736/saatnya-mengatur-si-manis/>
- Khaliza, N., Handayani, R., Aulianshah, V., Zakiah, N., Nindia, Y., Farmasi, J., Kesehatan, P., & Aceh, K. (2025). Uji Efektivitas Ekstrak Biji Pepaya (*Carica papaya* L.) Sebagai Anthelmintik Terhadap Cacing *Ascaridia galli*. 5, 83–91. <https://doi.org/10.30867/jifs.v5i1.890>

- Kharisma, K. P. M. D., & Ediati, J. S. (2023). Aktivitas Ekstrak Daun Kelor (*Moringa Oleifera* Lamk.) Terhadap Mencit Yang Diinduksi Glukosa Sebagai Obat Alami Antidiabetes. *Jurnal Ilmiah Farmasi Simplisia*, 3(2), 139–145. <https://doi.org/10.30867/jifs.v3i2.433>
- Kianbakht, S., & Dabaghian, F. H. (2013). Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming *Salvia officinalis* L. leaf extract: A randomized placebo. Controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 21(5), 441–446. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2013.07.004>
- Kianbakht, S., Nabati, F., & Abasi, B. (2016). *Salvia officinalis* (Sage) leaf extract as add-on to statin therapy in hypercholesterolemic type 2 diabetic patients: A randomized clinical trial. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*, 5(3), 141–148.
- Lin, L., & Brasseur, R. (1995). *The Hydrophobic Effect in Protein Folding*.
- Masdianto, A. F., Hakim, R., & Damayanti, D. S. (2020). *Studi In Silico Potensi Senyawa Aktif Ekstrak Daun Annona Muricata Linn Agen Hipoglikemia Melalui Aktivasi Peroxisome Proliferator Activator Receptor γ (PPAR γ) dan Glikogen Sintase*. 1–15.
- Oktaviani, S. R., & Nabilah, U. U. (2024). Aktivitas Anti Diabetes Teh Hijau dan Teh Hitam (In Vivo). *FoodTech: Jurnal Teknologi Pangan*, 7(2), 1–8.
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Prasetyo, A., Mumpuni, E., & R. Tjandrawinata, R. (2019). Docking Molekular dari *Trigonella foenum-graceum* sebagai Antidiabetes menggunakan Molegro Virtual Docking. *Jurnal Jamu Indonesia*, 4(2), 74–80. <https://doi.org/10.29244/jji.v4i2.132>
- Pubchem. (2025). *Epigallocatechin Gallate*. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Epigallocatechin-Gallate>
- Rau, O., Wurglics, M., Paulke, A., Zitzkowski, J., Meindl, N., Bock, A., Dingermann, T., Abdel-Tawab, M., & Schubert-Zsilavecz, M. (2006). Carnosic acid and carnosol, phenolic diterpene compounds of the labiate herbs rosemary and sage, are activators of the human peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Planta Medica*, 72(10), 881–887. <https://doi.org/10.1055/s-2006-946680>
- Soelistijo, S. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. *Perkeni*, 46.
- Suwandi, D. W., Wahyuni, N., & Intan M, S. A. (2023). SIMULASI IN SILICO SENYAWA AKTIF DAUN JAMBU MAWAR (*Syzygium jambos* L. Alston) SEBAGAI OBAT ANTIINFLAMASI. *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal)*, 8(1), 7–16. <https://doi.org/10.47219/ath.v8i1.205>
- WHO. (2024). *Home/Newsroom/Fact sheets/Detail/Diabetes*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Wijianto, B., Arief, I., & Yohana, V. (2024). Molecular Docking Study of Epigallocatechin Gallate (Egcg) As a Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *Jurnal Kimia Riset*, 9(1), 46–58. <https://doi.org/10.20473/jkr.v9i1.56399>
- Wood, K. (2023). <https://www.medicalnewstoday.com/articles/317483#cardiovascular-system>. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/317483#cardiovascular-system>