

In Silico Study of Chalcone Compound from Licorice (*Glycyrrhiza inflata* Bat.) as an Antidiabetic PPAR- γ Receptor Agonist

Roger Rinaldi Nababan, Rahma Emilya Amri*, Nabila Qonita Wijaya, Bintang Mutya Abdah, Dhiya'Ul Haq, Fransisca Widi Pramudita, Diah Lia Aulifa

Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jawa Barat, Indonesia

Submitted 13 June 2025; Revised 14 August 2025; Accepted 16 August 2025 ; Published 30 August 2025

*Corresponding author: rahma23005@mail.unpad.ac.id

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia due to insulin resistance or deficiency. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) is a receptor involved in glucose and lipid metabolism, making it a potential target for antidiabetic therapy. This study aims to examine and evaluate the potential of 18 chalcone compounds from *Glycyrrhiza inflata* Bat. as PPAR- γ agonists through an in silico approach. Most compounds fulfilled the drug-likeness criteria. ADMET prediction results showed that 14 compounds had good intestinal absorption (HIA >70%) with varying permeability and toxicity profiles. Pharmacophore modeling revealed that isoliquiritigenin had the highest fit score (42.18), indicating a strong structural match with the PPAR- γ binding pocket. Docking results showed that DTM (5-(1,1-Dimethylallyl)-3,4,4'-trihydroxy-2-methoxychalcone) had the highest binding affinity. DTM formed key hydrogen bonds and hydrophobic interactions with amino acid residues such as HIS323, TYR473, SER289, and HIS449. These findings suggest that DTM (5-(1,1-Dimethylallyl)-3,4,4'-trihydroxy-2-methoxychalcone) has strong potential as a natural PPAR- γ agonist with promising antidiabetic activity, and it warrants further investigation through in vitro and in vivo studies.

Keywords: Antidiabetic, In Silico, *Glycyrrhiza inflata* Bat., PPAR- γ

Studi In Silico Senyawa Kalkon Akar Manis (*Glycyrrhiza inflata* bat.) terhadap Reseptor PPAR- γ sebagai Antidiabetes

Abstrak

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit metabolik ditandai dengan hiperglikemia kronis akibat resistensi atau kekurangan insulin. Peroxisome proliferator-activated gamma (PPAR- γ) adalah reseptor yang berperan pada metabolisme glukosa dan lipid sehingga dapat menjadi target terapi antidiabetes. Penelitian ini bertujuan menguji dan mengevaluasi potensi 18 senyawa kalkon dari *Glycyrrhiza inflata* Bat. sebagai agonis PPAR- γ melalui pendekatan in silico. Sebagian besar senyawa memenuhi kriteria drug-likeness. Hasil prediksi ADMET menunjukkan 14 senyawa memiliki penyerapan usus yang baik (HIA < 70%) dengan permeabilitas dan toksisitas yang bervariasi. Pemodelan farmakofor menunjukkan senyawa isoliquiritigenin memiliki nilai *fit score* (42,18) menunjukkan kesesuaian struktur terhadap kantong pengikatan PPAR- γ tertinggi sedangkan hasil docking menunjukkan DTM (5-(1,1-Dimethylallyl)-3,4,4'-trihydroxy-2-methoxychalcone) memiliki afinitas pengikatan energi tertinggi. DTM membentuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik penting dengan residu asam amino seperti HIS323, TYR473, SER289, dan HIS449. Temuan ini menunjukkan DTM (5-(1,1-Dimethylallyl)-3,4,4'-trihydroxy-2-methoxychalcone) berpotensi sebagai agonis alami PPAR- γ dengan aktivitas antidiabetes yang menjanjikan dan layak diteliti secara in vitro maupun in vivo.

Kata Kunci: Antidiabetes, In Silico, *Glycyrrhiza inflata* Bat., PPAR- γ

1. Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat kelainan pada sekresi atau kerja insulin.¹ Diabetes melitus merupakan salah satu masalah kesehatan global yang terus meningkat prevalensinya. *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan lebih dari 588 juta orang hidup dengan diabetes pada tahun 2024, dan jumlah ini diproyeksikan melebihi 850 juta pada tahun 2050. Indonesia menempati peringkat kelima dengan 20,4 juta kasus, yang berpotensi meningkat menjadi 28,6 juta apabila tidak dilakukan intervensi memadai.² Angka tersebut menunjukkan bahwa diabetes melitus tidak hanya menjadi masalah medis, tetapi juga masalah sosial-ekonomi yang menuntut pengembangan terapi yang efektif, aman, dan berkelanjutan.

Berbagai strategi terapi konvensional telah dikembangkan untuk mengatasi hiperglikemia, diantaranya penggunaan insulin, biguanid, dan agonis PPAR- γ golongan thiazolidinedione. Namun, terapi ini seringkali dikaitkan dengan efek samping dan keterbatasan jangka panjang, sehingga mendorong pencarian alternatif dari bahan alam. Salah satu tanaman yang potensial adalah akar manis (*Glycyrrhiza inflata* Bat.), yang mengandung lebih dari 300 flavonoid dengan berbagai aktivitas farmakologis. Flavonoid, khususnya kelompok kalkon seperti glabridin, isoliquiritigenin, liquiritigenin, dan licochalcone E, telah dilaporkan memiliki efek antidiabetes melalui modulasi jalur pensinyalan PI3K/Akt, AMPK, NF- κ B, NLRP3, dan MAPK yang berperan dalam regulasi metabolisme glukosa, inflamasi, serta stres oksidatif.¹

Efek antidiabetes dari flavonoid, khususnya kalkon, sangat berkaitan dengan mekanisme kerja reseptor PPAR- γ . Pada penelitian yang dilakukan oleh Park et al (2012), telah dihasilkan bahwa senyawa kalkon, terutama licochalcone E dari tanaman akar manis memiliki potensi sebagai antidiabetes dengan meningkatkan ekspresi protein PPAR- γ serta aktivasi jalur sinyal Akt. Peroxisome Proliferator-Activated Gamma

(PPAR- γ) merupakan protein regulator yang mengatur metabolisme glukosa dan lemak serta berperan penting dalam proses diferensiasi adiposit. Penelitian menunjukkan bahwa adiposit kecil memiliki kemampuan penyerapan glukosa yang lebih tinggi dibandingkan adiposit besar, yang justru dapat mengganggu metabolisme glukosa secara intraseluler.³ Oleh karena itu, peningkatan jumlah adiposit kecil melalui aktivasi PPAR- γ , seperti yang terjadi pada pemberian agonis PPAR- γ thiazolidinedione, mampu meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar asam lemak, sehingga secara signifikan dapat memperbaiki kondisi hiperglikemia.⁴

Pendekatan in silico dapat menjadi solusi untuk memprediksi kekuatan ikatan molekuler yang berperan dalam interaksi senyawa dengan reseptor target. Metode in silico merupakan pendekatan penelitian yang mengintegrasikan pemodelan komputasi dan pemanfaatan basis data untuk menganalisis fenomena biologis, sehingga dapat memberikan dasar bagi pengembangan penelitian lanjutan. Metode in silico dikenal lebih ekonomis dan mampu memberikan hasil dalam waktu yang singkat, sekaligus menyediakan prediksi molekuler yang akurat. Keunggulan ini menjadikannya strategi penting dalam penelitian modern, khususnya dalam penemuan dan pengembangan obat berbasis bahan alam.⁵

Telah dilaporkan bahwa studi in silico terhadap metabolit sekunder *Glycyrrhiza glabra* sebagai agonis PPAR- γ memberikan kandidat yang menjanjikan. Namun, *G. inflata* sebagai spesies yang berbeda memiliki profil senyawa yang berbeda, terutama pada komposisi senyawa kalkon. Diketahui *G. inflata* kaya akan kandungan Licochalcone E dan Licochalcone A yang tidak dominan berada pada *G. glabra*, sehingga hasil studi komputasi *G. glabra* tidak bisa menyamaratakan potensi untuk *G. inflata*. Hingga saat ini, belum ditemukan adanya studi in silico yang membahas ikatan senyawa kalkon pada *G. inflata* terhadap reseptor PPAR- γ sebagai antidiabetes.

Dengan mempertimbangkan potensi

bioaktif kalkon yang terkandung dalam akar manis (*G. inflata* Bat.) serta kemampuannya dalam mengaktivasi jalur pensinyalan PPAR- γ , penelitian ini difokuskan pada evaluasi interaksi molekuler senyawa terpilih dari tanaman tersebut dengan reseptor PPAR- γ melalui pendekatan *in silico*. Tujuan penelitian ini adalah untuk menilai potensi 18 senyawa kalkon dari *G. inflata* sebagai kandidat antidiabetes melalui pendekatan *in silico*, dengan melihat kelayakan sifat fisikokimia (aturan Lipinski), profil ADMET, kesesuaian struktur melalui pemodelan farmakofor, serta kekuatan dan pola interaksi senyawa terhadap reseptor PPAR- γ untuk mengidentifikasi senyawa dengan aktivitas terbaik sebagai agonis PPAR- γ .

2. Metode

2.1. Alat

Instrumen yang digunakan selama penelitian ini adalah Laptop pribadi yaitu Asus Vivobook M1403QA dengan spesifikasi: processor AMD Ryzen 7 5800HS 3201 Mhz dengan sistem operasi Windows 11 x 64. Beberapa situs dan perangkat lunak yang digunakan selama proses studi *in-silico* ini antara lain: *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB) Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) untuk mengunduh struktur protein reseptor. Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) untuk mengunduh struktur senyawa uji dan senyawa pembanding. Aplikasi ChemDraw Ultra 12.0 untuk menggambar struktur senyawa uji dan senyawa pembanding dan meminimalkan energi dari ligan uji. Mcule (<https://mcule.com/apps/property-calculator/>) untuk memprediksi analisis sifat fisikokimia dengan pendekatan *Lipinski's Rule of Five*. PreADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>) untuk mengetahui prediksi ADME dan toksisitas dari senyawa uji dan senyawa pembanding. Aplikasi AutoDock -1.5.6 (<https://autodock.scripps.edu/>) untuk melakukan analisis penambatan molekuler. Aplikasi Ligandscout (<https://ligandscout.software.informer.com/>) untuk menentukan pemodelan farmakofor dari senyawa uji. Biovia Discovery Studio ([https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-](https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download)

download) untuk visualisasi.

2.2. Prosedur Rinci

Pada penelitian ini, bahan-bahan yang dipakai merupakan PPAR- γ protein target yang didapatkan dari laman web RCSB dari Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>) PDB ID: 2GTK, database ligan decoy didapat dari web DUDE (<https://dude.docking.org/>), senyawa pembanding yang digunakan pioglitazone, serta senyawa 18 senyawa chalcone dari tanaman akar manis (*G. inflata* Bat.) yaitu Isoliquiritin apioside, Licuraside, Isoliquiritin, Isoliquiritigenin, Neoisoliquiritin, Licochalcone A, Licochalcone B, Kanzonol B, Licoagrochalcone A, Licochalcone E, Echinatin, 5-(1,1-Dimethylallyl)-3,4,4'-trihydroxy-2-methoxychalcone (DTM), Licochalcone C, Licochalcone D, Isobavachalcone, Kanzonol C, Corylifol B, dan Licoagrochalcone C.¹⁴

2.3.1. Prediksi *Lipinski's Rule Of Five*

Penelusuran data kandungan senyawa aktif dari bahan alam yang berasal dari tanaman akar manis (*G. inflata* Bat.) melalui kajian literatur berbasis sumber-sumber jurnal ilmiah sebagai dasar identifikasi komponen bioaktif yang potensial. Selanjutnya, pemodelan molekul dua dimensi (2D) dari senyawa uji dilakukan dengan mengunduh strukturnya secara langsung dari basis data PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dalam format (.sdf). Prediksi analisis sifat fisikokimia dilakukan menggunakan pendekatan *Lipinski's Rule of Five* melalui situs Mcule (<https://mcule.com/apps/property-calculator/>) dengan mempertimbangkan parameter seperti berat molekul, logP, serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen. Setelah prediksi karakteristik fisikokimia dilakukan, analisis sifat fisikokimia dilanjutkan dengan menentukan senyawa uji mana yang memenuhi persyaratan dalam aturan Lipinski RO5.

2.3.2. Prediksi ADME dan Toksisitas

Struktur senyawa uji dalam format (.sdf) diunduh dari database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Struktur senyawa diperoleh dari file (sdf.) dengan cara menyalin

bagian yang memuat data molekul, dimulai dari baris pertama (header) hingga baris M END. Lanjutkan dengan mengakses laman Pre-ADMET di <https://preadmet.webservice.bmdrc.org/>. Uji ADME dan toksisitas dilakukan secara terpisah menggunakan fitur prediksi yang tersedia pada Pre-ADMET, yaitu *Drug-Likeness Prediction*, *ADME Prediction*, dan *Toxicity Prediction*. Struktur senyawa uji yang telah diperoleh kemudian dimasukkan ke masing-masing fitur prediksi pada Pre-ADMET dan diproses dengan memilih opsi "submit". Informasi mengenai absorpsi usus manusia (HIA), permeabilitas Caco-2, pengikatan protein plasma (PPB), permeabilitas sawar darah-otak (BBB), serta potensi mutagenik dan karsinogenik akan ditampilkan. Hasil prediksi ADME dan toksisitas dari setiap senyawa kemudian dianalisis untuk mengevaluasi profil farmakokinetik dan keamanan senyawa secara komprehensif.

2.3.3. Penapisan Farmakofor

Persiapan *database* dilakukan termasuk senyawa aktif dan decoy dengan mengunduh dari DUDE di halaman <https://dude.docking.org/>. Kemudian, file yang telah diunduh dibuka menggunakan perangkat lunak LigandScout pada *Ligand Based Perspective* dan dipilih 400 jenis decoy serta 100 jenis senyawa aktif untuk pelatihan, lalu disimpan dalam format .ldb. Persiapan *database* senyawa uji dilakukan dengan menekan *Ligand Based Perspective* dan memasukkan satu senyawa uji secara satu per satu menggunakan fitur Insert. Setelah itu, semua jenis senyawa uji dikonversi dan disimpan dalam format .ldb. Pemodelan farmakofor dilakukan hingga diperoleh 1-10 model farmakofor dan disimpan dalam format .pmz. Validasi dan skrining farmakofor dilakukan dengan memilih opsi perform screening kemudian melihat grafik kurva ROC dengan menekan tombol ROC plot. Dari sepuluh model tersebut, dipilih kurva ROC terbaik. Setelah itu, dilakukan skrining farmakofor yaitu dengan memasukkan *database* senyawa uji pada *Screening Perspective* dengan menekan *Load Screening Database*. Pada *database* senyawa uji diberikan tanda warna hijau dan

pada *database* lain tanda warna tersebut dihapus. Kemudian model terbaik dari *Ligand Based Perspective* dipindahkan ke *Screening Perspective* lalu ke *Perform Screening*. Proses ini ditunggu hingga selesai sehingga diperoleh senyawa *hit*.

2.3.4. Preparasi Ligan dan Reseptor

Protein atau reseptor target berupa enzim *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- γ) dengan PDB ID 2GTK13 diunduh dari halaman *Protein Data Bank* di <https://www.rcsb.org/>. Laman tersebut berisi informasi struktur makromolekul, susunan asam amino, ligan alami yang berikatan dengan protein target dan sebagainya. Ligan alami yang berikatan dengan reseptor PPAR- γ adalah (2S)-3-(1-{[2-(2-Chlorophenyl)-5-methyl-1,3-oxazol-4-yl]methyl}-1H-Indol-5-yl)-2-ethoxypropanoic acid. Protein tersebut kemudian dipisahkan dari molekul air serta ligan alaminya. Struktur reseptor yang dihasilkan disimpan sebagai reseptor dalam format file (pdb). Selain itu, struktur ligan alaminya diperoleh kembali dengan cara menghapus rantai protein dan disimpan dalam format file (pdb.) AutoDock-1.5.6 digunakan untuk memproses ligan alami maupun protein. Untuk melanjutkan proses ini, atom hidrogen perlu ditambahkan pada sisi polar struktur, muatan Kollman diterapkan pada reseptor, dan muatan Gasteiger pada ligan alami. Pilih output lalu simpan sebagai (pdbqt.).

2.3.5. Validasi Metode Molecular Docking

Validasi metode untuk menentukan posisi dan ukuran dari *grid box* yang akan digunakan pada penambatan molekul. Melakukan validasi dengan penambatan molekul ulang (*re-docking*) ligan alami pada reseptor menggunakan aplikasi AutoDock-1.5.6 (<https://autodock.scripps.edu/>). Validitas parameter metode penambatan molekul dievaluasi berdasarkan nilai RMSD (*root mean square deviation*) yang dinyatakan valid jika nilai RMSD lebih kecil dari 2,0 Å. *Grid Box* ($x = 40$; $y = 40$; $z = 40$) dengan *Grid Coordinate* ($x = 2,757$; $y = 24,31$; $z = 16.335$) dan Nilai RMSD 0,375 Å. Nilai strategi Genetik (*Genetic Algorithm*)

diatur menjadi 100.

2.3.6. Molecular Docking

Senyawa uji selanjutnya dilakukan penambatan molekul ke sisi aktif dari reseptor menggunakan grid box dan koordinat yang sama saat validasi parameter metode penambatan molekul. Aplikasi yang digunakan untuk penambatan molekul adalah aplikasi AutoDock 1.5.6. Parameter yang diamati pada hasil penambatan molekul ini meliputi analisis energi ikatan dan konstanta inhibisi (K_i) yang berkaitan dengan afinitas pengikatan. Analisis energi ikatan ini dilakukan agar mengetahui spontanitas suatu reaksi serta kestabilan ligan-reseptor. Docking dilakukan dengan metode yang sama seperti pada proses validasi teknik *docking*.

2.3.7. Analisis dan Visualisasi Data

Analisis data dan visualisasi dalam penelitian ini mempertimbangkan beberapa faktor seperti energi ikatan Gibbs, konstanta inhibisi dan interaksi dengan asam amino yaitu ikatan hidrogen, ikatan van der Waals, dan lain-lain. Visualisasi dilakukan dengan menggunakan Biovia Discovery Studio (<https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>) yang memungkinkan untuk melihat konformasi kompleks reseptor, interaksi ligan, dan residu asam amino yang berinteraksi dalam format dua dimensi (2D) maupun tiga dimensi (3D).

3. Hasil

Menurut prinsip *Rule of Five* (RO5), suatu senyawa dikategorikan layak sebagai kandidat obat oral apabila tidak melanggar lebih dari satu dari empat kriteria berikut: memiliki berat molekul di bawah 500 Dalton, jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5, jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, dan nilai log P tidak melebihi 5. Berdasarkan data pada Tabel 1, terdapat 18 senyawa yang berasal dari tanaman akar manis (*G. glabra*), di mana dua di antaranya yaitu Isoliquiritin Apioside dan Licuraside tidak memenuhi kriteria menurut *Lipinski's Rule of Five* (RO5). Kedua senyawa tersebut melanggar dua parameter utama secara bersamaan,

yaitu memiliki berat molekul (MW) sebesar 550,5071 Da (melebihi batas maksimal 500 Da) serta jumlah donor ikatan hidrogen sebanyak 13 (melebihi batas maksimal 5). Pelanggaran terhadap lebih dari satu kriteria ini menyebabkan keduanya dikategorikan sebagai Non-Suitable, karena diprediksi akan memiliki hambatan pada proses absorpsi dan permeabilitas di dalam tubuh. Sementara itu, sebanyak 16 senyawa lainnya tercatat lolos evaluasi RO5 dan dapat dipertimbangkan dalam pengembangan obat oral.

Selanjutnya, untuk mengevaluasi aspek farmakokinetik dan toksikologi senyawa-senyawa tersebut, dilakukan analisis prediksi ADMET. Penilaian mencakup parameter absorpsi seperti persentase Human Intestinal Absorption (%HIA) dan permeabilitas membran Caco-2. Untuk distribusi senyawa dalam tubuh, digunakan data *Plasma Protein Binding* (%PPB) dan kemampuan menembus *Blood-Brain Barrier* (BBB). Selain itu, potensi toksisitas senyawa dinilai berdasarkan prediksi sifat mutagenik dan karsinogenik, yang penting untuk mempertimbangkan keamanan senyawa dalam konteks penggunaan klinis. Hasil prediksi ADMET menunjukkan variasi yang signifikan pada aspek keamanan meskipun mayoritas senyawa memiliki profil farmakokinetik yang unggul. Dari 18 senyawa yang diuji, Kanzonol B diidentifikasi sebagai kandidat yang paling potensial dari sisi keamanan dan farmakokinetik, karena memiliki persentase absorpsi usus (HIA) yang sangat tinggi (93,38%) serta merupakan satu-satunya senyawa yang bersifat non-mutagenik sekaligus non-karsinogenik. Sementara itu, beberapa senyawa lain menunjukkan profil farmakokinetik yang sangat baik dengan nilai HIA di atas 90%, namun memiliki catatan risiko toksisitas pada parameter mutagenisitas atau karsinogenisitas. Senyawa-senyawa tersebut meliputi Licochalcone A, Licochalcone E, Licochalcone C, dan DTM (senyawa dengan afinitas tertinggi). Sedangkan Isoliquiritin dan Neoisoliquiritin menampilkan HIA sedang (53,6%) dengan PPB sekitar 84% dan BBB rendah, tetapi tetap mutagenik, sehingga bioavailabilitas sistemik nya terbatas. Empat belas senyawa lainnya menunjukkan HIA >70%

Tabel 1. Hasil Prediksi *Lipinski's Rule of Five* (RO5)

No.	Nama Senyawa	Berat Molekul (<500 Da)	Log P (<5)	Ikatan Hidrogen		Keterangan
				Donor (<5)	Akseptor (<10)	
1.	<i>Isoliquiritine apioside</i>	550,5071	-1,3625	13	8	Non-Suitable
2.	<i>Licuraside</i>	550,5071	-1,3625	13	8	Non-Suitable
3.	<i>Isoliquiritin</i>	418,3927	0,1726	6	9	Suitable
4.	<i>Isoliquiritigenin</i>	256,2523	2,6995	3	4	Suitable
5.	<i>Neoisoliquiritin</i>	418,3927	0,1726	6	9	Suitable
6.	<i>Licochalcone A</i>	338,3957	4,4661	2	4	Suitable
7.	<i>Licochalcone B</i>	286,2783	2,7081	3	5	Suitable
8.	<i>Kanzonol B</i>	322,3531	4,1781	2	4	Suitable
9.	<i>Licoagrochalcone A</i>	324,3691	4,2082	3	4	Suitable
10.	<i>Licochalcone E</i>	338,3957	4,6821	2	4	Suitable
11.	<i>Echinatin</i>	270,2789	3,0025	2	4	Suitable
12.	<i>5-(1,1-Dimethylallyl)-3,4,4'-trihydroxy-2-methoxychalcone (DTM)</i>	354,3951	4,1717	3	5	Suitable
13.	<i>Licochalcone C</i>	338,3957	4,5112	2	4	Suitable
14.	<i>Licochalcone D</i>	354,3951	4,2168	3	5	Suitable
15.	<i>Isobavachalcone</i>	324,3691	4,2082	3	4	Suitable
16.	<i>Kanzonol C</i>	392,4859	5,7169	3	4	Suitable
17.	<i>Corylifol B</i>	340,3685	3,9138	4	5	Suitable
18.	<i>Licoagrochalcone C</i>	354,3951	4,2168	3	5	Suitable

(absorpsi usus baik). Contohnya, Licochalcone A memiliki HIA 94%, permeabilitas 25,6 nm/s, PPB 98%, dan BBB >3 (dapat menembus sawar darah otak) meskipun mutagenik, sedangkan Kanzonol B (HIA 93,8%, Caco-2 28,1 nm/s, PPB 97,4%, BBB 1,8) tidak mutagenik dan non-karsinogenik, menjadikannya salah satu kandidat terbaik. Secara keseluruhan, 14 dari 18 senyawa memiliki PPB >90%, sedangkan 4 di antaranya <90%. Untuk nilai BBB, 8 senyawa >2, 6 berada pada rentang 0,1–2, dan 4 sangat rendah (<0,1). Hanya 4 senyawa yang non-mutagenik dan 7 tidak menunjukkan karsinogenisitas, menegaskan bahwa meskipun sebagian besar senyawa memiliki potensi absorpsi dan distribusi yang baik, toksisitas tetap menjadi kendala penting

Tabel 2 menunjukkan bahwa dari 18 senyawa uji, 2 senyawa terabsorpsi buruk (HIA 0–20%), 2 senyawa terabsorpsi cukup

(HIA 20–70%), dan 14 senyawa terabsorpsi baik (>70%). Seluruh senyawa memiliki permeabilitas sedang dengan nilai Caco-2 dalam rentang 4–70. Dari sisi ikatan *protein plasma* (PPB), 4 senyawa memiliki nilai <90% dan 14 senyawa lainnya >90% yang berarti berikatan kuat. Untuk penetrasi sawar darah otak (BBB), 4 senyawa memiliki nilai <0,1, 6 senyawa dalam rentang 0,1–2, dan 8 senyawa >2. Dari aspek toksisitas, 7 senyawa bersifat non-karsinogen dan 11 senyawa bersifat karsinogen, serta 4 senyawa bersifat non-mutagen dan 14 senyawa lainnya bersifat mutagen.

Pada tahap selanjutnya dilakukan pemodelan farmakofor yang memiliki tujuan untuk menganalisis kesamaan antara senyawa uji dengan ligan standar. Analisis kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dan perhitungan nilai *Area Under the*

Tabel 2. Hasil Prediksi ADMETOKS

No.	Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Toksisitas		
		HIA (%)	Caco-2 (nm/s)	PPB (%)	BBB	Mutagen	Karsinogen	
							M	T
1.	<i>Isoliquiritin Apioside</i>	15,798213	15,2564	62,370396	0,0320414	Mutagen	-	-
2.	<i>Licuraside</i>	15,798246	15,0573	62,441726	0,031085	Mutagen	-	-
3.	<i>Isoliquiritin</i>	53,632892	11,4345	84,307736	0,0510776	Mutagen	-	-
4.	<i>Isoliquiritigenin</i>	88,309828	20,1596	98,353756	1,13183	Mutagen	-	+
5.	<i>Neoisoliquiritin</i>	53,633005	13,9753	84,457280	0,0044560	Mutagen	-	-
6.	<i>Licochalcone A</i>	94,080479	25,6185	98,071077	3,1274	Mutagen	-	-
7.	<i>Licochalcone B</i>	88,511790	18,5098	91,588443	0,534278	Mutagen	+	+
8.	<i>Kanzonol B</i>	93,3888597	28,1295	97,469941	1,82737	Non-Mutagen	-	-
9.	<i>Licoagrochalcone C</i>	91,106681	20,302	97,517077	2,12038	Mutagen	-	+
10.	<i>Licoagrochalcone A</i>	91,033534	20,8137	100,000000	4,0375	Mutagen	-	+
11.	<i>Licochalcone E</i>	94,080176	25,7543	94,813394	3,72425	Non-mutagen	-	+
12.	<i>Echinatin</i>	92,835409	21,2803	93,106516	0,761008	Mutagen	+	+
13.	<i>5-(1,1-Dimethylallyl)-3,4,4'-trihydroxy-2-methoxychalcone (DTM)</i>	91,098343	20,2295	96,483588	1,94971	Mutagen	-	-
14.	<i>Licochalcone C</i>	94,080137	26,7685	95,542448	4,29486	Non-mutagen	-	+
15.	<i>Licochalcone D</i>	91,104082	19,8127	97,925767	2,49238	Mutagen	-	+
16.	<i>Isobavachalcone</i>	91,032137	20,5193	100,000000	3,88013	mutagen	-	+
17.	<i>Kanzonol C</i>	92,918551	22,8517	100,000000	7,62528	Non-mutagen	-	+
18.	<i>Corylifol B</i>	86,052994	18,9191	100,000000	1,66329	Mutagen	-	+

Ket: M = Mencit; T = Tikus

Curve (AUC) digunakan sebagai metode untuk mengevaluasi hasil validasi. Nilai AUC ini berfungsi sebagai tolak ukur kemampuan sebuah model dalam membedakan antara senyawa aktif dan senyawa decoy. Dari 18 model farmakofor, didapatkan model 2, 3, 4, dan 5 berhasil mengidentifikasi 448 senyawa hit terbaik dengan nilai AUC tertinggi yaitu 79% dan melebihi batas minimal nilai AUC 70%. Di antara keempatnya, Model 3 ditetapkan sebagai model terbaik karena konsistensinya dalam membedakan senyawa aktif dan decoy. Model 3 inilah yang kemudian digunakan sebagai pemandu (*template*) untuk melakukan skrining terhadap

18 senyawa uji dari *G. inflata* Bat. Perlu dicatat bahwa rentang nilai AUC adalah antara 0 dan 1, nilai yang semakin mendekati 1 mengindikasikan kapabilitas klasifikasi data yang lebih baik dari model tersebut.⁷ Lalu dari 18 model farmakofor, didapatkan 1 model farmakofor yang memiliki nilai *pharmacophore fit score* terbaik. Berdasarkan data pada Tabel 3, senyawa *Isoliquiritigenin* mencatat kesesuaian struktural tertinggi terhadap model farmakofor tersebut, dengan nilai *Pharmacophore-Fit Score* mencapai 42,18 (visualisasi interaksi dapat dilihat pada Gambar 1B).

Sebagai tahap prasyarat sebelum

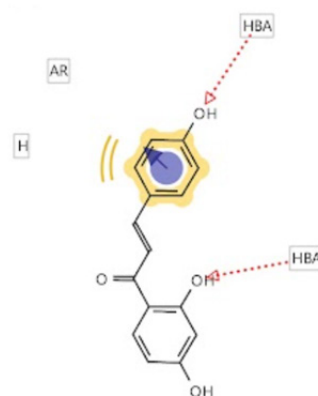
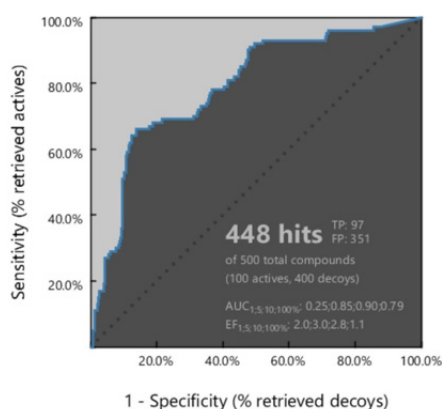
Tabel 3. Pharmacophore-Fit Score

Compound	Pharmacophore-Fit Score
<i>Isoliquiritigenin</i>	42,18
<i>Neoisoliquiritin</i>	34,61
<i>Licuraside</i>	34,46
<i>Licoagrochalcone C</i>	34,32
<i>Licochalcone C</i>	34,32
<i>Kanzonol B</i>	34,18
<i>Isobavachalcone</i>	34,02
<i>5-(1,1-Dimethylallyl)-3,4,4'-trihydroxy-2-methoxychalcone (DTM)</i>	33,99
<i>Licoagrochalcone A</i>	33,64
<i>Corylifol B</i>	33,36
<i>Echinatin</i>	33,21
<i>Isoliquiritin Apioside</i>	32,52
<i>Licochalcone D</i>	32,30
<i>Kanzonol C</i>	32,29
<i>Licochalcone B</i>	32,28
<i>Isoliquiritin</i>	32,02
<i>Licochalcone E</i>	31,22
<i>Licochalcone A</i>	31,20

penambahan molekuler, dilakukan suatu proses validasi yang bertujuan untuk menetapkan posisi dan dimensi *grid box* secara akurat. Implementasi validasi ini melibatkan penambahan ulang (*redocking*), ligan alami ditambahkan kembali pada situs aktif reseptornya menggunakan perangkat lunak AutoDock. Selama proses ini, posisi dan ukuran *grid box* disesuaikan secara cermat untuk memastikan bahwa area pencarian mencakup situs aktif reseptor secara optimal. Tahap

selanjutnya melibatkan penambahan ligan uji ke reseptor target, proses ini mengadopsi prosedur yang identik dengan tahap validasi, namun dengan penerapan spesifik algoritma *Lamarckian Genetic Algorithm* (LGA) yang diatur pada 100 kali proses dengan spasi grid 0,375.

Kriteria penerimaan untuk hasil validasi ditetapkan berdasarkan dua parameter: nilai *Reference RMSD* yang harus lebih kecil atau sama dengan 2 Å (≤ 2 Å) dan energi ikatan



Gambar 1. Model Farmakofor 3 dengan hasil validasi terbaik (A), dan hasil skrining model 2D farmakofor dengan Isoliquiritigenin (B)

Tabel 4. Molecular Docking Output

Senyawa	Energi ikatan (kcal/mol)	Ki (μ M)	Interaksi dengan asam amino	
			Asam amino penting	Lainnya
<i>Isoliquiritin Apioside</i>	-9,31	0,150	TYR:473; SER:289; HIS:323; HIS:449	GLN:286; ILE:341; MET:364; ALA:292; LEU:330; CYS:285; ILE:326; PHE:282; ARG:288
<i>Licuraside</i>	-7,68	2,36	HIS:323; TYR:473; HIS:449	ARG:288; CYS:285; ILE:281
<i>Isoliquiritin</i>	-8,92	0,2889	TYR:473; SER:289; HIS:323; HIS:449	CYS:285; PHE:282; LEU:453; ARG:288; LEU:330; SER:342; LEU:340
<i>Isoliquiritigenin</i>	-8,52	0,56628	HIS:323; TYR:473; HIS:449	ILE:326; ALA:292; LEU:330; CYS:285; PHE:282; ARG:288; GLN:286
<i>Neoisoliquiritin</i>	-8,49	0,59990	TYR:473; SER:289	ARG:288; ILE:341; MET:348; CYS:285; PHE:282
<i>Licochalcone A</i>	-8,70	0,42058	SER:289; HIS:449; HIS:323	ILE:341; ALA:292; LEU:469; ARG:288; LEU:330; ILE:326; TYR:327; CYS:285
<i>Licochalcone B</i>	-8,45	0,64497	TYR:473; HIS:449	LEU:330; CYS:285; MET:364; ARG:288
<i>Kanzonol B</i>	-9,62	0,08878	HIS:449	PHE:363; LEU:453; PHE:282; LEU:465; CYS:285; LEU:330; ARG:288; LEU:340
<i>Licoagrochalcone C</i>	-8,18	1,01	TYR :473; HIS :449	LEU: 333; LEU: 228; LEU: 330; CYS: 285; LEU: 340; ARG :283; HIS :375
<i>Licoagrochalcone A</i>	-9,01	0,24742	TYR:473; HIS:323; HIS:449	CYS:285; LEU: 330; ILE: 326; LEU: 333; ILE: 341; ARG:288; PHE: 282
<i>Licochalcone E</i>	-8,62	0,47823	TYR: 473; HIS: 449	LEU: 353; ILE: 341; CYS: 285; MET: 348; VAL: 339; MET: 364; LEU: 330; LEU: 340
<i>Echinatin</i>	-9,14	0,1983	HIS: 323; HIS: 449	CYS: 285; ILE: 326; MET: 364; ALA: 292; LEU: 330; ARG: 288; PHE: 282; GLN: 286
<i>5-(1,1-Dimethylallyl)-3,4,4'-trihydroxy-2-methoxychalcone (DTM)</i>	-12,03	0,00153	SER:289; TYR:473 ; HIS:323; HIS:449	LEU:465; LEU:453; ILE:326; TYR:327; ARG:288; CYS:285; PHI:282
<i>Licochalcone C</i>	-8,90	0,29793	SER: 289; HIS: 449	MET: 364; VAL: 339; LEU: 330; LEU: 340; CYS: 285; ILE: 326; ARG: 288; ILE: 341
<i>Licochalcone D</i>	-8,84	0,33024	TYR: 473; HIS: 449	CYS: 285; ARG: 288; LEU: 330; ALA: 292; LEU: 333
<i>Isobavachalcone</i>	-9,39	0,13147	-	ASP:408; ILE:409; GLN:415; ALA:416
<i>Kanzonol C</i>	-9,77	0,0682	TYR :473; SER :289; HIS:449	PHE :360; CYS :255; MET:364; LEU :330; ILE:326; ILE :261; ARG:258; ILE:261
<i>Corylifol B</i>	-10,19	0,034	TYR:473; SER:289; HIS:449	CYS:285; MET:364; LEU:469; TYR:327; LEU:330; LYS:367; GLN:286; PHE:360

yang menunjukkan nilai negatif atau sekecil mungkin. Dalam penelitian ini, parameter yang digunakan adalah *grid box* dengan dimensi $40 \times 40 \times 40$ ($x = 40$; $y = 40$; $z = 40$) dan titik pusat koordinat pada $x = 2,757$, $y = 24,31$, dan $z = 16,335$. Pasca-proses penambatan molekuler, dilakukan analisis data menggunakan perangkat lunak AutoDock untuk mendapatkan nilai energi ikatan (*binding energy*) dan konstanta inhibisi (K_i) terbaik dari setiap ligan. Sebagai tahap akhir, interaksi ligan-reseptor kemudian divisualisasikan menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2020 untuk menghasilkan representasi visual dalam format dua dimensi (2D) dan tiga dimensi (3D) Pada Tabel 4.

Dalam studi ini, PPAR- γ (PDB ID: 2GTK) dipilih sebagai reseptor target karena perannya yang sentral dalam regulasi metabolisme glukosa dan lipid serta sensitivitas insulin. Penambatan dilakukan untuk mengevaluasi potensi 18 senyawa aktif dari *G. inflata* sebagai agonis PPAR- γ . Sebagai pembanding, senyawa pioglitazone memiliki *binding energy* $-9,03$ kcal/mol dan K_i $0,238$ μM , serta terikat pada residu penting seperti HIS449. *Native ligand* dari reseptor menunjukkan *binding energy* $-10,75$ kcal/mol dan K_i $0,0132$ μM , menjadi standar untuk menilai afinitas senyawa uji.

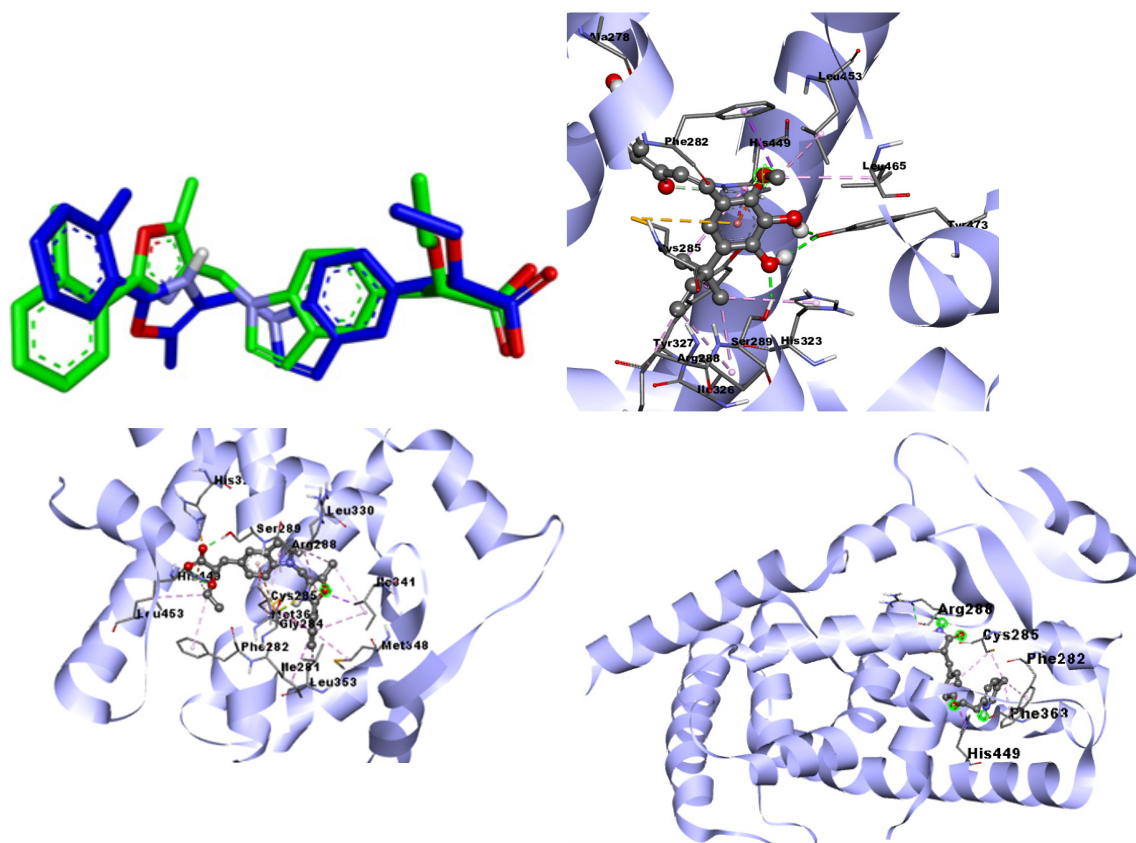
Dalam hal interaksi asam amino, residu HIS323, SER289, TYR473, dan HIS449 ditemukan konsisten pada senyawa-senyawa dengan aktivitas terbaik, yang memperkuat dugaan bahwa posisi ligan pada kantong aktif PPAR- γ mirip dengan *native ligand*). Hasil docking menunjukkan bahwa senyawa DTM (5-(1,1-Dimethylallyl)-3,4,4'-trihydroxy-2-methoxychalcone) memiliki afinitas tertinggi dengan *binding energy* $-12,03$ kcal/mol dan K_i hanya $0,00153$ μM . DTM membentuk interaksi dengan berbagai residu penting PPAR- γ , termasuk HIS323, SER289, TYR473, dan HIS449 serta menunjukkan pola interaksi ikatan hidrogen, pi-alkil, dan pi-sulfur yang luas yang secara visual dapat dilihat pada Gambar 2. Pola interaksi ikatan serupa dengan referensi dari *native ligand*).¹³ Senyawa ini juga menjalin ikatan van der Waals luas terhadap residu seperti LEU465,

PHE282, TYR327, dan CYS285. Kombinasi dari interaksi polar dan nonpolar ini menciptakan stabilitas tinggi pada kompleks ligan-reseptor dan menunjukkan kesamaan profil dengan ligan alami PPAR- γ .

Sebagian besar senyawa kalkan menunjukkan pola interaksi yang konsisten terhadap residu kunci PPAR- γ , seperti TYR473, SER289, HIS323, dan HIS449, yang merupakan penanda utama untuk ikatan hidrogen kuat. Isoliquiritin Apioside dan Isoliquiritin, keduanya menjalin ikatan hidrogen dengan keempat residu tersebut, menghasilkan afinitas cukup tinggi dengan *binding energy* masing-masing $-9,31$ dan $-8,92$ kcal/mol. Interaksi van der Waals dari keduanya mencakup residu seperti CYS285, LEU330, dan PHE282, yang mendukung kestabilan kompleks ligan-reseptor. Senyawa Licuraside, meskipun juga berinteraksi dengan tiga residu utama (HIS323, TYR473, HIS449), hanya memiliki *binding energy* $-7,68$ kcal/mol, menunjukkan bahwa jumlah atau lokasi ikatan hidrogen saja belum cukup menjamin afinitas tinggi tanpa dukungan interaksi hidrofobik yang luas.

Licochalcone E, senyawa yang telah terbukti secara eksperimental sebagai agonis parsial PPAR- γ , menunjukkan interaksi hidrogen pada TYR473 dan HIS449, serta kontak vdW dengan LEU330, MET364, dan CYS285, menghasilkan afinitas yang cukup baik ($-8,62$ kcal/mol, K_i $0,478$ μM).

Sementara itu, Isoliquiritigenin, meskipun memiliki *Pharmacophore-Fit Score* tertinggi (42,18), menunjukkan *binding energy* $-8,52$ kcal/mol dan K_i $0,566$ μM , nilai yang masih baik tetapi tidak sekuat DTM. Ikatan hidrogennya menjangkau ARG288, HIS323, dan TYR473, serta berinteraksi van der Waals dengan residu penting seperti PHE282 dan CYS285. Neoisoliquiritin memiliki pola mirip, berinteraksi melalui TYR473 dan SER289 serta vdW pada PHE282 dan CYS285, namun *binding energinya* sedikit lebih rendah di $-8,49$ kcal/mol. Licochalcone A menunjukkan *binding energy* $-8,70$ kcal/mol dengan ikatan hidrogen yang mencakup SER289, HIS323, dan HIS449 serta dukungan interaksi vdW dengan residu seperti ILE341, CYS285, dan



Gambar 2. Hasil Overlay (A), Visualisasi 3D senyawa 5-(1,1-Dimethylallyl)-3,4,4'-trihydroxy-2-methoxychalcone (DTM) (B), Visualisasi 3D Native Ligand (2S)-3-(1-([2-(2-Chlorophenyl)-5-methyl-1,3-oxazol-4-yl]methyl)-1H-Indol-5-yl)-2-etho (C), Visualisasi 3D Pioglitazone (D).

TYR327. Ini menunjukkan bahwa semakin luas interaksi, terutama yang menyertakan HIS449, makin tinggi pula stabilitas ikatan kompleksnya.

Dalam kelompok senyawa dengan afinitas moderat hingga tinggi, Licochalcone B (-8,45 kcal/mol) dan Kanzonol B (-9,62 kcal/mol) mencatat interaksi hidrogen yang menonjol pada TYR473 dan HIS449. Kanzonol B secara khusus menunjukkan afinitas tinggi (K_i 0,08878 μ M), yang didukung oleh interaksi vdW dengan PHE282, LEU330, dan LEU453. Licoagrochalcone A dan Licoagrochalcone C juga berinteraksi kuat dengan TYR473 dan HIS449, di mana A memiliki *binding energy* -9,01 kcal/mol, sedangkan C sedikit lebih rendah di -8,18 kcal/mol. Sementara itu, Echinatin menunjukkan hasil mengesankan dengan *binding energy* -9,14 kcal/mol dan K_i 0,1983 μ M melalui interaksi dengan HIS323 dan HIS449, serta dukungan vdW pada GLN286 dan MET364.

Terakhir, senyawa Licochalcone C,

Licochalcone D, Isobavachalcone, Kanzonol C, dan Corylifol B masing-masing menunjukkan afinitas kuat yang ditandai dengan ikatan hidrogen pada kombinasi TYR473, SER289, dan HIS449. Isobavachalcone unik karena berinteraksi dengan residu seperti ASP408 dan ILE409, yang membuka kemungkinan jalur pengikatan alternatif. Kanzonol C dan Corylifol B menampilkan kombinasi lengkap antara ikatan polar dan nonpolar, dengan *binding energy* masing-masing -9,77 dan -10,19 kcal/mol, menandakan bahwa mereka termasuk dalam jajaran kandidat agonis parsial yang sangat potensial terhadap PPAR- γ . Interaksi luas dengan residu seperti PHE360, MET364, dan LEU330 juga berkontribusi pada kestabilan kompleks yang dibentuk.

4. Pembahasan

Salah satu mekanisme terapi obat dalam penanganan diabetes melitus tipe 2 adalah dengan menargetkan reseptor

PPAR- γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma*). Reseptor ini memainkan peran penting dalam homeostasis glukosa, regulasi metabolisme lipid, serta peningkatan sensitivitas insulin dan pengurangan peradangan.⁸ PPAR- γ merupakan target molekuler dari kelompok obat insulin-sensitizer seperti thiazolidinediones (TZDs), termasuk pioglitazone, yang bekerja sebagai agonis penuh maupun parsial reseptor ini.⁹ Meskipun efektif dalam menurunkan resistensi insulin, penggunaan TZD sering dikaitkan dengan efek samping serius seperti retensi cairan dan risiko gangguan fungsi hati, sehingga tidak dianjurkan pada pasien dengan gangguan hati atau ibu hamil.¹⁰ Oleh karena itu, pencarian senyawa alternatif dengan aktivitas agonistik terhadap PPAR- γ yang memiliki efek samping minimal menjadi fokus utama penelitian saat ini. Dalam studi ini, senyawa-senyawa flavonoid dari tanaman akar manis (*G. inflata* Bat.) seperti Licochalcone E telah diteliti dan menunjukkan potensi sebagai agonis parsial PPAR- γ yang mampu mengaktifasi jalur sinyal PI3K/Akt dan meningkatkan ekspresi PPAR- γ , sehingga berpotensi memperbaiki kondisi hiperglikemia dan hiperlipidemia pada penderita diabetes.¹

Flavonoid sebagai golongan utama dari senyawa kalkon diketahui memiliki kemampuan dalam meningkatkan pengambilan glukosa melalui aktivasi jalur Akt serta AMPK tanpa memicu adipogenesis berlebih. Hal ini menunjukkan bahwa flavonoid memiliki keunggulan sebagai agen antidiabetes yang tidak hanya efektif tetapi juga relatif aman terhadap peningkatan berat badan, yang sering menjadi efek samping terapi konvensional.¹⁵

Lebih lanjut, aktivitas antidiabetes dari senyawa berbasis flavonoid juga dikaitkan dengan kemampuannya dalam meningkatkan ekspresi PPAR- γ serta menekan mediator inflamasi seperti TNF- α . Kombinasi efek antiinflamasi dan peningkatan regulasi metabolisme glukosa ini memberikan kontribusi signifikan dalam memperbaiki kondisi hiperglikemia dan komplikasi yang menyertainya.¹⁶

Selain itu, berbagai penelitian terbaru

menunjukkan bahwa senyawa flavonoid, termasuk turunan kalkon, memiliki mekanisme antidiabetes yang tidak hanya melalui aktivasi PPAR- γ tetapi juga melalui modulasi jalur pensinyalan PI3K/Akt yang berperan penting dalam peningkatan sensitivitas insulin dan pengambilan glukosa oleh sel. Aktivasi jalur ini terbukti mampu meningkatkan ekspresi protein seperti GLUT4 dan IRS yang berkontribusi terhadap perbaikan resistensi insulin serta homeostasis glukosa secara keseluruhan. Dengan demikian, keberadaan interaksi senyawa kalkon terhadap PPAR- γ yang disertai potensi aktivasi jalur PI3K/Akt semakin memperkuat dugaan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki efek sinergis dalam meningkatkan aktivitas antidiabetes.¹⁷

Selain jalur PPAR- γ , peningkatan sensitivitas insulin juga diketahui berkaitan erat dengan aktivasi jalur AMPK yang bekerja sinergis dengan PI3K/Akt dalam mengatur metabolisme energi dan transport glukosa. Aktivasi AMPK dapat meningkatkan ekspresi GLUT4 serta memperbaiki fungsi mitokondria, sehingga berkontribusi terhadap penurunan resistensi insulin. Mekanisme ini menunjukkan bahwa senyawa bioaktif seperti kalkon berpotensi memiliki efek multitarget dalam terapi diabetes melalui regulasi lintas jalur metabolik.¹⁸

Penelitian lain juga menunjukkan bahwa senyawa alami mampu memperbaiki kondisi diabetes melalui peningkatan regulasi jalur PI3K/Akt yang berdampak langsung pada metabolisme glukosa dan lipid. Aktivasi jalur ini tidak hanya meningkatkan sensitivitas insulin tetapi juga mengurangi stres oksidatif dan inflamasi yang menjadi faktor utama dalam patogenesis diabetes mellitus tipe 2.¹⁹

Secara keseluruhan, berbagai studi menunjukkan bahwa senyawa alami termasuk flavonoid dan turunannya bekerja melalui berbagai target molekuler seperti PPAR- γ , PI3K/Akt, AMPK, serta jalur inflamasi, sehingga menghasilkan efek terapeutik yang komprehensif terhadap diabetes mellitus. Pendekatan multitarget ini menjadi dasar penting dalam pengembangan kandidat obat antidiabetes berbasis bahan alam yang lebih efektif dan minim efek samping.²⁰

Analisis terhadap profil fisikokimia ligan menunjukkan adanya korelasi mekanistik yang kuat antara parameter *drug-likeness* dalam Lipinski's Rule of Five (RO5) dengan hasil prediksi farmakokinetik pada model ADME. Senyawa Isoliquiritin apioside dan Licuraside yang melanggar batas berat molekul (> 500 Da) dan jumlah donor ikatan hidrogen (> 5) pada RO5, secara konsisten menghasilkan nilai *Human Intestinal Absorption* (HIA) terendah, yakni hanya sebesar 15,79%. Fenomena ini mengonfirmasi prinsip bahwa molekul dengan ukuran terlalu besar dan polaritas tinggi akan mengalami hambatan permeabilitas yang signifikan untuk menembus membran sel epitel usus secara difusi pasif. Sebaliknya, 14 senyawa lainnya yang memenuhi kriteria RO5 menunjukkan profil absorpsi yang baik (HIA $> 70\%$), membuktikan bahwa pemenuhan parameter fisikokimia dasar merupakan prasyarat krusial untuk menjamin bioavailabilitas sistemik ligan uji.

Meskipun seluruh 18 senyawa teridentifikasi sebagai *hit compounds*, terdapat perbedaan menarik antara hasil pemodelan farmakofor dan penambatan molekuler. Isoliquiritigenin memiliki *Pharmacophore-Fit Score* tertinggi (42,18), tetapi secara energi pengikatan berada di bawah senyawa DTM. Perbedaan ini terjadi karena metode farmakofor lebih menitikberatkan pada kesesuaian geometri dan fitur kimia ligan secara spasial terhadap fitur referensi, sedangkan penambatan molekuler mengevaluasi termodinamika pengikatan di dalam kantong protein yang spesifik. Senyawa DTM, meskipun memiliki skor farmakofor moderat, memiliki gugus prenyl (1,1-dimethylallyl) yang memberikan stabilisasi hidrofobik tambahan di dalam kantong PPAR- γ , sehingga menghasilkan energi bebas Gibbs yang jauh lebih stabil dibandingkan Isoliquiritigenin.

Aktivitas agonistik pada reseptor PPAR- γ ditentukan oleh stabilitas pengikatan pada kantong pengikatan ligan (*Ligand Binding Domain*), khususnya melalui pembentukan ikatan hidrogen dengan residu kunci seperti HIS323, SER289, TYR473, dan HIS449. Interaksi pada residu TYR473 sangat esensial

karena residu ini merupakan bagian dari Helix 12 (H12), yang stabilitasnya diperlukan untuk menginduksi konformasi aktif reseptor guna merekrut koaktivator transkripsi. Senyawa DTM menunjukkan afinitas pengikatan tertinggi (-12,03 kcal/mol) karena mampu membentuk jaringan ikatan hidrogen yang stabil dengan keempat residu kunci tersebut sekaligus. Pola interaksi ini didukung oleh interaksi hidrofobik dan van der Waals yang luas pada residu PHE282 dan CYS285, yang memberikan kontribusi signifikan terhadap skor energi bebas Gibbs yang lebih rendah dibandingkan ligan alami maupun pioglitazone. Secara keseluruhan, konsistensi interaksi pada residu HIS323, SER289, TYR473, dan HIS449 pada mayoritas ligan uji memperkuat potensi kelompok kalkan akar manis sebagai agonis PPAR- γ alami.

Temuan penting dari studi ini adalah identifikasi DTM sebagai kandidat agonis PPAR- γ terkuat secara komputasi, serta Kanzonol B sebagai kandidat dengan profil farmakokinetik dan keamanan paling seimbang (non-mutagenik dan non-karsinogenik). Namun, penelitian ini memiliki keterbatasan karena sepenuhnya mengandalkan simulasi *in silico* yang bersifat statis. Prediksi toksisitas dan farmakokinetik didasarkan pada model matematis probabilitas yang belum tentu merefleksikan manifestasi biologis sesungguhnya pada organisme hidup.

Untuk menindaklanjuti potensi ini, diperlukan simulasi dinamika molekuler (*Molecular Dynamics*) guna mengevaluasi stabilitas kompleks ligan-reseptor dalam lingkungan dinamis. Selain itu, mengingat kelimpahan DTM yang rendah di alam, strategi sintesis kimia menjadi jalur yang lebih rasional untuk menyediakan stok senyawa bagi uji fungsional *in vitro* (kultur sel adiposit 3T3-L1) dan uji *in vivo* guna memvalidasi efikasi serta keamanan DTM sebagai agen terapi antidiabetes baru.

5. Simpulan

Senyawa metabolit sekunder dari akar manis (*G. inflata* Bat.) yaitu DTM memiliki potensi sebagai kandidat obat antidiabetes berdasarkan sifat fisikokimianya serta afinitas

dan interaksinya dengan reseptor PPAR- γ . Mengingat kelimpahan DTM dalam bahan alam yang relatif terbatas dan tantangan efisiensi dalam proses isolasi, strategi pengembangan selanjutnya disarankan menggunakan prosedur sintesis kimia untuk menjamin ketersediaan senyawa murni dalam jumlah yang memadai. Langkah tersebut menjadi prasyarat krusial sebelum melanjutkan ke tahap konfirmasi aktivitas biologis melalui studi uji in vitro dan in vivo guna memvalidasi efikasi serta keamanan DTM sebagai agen terapi antidiabetes baru.

Daftar Pustaka

1. Yang L, Jiang Y, Zhang Z, Hou J, Tian S, Liu Y. The anti-diabetic activity of licorice, a widely used Chinese herb. *J Ethnopharmacology*. 2020;263:1-18.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 11th ed. [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2023 [cited 2025 Jun 3]. Available from: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>.
3. Park HG, Bak EJ, Woo GH, Kim JM, Quan Z, Kim JM, et al. Licochalcone E has an antidiabetic effect. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 2012;23(7):759-767.
4. Basak S, Murmu A, Matore BW, Roy PP, Singh J. Thiazolidinedione an auspicious scaffold as PPAR- γ agonist: its possible mechanism to Manoeuvre against insulin resistant diabetes mellitus. *Eur J Med Chem Rep*. 2024;11:1-17.
5. Effendi N, Saputri NA, Purnomo H, Aminah. In Silico ADME-T dan Molekular Docking Analog Tamoxifen Sebagai Kandidat Agen Terapi Kanker Payudara. *Media Farmasi*. 2023;19(1):9-19.
6. Pratama MRF dan Gusdinar T. Docking study of secondary metabolites from *Glycyrrhiza glabra* as PPAR- γ agonist. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2019;9(4):4006-4010
7. Wilujeng DT, Fatekurohman M, Tirta IM. Analisis risiko kredit perbankan menggunakan algoritma K-Nearest Neighbor dan Nearest Weighted K-Nearest Neighbor. *Indones J Appl Stat*. 2023;5(2):142-8.
8. Nicchio IG, Cirelli T, da Costa Quil LC, Camilli AC, Scarel-Caminaga RM, Leite FRM. Understanding the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) role in periodontitis and diabetes mellitus: A molecular perspective. *Biochem Pharmacol*. 2025;237.
9. Ivanova E, Parolari A, Myasoedova V, Melnichenko A, Bobryshev Y, Orekhov A. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma in cardiovascular disorders and cardiovascular surgery. *J Cardiol*. 2015;66(4):271-8.
10. Behl T, Kaur I, Goel H, Kotwani A. Implications of the endogenous PPAR-gamma ligand, 15-deoxy-12,14-prostaglandin J2, in diabetic retinopathy. *Life Sci*. 2016;153:93-9.
11. Chen L, Yang H, Yu C, Yuan M, Li H. High hepatic exposure of furanocoumarins in *Radix Angelica dahuricae* is associated with transporter mediated active uptake. *J Ethnopharmacol*. 2018;212:74-85.
12. Muchtaridi M, Syahidah HN, Subarnas A, Yusuf M, Bryant SD, Langer T, et al. Molecular Docking and 3D-Pharmacophore Modeling to Study the Interactions of Chalcone Derivatives with Estrogen Receptor Alpha. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2017;10(4):81-93.
13. Kuhn B, Hilpert H, Benz J, Binggeli A, Grether U, Humm R, et al. Structure-based design of indole propionic acids as novel PPAR α/γ co-agonists. *Bioorg Med Chem Lett*. 2006;16(15):4016-20.
14. Wang D, Liang J, Zhang J, Wang Y, Chai X. Natural chalcones in Chinese materia medica: licorice. *Hindawi Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020:1-15.
15. Lim SH, Yu JS, Lee HS, Choi CI, Kim KH. Antidiabetic flavonoids from fruits of *Morus alba* promoting insulin-stimulated glucose uptake via Akt and AMP-activated protein kinase activation in 3T3-L1 adipocytes. *Pharmaceutics*. 2021;13(4):526.
16. Jeje TO, Baiyeri SO, Oladipo GO, Ibukun EO, Baiyeri PK, Umoh EU. Antidiabetic, Antioxidant, and PPAR-

- Gamma Modulating Effects of Extracts from the Leaves and Fruits of Jute Mallow (*Corchorus olitorius*) in High-Fat Diet-Fed, Streptozotocin-induced Diabetic rats. *Trop J Nat Prod Res.* 2025;9(7):1-10.
17. Wu S, Ai W, Nie L, Lu X. Antidiabetic activity of eupafolin through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and PI3K/Akt signaling in Type 2 diabetic rats. *J Biochem Mol Toxicol.* 2023;37(11):e23463.
18. Yap KH, Yee GS, Candasamy M, Tan SC, Md S, Abdul Majeed AB, et al. Catalpol ameliorates insulin sensitivity and mitochondrial respiration in skeletal muscle of type-2 diabetic mice through insulin signaling pathway and AMPK/SIRT1/PGC-1 α /PPAR- γ activation. *Biomolecules.* 2020;10(10):1-21.
19. Ojo OA, Amanze JC, Oni AI, Grant S, lyobhebhe M, et al. Antidiabetic activity of avocado seeds (*Persea americana* Mill.) in diabetic rats via activation of PI3K/AKT signaling pathway. *Sci Rep.* 2022;12(1):1-14.
20. Thalia OP, Bizimana Rukundo T. Plant-Derived Flavonoids as Natural Inhibitors of Adipogenesis and Glucose Dysregulation in Obese Diabetic Patients. *Res Invent J Sci Exp Sci.* 2025;5:36-41.