

Studi *in silico* Potensi Antidiabetes Senyawa Alkaloid dari Akar *Acalypha indica*: Molekular Doking dan Prediksi ADMET

In silico Study of the Antidiabetic Potential of Alkaloid Compounds from the Roots of Acalypha indica: Molecular Docking and ADMET Prediction

Ahmad Chandra Lakasan^{1*}, Suleman Duengo², Arviani³, Wenny JA. Musa⁴, Anderson Arnold Aloanis⁵, Deasy Natalia Botutihe⁶.

^{1,2,3,4,6} Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Gorontalo, Desa Moutong, Kec. Tilongkabila, Kab. Bone Bolango, Gorontalo 96554, Indonesia.

⁵ Program Studi Kimia, Fakultas Matematika, Ilmu Pengetahuan Alam, dan Kebumihan, Universitas Negeri Manado, Jl. Kampus Unima, Tonsaru, Kec. Tondano Sel., Kab. Minahasa, Sulawesi Utara 95618, Indonesia.

Abstrak

Efek samping gastrointestinal pada terapi oral Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) mendorong eksplorasi alternatif bioaktif melalui pemanfaatan senyawa alkaloid akar *Acalypha indica*. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi inhibisi alkaloid akar *Acalypha indica* hasil deteksi LC-HRMS terhadap enzim α -glukosidase dengan metode molekuler docking serta evaluasi ADMET. Optimasi struktur ligan dilakukan menggunakan ChemDraw 3D sementara preparasi makromolekul reseptor PDB ID: 2QMJ dijalankan melalui Discovery Studio Client serta AutoDock Tools. Parameter divalidasi melalui prosedur redocking dengan nilai RMSD $<2\text{\AA}$. Molekuler docking dijalankan menggunakan AutoDock Vina dengan visualisasi interaksi melalui Discovery Studio Visualizer serta PyMOL sementara profil farmakokinetik diprediksi menggunakan ADMETlab. Hasil mengidentifikasi senyawa (1) sebagai inhibitor paling poten dengan ΔG -9,47 kkal/mol yang melampaui stabilitas akarbosa. Visualisasi mengonfirmasi penguatan interaksi hidrofobik pada residu katalitik utama Asp443 dan Asp542 yang mengindikasikan mekanisme inhibisi kompetitif. Penentuan senyawa (1) sebagai kandidat utama didasarkan pada kombinasi afinitas tinggi serta profil keamanan genotoksik karena absennya sifat mutagenisitas pada parameter AMES. Karakteristik ADMET senyawa (1) menunjukkan permeabilitas usus rendah yang menguntungkan bagi aksi lokal di lumen usus serupa dengan profil farmakokinetik akarbosa. Studi ini merekomendasikan Senyawa (1) sebagai kandidat antidiabetes yang potensial untuk uji lebih lanjut meskipun optimasi struktural diperlukan guna memitigasi risiko toksisitas organ pada tahap klinis lanjut.

Kata kunci: *Acalypha indica*; Alkaloid; α -Glukosidase; Molecular Docking; ADMET.

Abstract

Oral Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) therapy gastrointestinal side effects encouraged bioactive alternative exploration via Acalypha indica root alkaloids. This study aimed to evaluate Acalypha indica root alkaloids detected by LC-HRMS against α -glucosidase using molecular docking and ADMET evaluation. Ligand structures were optimized via ChemDraw 3D while 2QMJ receptor preparation was conducted using Discovery Studio Client and AutoDock Tools. Parameters were validated through redocking with RMSD $<2\text{\AA}$. Molecular docking was performed using AutoDock Vina with interaction visualization via Discovery Studio Visualizer and PyMOL while pharmacokinetic profiles were predicted using ADMETlab. Results identify compound (1) as the most potent inhibitor with ΔG -9.47 kcal/mol surpassing acarbose stability. Visualizations confirm hydrophobic interaction strengthening at key catalytic residues Asp443 and Asp542 indicating a competitive inhibition mechanism. Compound (1) selection as the primary candidate is based on high affinity and genotoxic safety due to mutagenicity absence in AMES parameters. Compound (1) ADMET characteristics show low intestinal permeability advantageous for local action in the intestinal lumen similar to acarbose. This study recommends compound (1) as a potential antidiabetic candidate for further testing although structural optimization is required to mitigate organ toxicity risks at advanced clinical stages.

Keywords: *Acalypha indica*; Alkaloid; α -Glucosidase; Molecular Docking; ADMET.

*Corresponding author: Ahmad Chandra Lakasan, Universitas Negeri Gorontalo, Kabupaten Bone Bolango, Indonesia

E-mail : chandralakasan@gmail.com

Doi : 10.35451/j5150f91

Received : February 15, 2026, Accepted: April 14, 2026, Published: April 30, 2026

Copyright: © 2026 Ahmad Chandra Lakasan (s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Penatalaksanaan utama Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) umumnya dengan pemberian obat oral seperti inhibitor α -glukosidase untuk mengontrol hiperglikemia pasca-makan. Inhibitor sintesis yang umum digunakan dalam pengobatan DMT2 seperti akarbose, miglitol, dan voglibosa sering menimbulkan efek samping gastrointestinal akibat metabolisme karbohidrat yang tidak tercerna di kolon [1]. Keterbatasan ini mendorong berbagai penelitian dalam penelusuran inhibitor α -glukosidase yang lebih aman dan berasal dari sumber alami, termasuk senyawa bioaktif tumbuhan [2]. Studi pola resep menunjukkan bahwa inhibitor α -glukosidase masih digunakan dalam praktik klinis sebagai terapi tambahan, sekitar 19-20% pasien menerima kelas obat ini bersama obat antidiabetes lainnya [3].

Alkaloid adalah salah satu senyawa bioaktif tumbuhan yang sangat melimpah. Namun, DrugBank mencatat alkaloid hanya digunakan dalam pengembangan sebagian kecil obat antidiabetes yang tersedia saat ini, seperti miglitol, bromocriptine, dan linagliptin [4]. Hal ini dikarenakan sering kali alkaloid merupakan senyawa yang memiliki bioaktivitas sangat tinggi sehingga ada kekhawatiran toksikologi dalam pemanfaatannya sebagai obat antidiabetes. Oleh karena itu, penapisan ADMET (adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas) secara *in silico* di awal penelitian menjadi sangat krusial [5], sebagai upaya seleksi kandidat alkaloid yang aman dan memiliki bioavailabilitas baik guna meminimalkan risiko kegagalan obat pada uji klinis lanjutan. Sekitar 40% kandidat obat praklinis gagal karena profil ADMET yang tidak mencukupi dan hampir 30% obat yang dipasarkan ditarik karena reaksi toksik yang tidak terduga [6].

Salah satu sumber alkaloid yang melimpah dan memiliki potensi sebagai antidiabetes adalah akar *Acalypha indica* (*A. indica*). Tanaman liar ini tumbuh secara alami di berbagai wilayah tropis dan subtropis [7]. Alkaloid merupakan salah satu kelompok senyawa yang dominan pada *A. indica* [8]. Akar *A. indica* dilaporkan memiliki kemampuan menurunkan kadar gula darah [7]. Studi sebelumnya oleh Hakim (2021) mengonfirmasi potensi antihiperglikemik dan antiobesitas senyawa dari akar *A. indica*. Hasil docking menunjukkan kemampuan senyawa hesperetin (-7,21 kkal/mol), acaindinin (-6,76 kkal/mol), dan glucogallin (-5,15 kkal/mol) membentuk afinitas tinggi dengan enzim α -glukosidase yang diperkuat oleh data *in vitro* dengan nilai IC_{50} sebesar 19,429 μ g/ml [9]. Namun, studi tersebut terbatas pada evaluasi sejumlah kecil senyawa dan belum mengeksplorasi profil alkaloid secara komprehensif. Sahukari (2021) telah mengidentifikasi profil senyawa dari ekstrak metanol akar *A. indica* melalui analisis LC-HRMS (*High-Resolution Mass Spectrometry*) dan GC-MS (*Gas Chromatography – Mass Spectrometry*). Hasilnya menunjukkan keberadaan 101 senyawa dari analisis LC-HRMS dan 14 senyawa dari GC-MS. Namun, penelitian tersebut belum menyoroti identifikasi spesifik senyawa alkaloid maupun evaluasi bioaktivitasnya [10].

Peluang penelitian lebih lanjut terbuka untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi senyawa alkaloid akar *A. indica* sebagai kandidat antidiabetes. Seiring kemajuan komputasi, metode molekular docking menjadi pendekatan efektif untuk memprediksi interaksi ligan-protein pada tahap awal penemuan kandidat antidiabetes [11]. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa alkaloid dari akar *A. indica* berbasis analisis LC-HRMS serta potensinya sebagai kandidat antidiabetes melalui mekanisme penghambatan α -glukosidase menggunakan molekular docking.

2. METODE

Bahan

Spesimen tanaman *A. indica* dikoleksi dari Desa Moutong, Kecamatan Tilongkabila, Kabupaten Bone Bolango, Gorontalo. Ligan uji merupakan senyawa alkaloid akar *A. indica* yang diperoleh dari profil senyawa hasil analisis LC-HRMS. Protein target yang digunakan adalah N-terminal Subunit dari Maltase-Glucoamilase Manusia (NtMGAM) kompleks dengan akarbose (PDB ID: 2QMJ).

Alat

Penelitian ini menggunakan perangkat keras yang didukung Prosesor 13th Gen Intel(R) Core(TM) i7-13620H 2.40 GHz RAM 16 GB dan dijalankan dengan sistem operasi 64-bit berbasis x64. Perangkat lunak ChemDraw Professional 16.0 dan Chem3D 16.0 digunakan untuk mempersiapkan struktur 2D dan 3D senyawa uji, AutoDock Vina berbantuan AutoDock Tools digunakan untuk simulasi molekular docking, serta Discovery Studio Client 2021 dan PyMOL digunakan untuk visualisasi.

Prosedur

Preparasi Ligan dan Protein

Struktur 3D ligan uji diunduh dari laman PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dalam format .sdf, kemudian dioptimalkan menggunakan metode MM2 pada Chem3D 16.0. Struktur 3D senyawa yang telah dioptimalkan disimpan dalam format .pdb untuk selanjutnya dipersiapkan lebih lanjut menggunakan Autodock Tools dan disimpan dalam format .pdbqt. Struktur kristal NtMGAM (PDB: 2QMJ) diunduh dari laman Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>) dalam format .pdb. selanjutnya molekul air dibersihkan dari struktur kristal dan dipisahkan dari ligan alami menggunakan Discovery Studio Client 2021. Struktur kristal selanjutnya disimpan dalam format .pdbqt setelah dipersiapkan lebih lanjut menggunakan Autodock Tools.

Validasi Metode Molekular Doking

Proses redocking ligan alami akarbosa pada struktur kristal NtMGAM dilakukan sebagai tahap awal validasi. Validasi metode doking didasarkan pada hasil perbandingan posisi ligan sebelum redocking dan setelah redocking dengan protein target. Proses redocking dianggap berhasil apabila nilai *Root Mean Square Standart Deviation* (RMSD) < 2 Å. Perhitungan nilai RMSD dan visualisasi superimposisi menggunakan perangkat lunak PyMOL.

Molekular Doking

Proses doking menggunakan *grid box* yang dipusatkan pada *size_x*: 30, *size_y*: 30 dan *size_z*: 56. Titik koordinat dari situs aktif yaitu *center_x*: -20.636, *center_y*: -6.323, dan *center_z*: -5.28 dengan jarak perunit 0,375Å. Nilai *exhaustiveness* ditingkatkan menjadi 32 untuk akurasi hasil molekular doking. Seluruh proses dilakukan sebanyak tiga kali untuk konsistensi hasil molekular doking. Analisis visualisasi interaksi protein-ligan dilakukan dengan perangkat lunak Discovery Studio Client 2021.

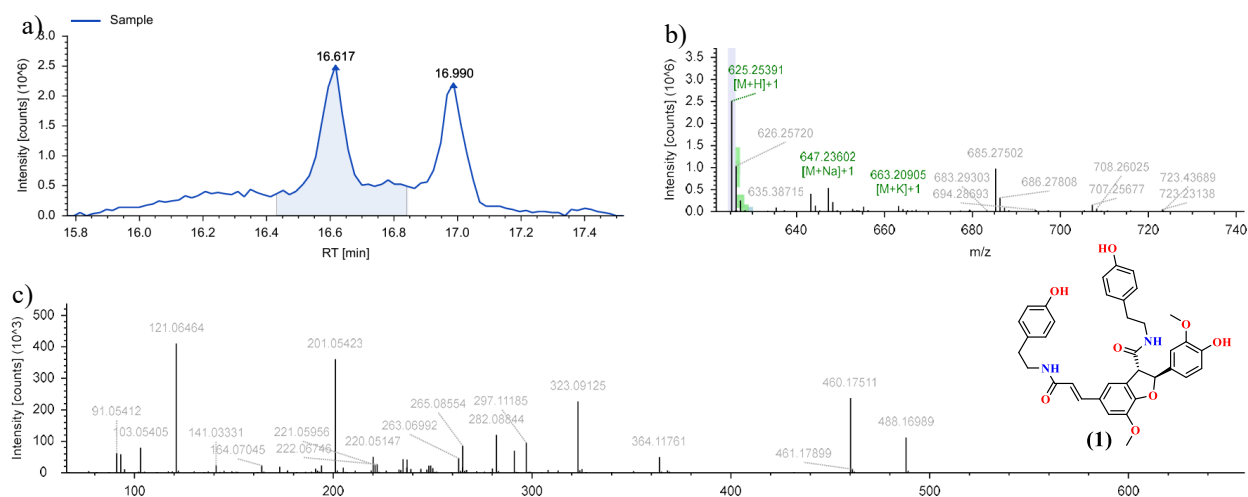
Prediksi ADMET

Prediksi ADMET dilakukan dengan memasukkan kode SMILES senyawa uji pada laman ADMETlab 3.0 (<https://admetlab3.scbdd.com/>).

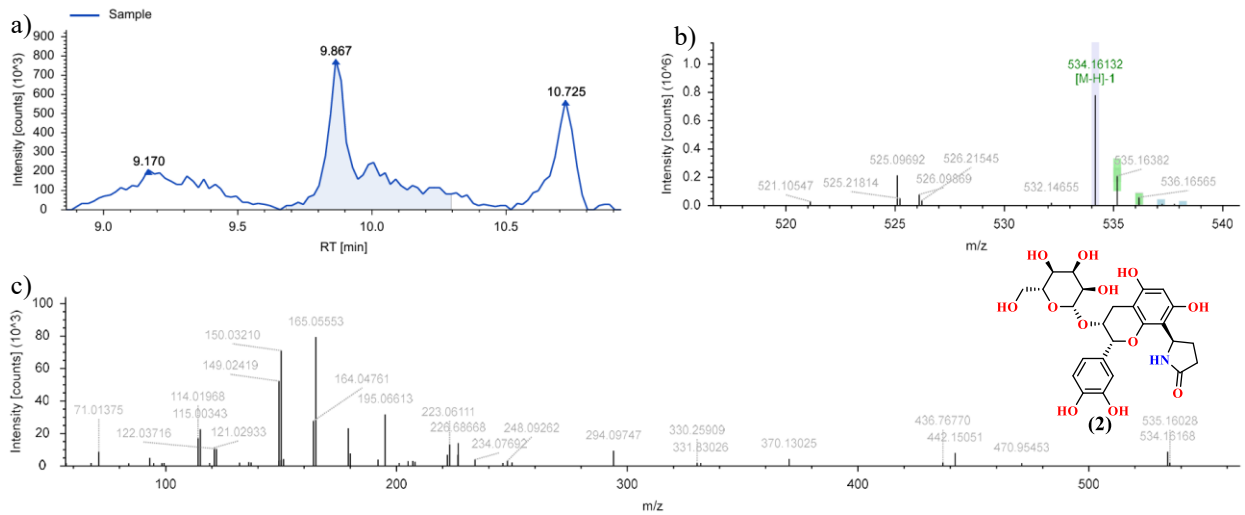
3. HASIL

Senyawa Alkaloid Akar *A. indica*

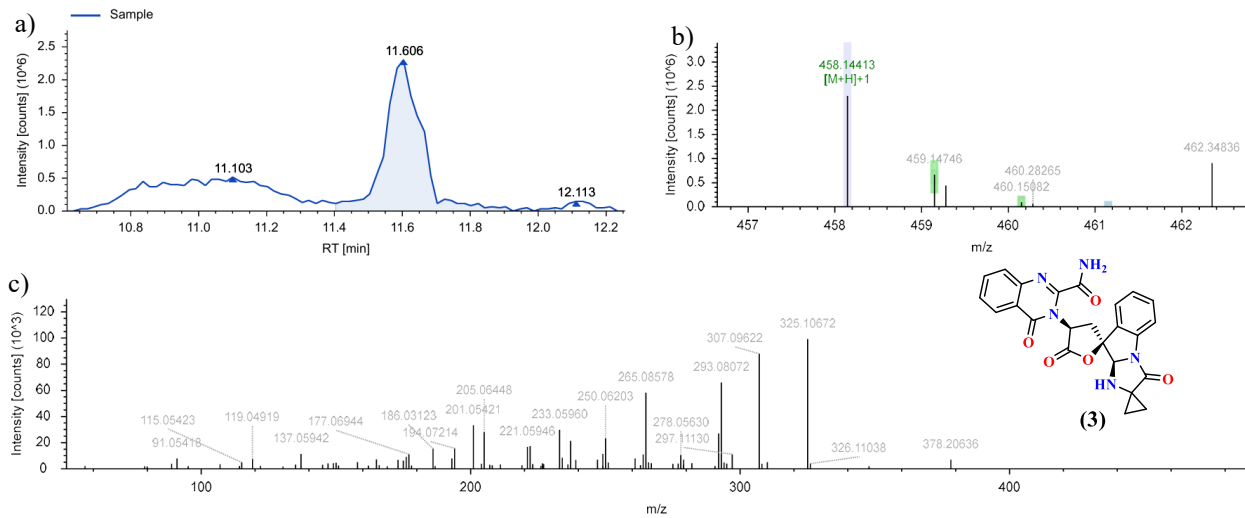
Struktur senyawa alkaloid akar *A. indica* diperoleh dari hasil analisis menggunakan instrumen LC-HRMS, data yang dihasilkan berupa kromatogram ion total, kromatogram ion metabolit, dan spektrum ion total sebagaimana ditampilkan pada Gambar. 1-5.



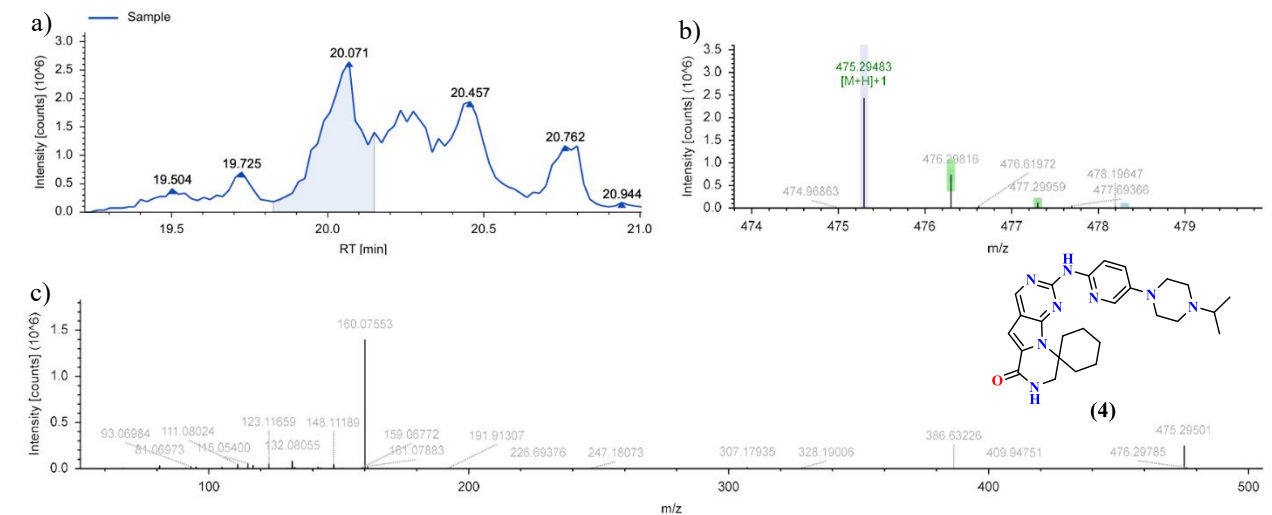
Gambar. 1 (a) Kromatogram ion total, (b) kromatogram ion metabolit yang diperluas pada Rt = 16,617 menit, dan (c) spektrum ion total senyawa (1) dalam mode ionisasi positif.



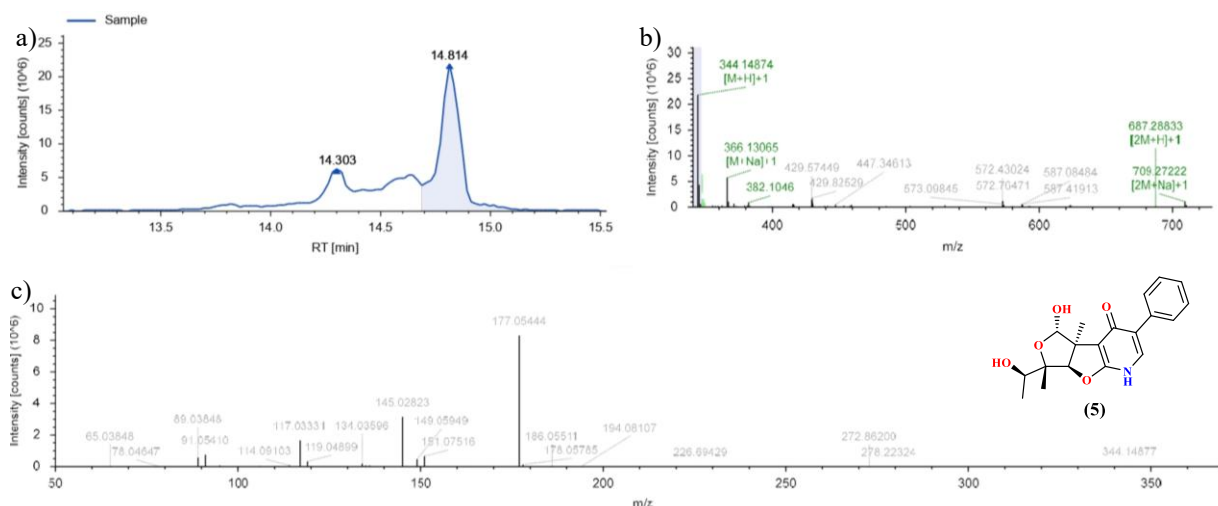
Gambar. 2 (a) Kromatogram ion total, (b) kromatogram ion metabolit yang diperluas pada Rt = 9,867 menit, dan (c) spektrum ion total senyawa (2) dalam mode ionisasi negatif.



Gambar. 3 (a) Kromatogram ion total, (b) kromatogram ion metabolit yang diperluas pada Rt = 11,606 menit, dan (c) spektrum ion total senyawa (3) dalam mode ionisasi positif.



Gambar. 4 (a) Kromatogram ion total, (b) kromatogram ion metabolit yang diperluas dengan Rt = 20,050 menit, dan (c) spektrum ion total senyawa (4) dalam mode ionisasi positif.

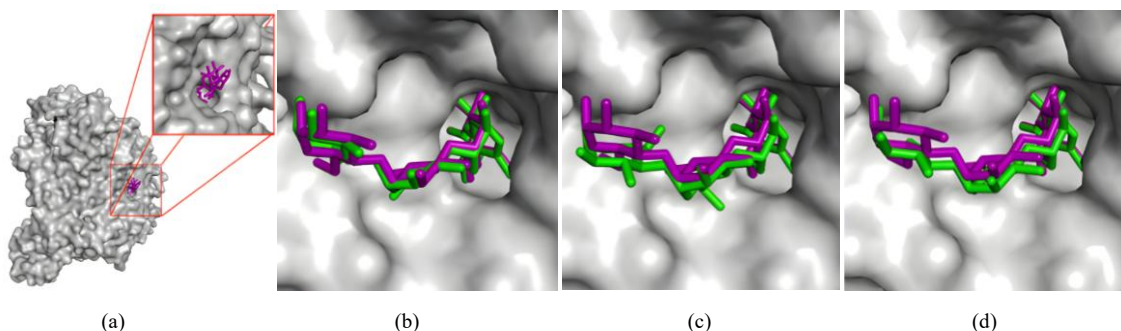


Gambar. 5 (a) Kromatogram ion total, (b) kromatogram ion metabolit yang diperluas dengan $R_t = 14,82$ menit, dan (c) spektrum ion total senyawa (5) dalam mode ionisasi positif.

Analisis LC-HRMS mengidentifikasi senyawa alkaloid yang dikarakterisasi berdasarkan kromatogram ion total, kromatogram ion metabolit, dan spektrum massa (Gambar. 1–5). Senyawa yang teridentifikasi adalah Grossamide (1) (m/z 625,254; R_t : 19,48 menit), Davalioside A (2) (m/z 543,161; R_t : 9,871 menit), Versiquinazoline P (3) (m/z 458,144; R_t : 11,597 menit), G1T38 (4) (m/z 475,295; R_t : 20,056 menit), dan Citridone B (5) (m/z 344,149; R_t : 14,42 menit). Nilai m/z dan pola fragmentasi yang teramati memberikan karakterisasi struktural setiap senyawa tersebut.

Validasi Metode Doking

Metode doking umumnya dinyatakan valid apabila menghasilkan nilai RMSD $< 2\text{Å}$ [12]. Nilai RMSD dari setiap hasil ulangan redocking masing-masing adalah 0.576Å, 1.361Å, 0.918Å. Hasil ini menunjukkan presisi dan kestabilan metode doking yang digunakan dalam penelitian yang dikonfirmasi lebih lanjut melalui visualisasi superimposisi struktur ligan alami akarbosa dalam kantong pengikatan seperti yang terlihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Visualisasi 3D dari (a) Posisi situs aktif enzim serta superimposisi ligan alami (ungu) dan ligan hasil redocking (hijau) dari (b) Ulangan 1, (c) Ulangan 2 dan (d) Ulangan 3 dalam kantong pengikatan.

Gambar 6. menunjukkan superimposisi ligan alami (ungu) dan konformasi redocking terbaik (hijau) yang saling berhimpit dengan deviasi minimal. Visualisasi permukaan 3D (Gambar 6.(a)) mengonfirmasi bahwa hasil *redocking* secara presisi menempati kantong pengikatan pada situs aktif protein target yang sama.

Hasil Molekular Doking

Hasil Molekular doking dinyatakan sebagai afinitas ikatan (ΔG) dengan satuan kkal/mol. Hasil Molekular doking divisualisasikan dalam bentuk 2D. Parameter visualisasi interaksi yang meliputi jenis interaksi dan residu asam amino, dan panjang ikatan dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 3. Prediksi Profil ADME Senyawa Uji dan Senyawa Pembanding Akarbosa

Kode	Adsorpsi		Distribusi	Metabolisme	Ekskresi
	Caco-2 (> -5,15)	HIA	PPB (%) (<90%)	CYP 3A4 Inhibitor	Clearance Plasma
Akarbosa	-7,048	+++	15,9	---	0,005
(1)	-5,191	---	95,6	+++	5,601
(2)	-6,448	---	79,9	---	3,011
(3)	-5,216	---	40,7	--	0,807
(4)	-5,097	---	77,4	---	3,954
(5)	-5,109	---	85,3	---	6,634

Tabel 3 menunjukkan bahwa seluruh senyawa uji memiliki permeabilitas Caco-2 serta penyerapan usus (HIA) yang rendah. Perbedaan signifikan terlihat pada parameter ikatan protein plasma (PPB) serta aktivitas CYP3A4. Senyawa (1) memiliki nilai PPB sangat tinggi di atas 95% serta potensi penghambatan metabolisme obat yang kuat sehingga profil farmakokinetiknya berbeda jauh dibandingkan inhibitor standar akarbosa.

Tabel 4. Prediksi Potensi Toksisitas Senyawa Uji Dibandingkan dengan Akarbosa.

Kode	Toksisitas				
	hERG Blockers	Nephrotoxicity (DILI)	AMES	Carcinogenicity	Hepatotoxicity
Akarbosa	0,001	0,756	0,906	0,004	0,366
(1)	0,829	0,126	0,299	0,21	0,772
(2)	0,014	0,499	0,856	0,073	0,485
(3)	0,221	0,969	0,906	0,517	0,919
(4)	0,957	0,957	0,77	0,926	0,938
(5)	0,034	0,913	0,829	0,747	0,782

Hasil prediksi toksisitas pada Tabel 4. menunjukkan bahwa senyawa (1) memiliki potensi toksisitas yang secara signifikan lebih aman dari pada senyawa (2), (3), (4), dan (5) yang terindikasi mutagenisitas pada parameter AMES. Potensi hepatotoksitas serta hambatan hERG dari senyawa (1) tetap harus diwaspadai kedepannya.

4. PEMBAHASAN

Analisis Hasil Molekular Doking

Stabilitas kompleks ligan-protein yang ditunjukkan oleh rendahnya ΔG menunjukkan kontribusi entalpi (ΔS) melalui pembentukan interaksi non-kovalen. Peningkatan ikatan non-kovalen menghasilkan nilai entalpi yang lebih negatif yang mengindikasikan penguatan stabilitas struktural pada situs aktif MGAM. Enzim ini mengatalisis hidrolisis α -1,4-oligosakarida melalui residu katalitik Asp443 (nukleofil) dan Asp542 (donor proton) dengan dukungan Thr205 serta Arg542 [13,14]. Akarbosa sebagai inhibitor standar menunjukkan nilai ΔG rata-rata $-7,87 \pm 0,32$ kkal/mol yang distabilkan terutama oleh tujuh ikatan hidrogen dengan residu Arg526, Asp327, Asn207, His600, Asp542, Asp203, dan Trp441 karena struktur polihidroksinya. Ikatan hidrogen jarak pendek ini merupakan parameter penting potensi inhibisi. Selain itu, stabilitas akarbosa diperkuat oleh interaksi Van der Waals dengan residu hidrofobik Trp441, Trp539, dan Phe575 yang mengonfirmasi profil interaksi presisi pada Subsite-1 MGAM [15,16].

Senyawa (1) menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih unggul ($\Delta G -9,47 \pm 0,06$ kkal/mol) dibandingkan akarbosa. Tingginya stabilitas senyawa ini didukung oleh nilai IC_{50} terhadap α -glukosidase ($72 \pm 5 \mu M$) yang terbukti 33% lebih rendah dibandingkan akarbosa, serta konsisten dengan studi terdahulu pada enzim β -glucuronidase [17,18]. Senyawa (1) hanya membentuk tiga ikatan hidrogen (His 600, Asp 327, dan Thr 205). Namun, stabilitasnya dikompensasi secara signifikan oleh interaksi hidrofobik akibat keberadaan cincin aromatik, meliputi interaksi Pi-Pi Stacked dengan Phe 575 dan Tyr 299, serta Pi-anion dengan residu katalitik Asp 443.

Karakteristik interaksi senyawa (2) menunjukkan kesesuaian dengan profil akarbosa melalui target residu identik meliputi Asp443 Asp327 dan Ile364 yang distabilkan oleh ikatan hidrogen gugus glikosida serta interaksi *pi-stacking* pada cincin kroman guna memperkuat stabilitas area hidrofobik kantong pengikatan [19]. Sebaliknya senyawa (3), (4), dan (5) menunjukkan profil interaksi yang didominasi gaya Van der Waals serta hidrofobik akibat keterbatasan gugus hidroksil dibandingkan akarbosa. Kontribusi kumulatif interaksi Van der Waals dengan residu katalitik Asp443 dan Asp542 secara efektif menjaga stabilitas kompleks protein-ligan meski dengan jumlah ikatan hidrogen minimal yang membuktikan bahwa interaksi hidrofobik dapat mengoptimalkan efektivitas inhibitor saat ikatan hidrogen kurang dominan [20,21]. Peran gugus amida serta heteroatom dalam memediasi ikatan hidrogen dengan residu Arg dan Thr turut memperkuat stabilitas struktural kompleks tersebut melalui penguatan jaringan interaksi antarmolekul [15,22].

Analisis menunjukkan perbedaan mekanisme pengikatan mendasar antara akarbosa yang mengandalkan ikatan hidrogen dengan alkaloid uji yang lebih menonjolkan interaksi hidrofobik serta aromatik. Profil interaksi hibrida tersebut menghasilkan potensi inhibisi lebih unggul dibandingkan akarbosa melalui penguatan stabilitas kompleks ligan-protein [23]. Namun demikian, efektivitas kandidat tidak hanya ditentukan oleh afinitas pengikatan sehingga evaluasi parameter ADMET menjadi tahapan krusial guna menjamin kelayakan pengembangan lebih lanjut.

Prediksi ADMET

Hasil analisis profil ADME pada Tabel 3. menunjukkan bahwa rendahnya permeabilitas Caco-2 pada seluruh senyawa uji mendukung aksi lokal di usus serupa dengan akarbosa yang memiliki absorpsi minimal <2%. Karakteristik non-sistemik ini diperkuat oleh tingginya ikatan protein plasma di atas 95% pada senyawa (1) yang mampu menekan risiko toksisitas [24,25]. Penghambatan enzim CYP3A4 (+++) oleh senyawa (1) mengindikasikan risiko interaksi obat secara klinis karena peran vital enzim tersebut dalam metabolisme obat [26]. Prioritas keamanan mutagenisitas menjadi dasar eliminasi senyawa (2), (3), (4), dan (5) karena risiko kerusakan DNA bersifat ireversibel sehingga parameter AMES menjadi penentu mutlak dalam seleksi kandidat obat [27]. Status senyawa (1) sebagai kandidat utama didasarkan pada absennya sifat mutagenisitas tersebut meskipun profil hepatotoksitas serta potensi hambatan hERG tetap memerlukan mitigasi struktural guna meminimalisir risiko kegagalan klinis pada tahap lanjut.

5. KESIMPULAN

Studi *in silico* ini mengonfirmasi potensi senyawa alkaloid akar *A. indica* sebagai inhibitor α -glukosidase. Hasil docking menunjukkan bahwa senyawa (1) memiliki ΔG sebesar -9,47 kkal/mol yang melampaui akarbosa melalui penguatan interaksi hidrofobik pada situs aktif enzim. Hasil tersebut didukung oleh karakteristik absorpsi lokal di lumen usus yang meminimalisir distribusi sistemik serupa dengan mekanisme aksi akarbosa. Senyawa (1) turut menunjukkan absennya risiko mutagenisitas sehingga memenuhi kriteria keamanan genetik yang tidak dimiliki oleh kandidat potensial lainnya. Penelitian ini menetapkan senyawa (1) sebagai kandidat antidiabetes dengan catatan bahwa optimasi struktural di masa depan diperlukan guna memitigasi risiko hepatotoksitas serta hambatan hERG agar dapat berlanjut ke tahap pengembangan klinis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Kepada Masyarakat (LPPM) Universitas Negeri Gorontalo yang telah mendanai penelitian ini melalui skema Riset Akselerasi Publikasi Nasional (RAPN) Tahun Anggaran 2025, Bidang Fokus Kesehatan dan Obat. Penelitian ini juga didukung oleh fasilitas riset, dan dukungan ilmiah serta teknis dari Laboratorium Karakterisasi Botani di Badan Riset dan Inovasi Nasional.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Kalinovskii AP, Sintsova O V., Gladkikh IN, Leychenko E V. Natural Inhibitors of Mammalian α -Amylases as Promising Drugs for the Treatment of Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci* 2023;24. <https://doi.org/10.3390/ijms242216514>.
- [2] Dhameja M, Gupta P. Synthetic heterocyclic candidates as promising α -glucosidase inhibitors: An overview. *Eur J Med Chem* 2019;176:343–77.
- [3] Samajdar SS, Joshi SR, Sarkar S, Tripathi SK, Sahoo S, Chatterjee N, Pal J, Gokalani RA. Effectiveness and safety of insulin glargine U-300 as compared to insulin glargine U-100 in oral antidiabetic (OAD) failure

- cases—record-based observational study. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2024;44:754–9. <https://doi.org/10.1007/s13410-024-01317-5>.
- [4] Rasouli H, Yarani R, Pociot F, Popović-Djordjević J. Anti-diabetic potential of plant alkaloids: Revisiting current findings and future perspectives. *Pharmacol Res* 2020;155:104723.
- [5] Zhang J, Li H, Zhang Y, Huang J, Ren L, Zhang C, Zou Q, Zhang Y. Computational toxicology in drug discovery: applications of artificial intelligence in ADMET and toxicity prediction. *Brief Bioinform* 2025;26. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf533>.
- [6] Wu P, Lin S, Cao G, Wu J, Jin H, Wang C, Wong MH, Yang Z, Cai Z. Absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity of microplastics in the human body and health implications. *J Hazard Mater* 2022;437:129361. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.129361>.
- [7] Zahidin NS, Saidin S, Zulkifli RM, Muhamad II, Ya'akob H, Nur H. A review of *Acalypha indica* L. (Euphorbiaceae) as traditional medicinal plant and its therapeutic potential. *J Ethnopharmacol* 2017;207:146–73. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.06.019>.
- [8] Hayati EK, Aulanni'am, Sabarudin A, Rafi M, Karomah AH. LCHRMS-based metabolomics on *Acalypha indica* with different altitude and antioxidant activity. *South African Journal of Botany* 2024;172:710–9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sajb.2024.07.064>.
- [9] Hakim RW, Fadilah F, Tarigan TJE, Jusman SWA, Purwaningsih EH. Molecular Study of *Acalypha indica* to Leptin, Alpha Glucosidase, and its Antihyperglycemic Effect on Alpha Glucosidase. *Pharmacognosy Journal* 2021;13:1639–47. <https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.211>.
- [10] Sahukari R, Punabaka J, Bhasha S, Ganjikutna VS, Ramudu SK, Kesireddy SR, Ye W, Korivi M. Phytochemical profile, free radical scavenging and anti-inflammatory properties of *Acalypha Indica* root extract: Evidence from in vitro and in vivo studies. *Molecules* 2021;26. <https://doi.org/10.3390/molecules26206251>.
- [11] Fajarini SR, Amin S, Ansyirohanisa, Beni Maulana Habib, Muhammad Rahmat Darmawan. From Laboratory to Algorithm: The Role of Computational Methods in New Drug Design Discovery in the Digital Era. *JURNAL FARMASIMED (JFM)* 2025;8:1–10. <https://doi.org/10.35451/8f4xh746>.
- [12] Vittorio S, Lunghini F, Morerio P, Gadioli D, Orlandini S, Silva P, Martinovic J, Pedretti A, Bonanni D, Del Bue A. Addressing docking pose selection with structure-based deep learning: recent advances, challenges and opportunities. *Comput Struct Biotechnol J* 2024;23:2141–51.
- [13] Elferink H, Bruekers JJJ, Veeneman GH, Boltje TJ. A comprehensive overview of substrate specificity of glycoside hydrolases and transporters in the small intestine. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2020;77:4799–826. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03564-1>.
- [14] Azzahrah QA, Novelina L, Rosviena NAF, Saabirah GP, Adilla AR, Saeli PM, Uswatunhasanah P, Auli WN, Saputro AH. Molecular Docking of Flavonoid Compounds and Some of Their Derivatives in *Gandaria* (*Bouea macrophylla* Griff) as Antidiabetic on Glucoamulase Maltase Enzyme. *Pharmacy Reports* 2025;4:75. <https://doi.org/10.51511/pr.75>.
- [15] Madushanka A, Moura RT, Verma N, Kraka E. Quantum Mechanical Assessment of Protein–Ligand Hydrogen Bond Strength Patterns: Insights from Semiempirical Tight-Binding and Local Vibrational Mode Theory. *Int J Mol Sci* 2023;24:6311. <https://doi.org/10.3390/ijms24076311>.
- [16] Kashtoh H, Baek K-H. Recent Updates on Phytoconstituent Alpha-Glucosidase Inhibitors: An Approach towards the Treatment of Type Two Diabetes. *Plants* 2022;11:2722. <https://doi.org/10.3390/plants11202722>.
- [17] Kamel EM, Alkhayl FFA, Alqhtani HA, Bin-Jumah M, Rudayni HA, Lamsabhi AM. Dissecting molecular mechanisms underlying the inhibition of β -glucuronidase by alkaloids from *Hibiscus trionum*: Integrating in vitro and in silico perspectives. *Comput Biol Med* 2024;180:108969. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2024.108969>.
- [18] Iqbal MJ, Senra MVX, Villegas C, Burgos V, Paz C. Integrated computational and experimental evaluation of grossamide as a natural product scaffold for dual carbohydrase inhibition in diabetes. *J Comput Aided Mol Des* 2025;39:122. <https://doi.org/10.1007/s10822-025-00704-2>.
- [19] Rossafi B, Abchir O, Guerguer F, Abass KS, Yamari I, El Kouali M, Samadi A, Chtita S. Structure-Based Virtual Screening and In Silico Evaluation of Marine Algae Metabolites as Potential α -Glucosidase Inhibitors for Antidiabetic Drug Discovery. *Pharmaceuticals* 2026;19:98. <https://doi.org/10.3390/ph19010098>.
- [20] Bitencourt-Ferreira G, de Azevedo Junior WF. Electrostatic Potential Energy in Protein-Drug Complexes. *Curr Med Chem* 2021;28:4954–71. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210201150842>.
- [21] Patil R, Das S, Stanley A, Yadav L, Sudhakar A, Varma AK. Optimized Hydrophobic Interactions and Hydrogen Bonding at the Target-Ligand Interface Leads the Pathways of Drug-Designing. *PLoS One* 2010;5:e12029. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012029>.
- [22] Singh J, Jindal N, Kumar V, Singh K. Role of green chemistry in synthesis and modification of graphene oxide and its application: A review study. *Chemical Physics Impact* 2023;6:100185.

- <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.chphi.2023.100185>.
- [23] Iqbal MJ, Malik I, Bernal G, Salas-Burgos AM, Salazar LA. Computational-experimental integration identifies potent carbohydrate-hydrolyzing enzyme inhibitors from *Nardostachys jatamansi*: molecular docking, dynamics and pharmacokinetic predictions. *Front Pharmacol* 2026;16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1713452>.
- [24] Zheng X, Zhang Z, Xie J. The effect of acarbose on the gut microbiota: an evidence-based review. *Frontiers in Medical Science Research* 2021;3. <https://doi.org/10.25236/FMSR.2021.030302>.
- [25] Stielow M, Witczyńska A, Kubryń N, Fijałkowski Ł, Nowaczyk J, Nowaczyk A. The Bioavailability of Drugs—The Current State of Knowledge. *Molecules* 2023;28:8038. <https://doi.org/10.3390/molecules28248038>.
- [26] Bhagwat SK, Patil S V., Vidal-Limon A, Jimenez-Halla JOC, Ghotekar BK, Bobade VD, Pérez-Landa ID, Delgado-Alvarado E, Hernández-Rosas F, Pawar TJ. Design and Evaluation of Indole-Based Schiff Bases as α -Glucosidase Inhibitors: CNN-Enhanced Docking, MD Simulations, ADMET Profiling, and SAR Analysis. *Molecules* 2025;30:3651. <https://doi.org/10.3390/molecules30173651>.
- [27] Parsons BL, Beal MA, Dearfield KL, Douglas GR, Gi M, Gollapudi BB, Heflich RH, Horibata K, Kenyon M, Long AS, Lovell DP, Lynch AM, Myers MB, Pfuhler S, Vespa A, Zeller A, Johnson GE, White PA. Severity of effect considerations regarding the use of mutation as a toxicological endpoint for risk assessment: A report from the 8th International Workshop on Genotoxicity Testing. *Environ Mol Mutagen* 2024. <https://doi.org/10.1002/em.22599>.