

Potensi Moracin N sebagai Agen Antiobesitas melalui Modulasi Metabolisme Hormon Steroid: Studi *Network Pharmacology* dan *Docking*

Moracin N as a Potential Anti-Obesity Agent via Modulation of Steroid Hormone Metabolism: A Network Pharmacology and Docking Study

Wimzy Rizqy Prabhata^{1*}, Galuh Yogi Pratama², Shilvia Anggun Tiara Kaldella³

^{1,2,3}Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia.
Email: winzyrp@lecturer.undip.ac.id

Abstrak

Latar belakang: Obesitas merupakan masalah kesehatan global dengan peningkatan prevalensi yang signifikan, namun pilihan terapi farmakologis masih terbatas dan memiliki berbagai efek samping. Senyawa bioaktif dari *Morus alba* telah banyak diteliti, tetapi potensi Moracin N sebagai agen antiobesitas masih belum banyak dieksplorasi, sehingga terdapat kesenjangan pengetahuan terkait mekanisme molekuler dan target protein dari senyawa ini sebagai agen antiobesitas. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi Moracin N sebagai agen antiobesitas menggunakan pendekatan *network pharmacology* dan *molecular docking*. **Metode:** Target Moracin N diprediksi melalui basis data SwissTargetPrediction, TargetNet, dan Super-PRED, sedangkan target obesitas diperoleh dari OMIM dan GeneCards. Analisis *network pharmacology* dilakukan menggunakan STRING dan Cytoscape, diikuti analisis *enrichment* (*gene ontology* proses biologi dan KEGG). Studi *docking* dilakukan pada HSD17B13, HPGD, dan STS menggunakan PLANTS serta divisualisasikan dengan PyMOL. **Hasil:** Analisis *network pharmacology* menunjukkan 62 target (4,8%) yang beririsan antara Moracin N dan obesitas, dengan keterlibatan utama pada jalur biosintesis hormon steroid, metabolisme hormon steroid, dan regulasi inflamasi. Protein kunci seperti CYP19A1, CYP17A1, CYP11B2, sitokin proinflamasi (IL1B, TNF, IL6), dan enzim metabolisme seperti HSD17B13, STS, dan HPGD menempati posisi sentral dalam jaringan PPI. Konfirmasi *reverse docking* menunjukkan Moracin N memiliki afinitas kuat terutama terhadap STS, serta pola interaksi dengan residu asam amino yang menyerupai ligan referensi pada HSD17B13, HPGD, dan STS. **Kesimpulan:** Secara keseluruhan, Moracin N berpotensi sebagai agen antiobesitas melalui mekanisme multi-target terutama mencakup regulasi metabolisme hormon steroid. Namun, temuan ini masih bersifat prediktif sehingga memerlukan validasi lebih lanjut melalui studi eksperimental.

Kata kunci: Moracin N; Obesitas; *Network Pharmacology*; *Molecular Docking*; Metabolisme Hormon Steroid

Abstract

Background: Obesity is a global health problem with a rapidly increasing prevalence, while available pharmacological therapies remain limited and are often associated with adverse effects. Although bioactive compounds from *Morus alba* have been widely investigated, the anti-obesity potential of Moracin N remains largely unexplored, creating a knowledge gap regarding its molecular mechanisms and protein targets. **Objectives:** This study aimed to evaluate the anti-obesity potential of Moracin N using network pharmacology and molecular docking approaches. **Methods:** Potential targets of Moracin N were predicted using SwissTargetPrediction, TargetNet, and Super-PRED, while obesity-related targets were obtained from OMIM and GeneCards. Network analysis was performed using STRING and Cytoscape, followed by enrichment analysis (*gene ontology* biological process and KEGG). Docking studies were conducted on HSD17B13, HPGD, and STS using PLANTS and visualized with PyMOL. **Results:** The analysis identified 62 overlapping targets (4.8%), mainly involved in steroid hormone biosynthesis, metabolism, and inflammatory regulation. Key proteins, including CYP19A1, CYP17A1, CYP11B2, pro-inflammatory cytokines (IL1B, TNF, IL6), and metabolic enzymes (HSD17B13, STS, HPGD), occupied central positions in the protein-protein interaction network. Docking results demonstrated strong binding affinity of Moracin N, particularly toward STS, with amino acid residue interaction patterns comparable to those in reference ligands. **Conclusion:** Overall, Moracin N shows potential as a multi-target anti-obesity agent, primarily through modulation of steroid hormone metabolism. However, these findings remain predictive and require further experimental validation.

Keywords: Moracin N; Obesity; *Network Pharmacology*; *Molecular Docking*; Steroid Hormone Metabolism

Corresponding author: Wimzy Rizqy Prabhata, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

E-mail : Wimzyrp@lecturer.undip.ac.id

Doi : 10.35451/gnmer592

Received : March 30, 2026, Accepted: April 27, 2026, Published: April 30, 2026

Copyright: © 2026 the Wimzy Rizqy Prabhata(s). Creative Commons License This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

1. PENDAHULUAN

Obesitas adalah masalah kesehatan global yang terus menjadi tantangan utama dalam bidang kesehatan. Kondisi ini ditandai dengan penumpukan lemak tubuh yang berlebihan, yang menyebabkan gangguan metabolisme dan berkontribusi pada peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Secara klinis, obesitas yang ditandai dengan tingginya Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan faktor risiko utama untuk berbagai penyakit menular, termasuk penyakit kardiovaskular [1]. Diperkirakan lebih dari 1 miliar orang di dunia mengalami obesitas, dan setidaknya ada 1,9 juta kasus kematian akibat penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh kelebihan berat badan ($IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$) [2]. Di Indonesia, prevalensi obesitas juga meningkat secara signifikan, dengan hampir dua kali lipat peningkatan prevalensi dari tahun 2007 hingga 2023 [3]. Situasi ini diperburuk oleh fakta bahwa obesitas memiliki hubungan erat dengan munculnya penyakit lain seperti diabetes, di mana sekitar 32,9% penderita diabetes di Indonesia juga mengalami obesitas [4]. Selain itu, peningkatan indeks massa tubuh yang signifikan juga terkait dengan terjadinya sindrom metabolik dan penyakit kardiovaskular [5].

Meskipun angka obesitas terus meningkat, pilihan terapi farmakologis yang tersedia masih cukup terbatas dan menghadapi berbagai tantangan. Beberapa obat antiobesitas yang tersedia secara klinis diketahui memiliki efek samping seperti masalah gastrointestinal, keterbatasan akses, serta biaya pengobatan yang relatif tinggi [6,7], sehingga membatasi penggunaannya secara luas dalam praktik klinis. Situasi ini mendorong pengembangan alternatif terapi yang aman, efektif, dan terjangkau, salah satunya melalui penggunaan bahan alami. Tanaman herbal seperti *Morus alba* (murbei putih) menarik perhatian karena efektivitasnya dalam menurunkan berat badan. Studi preklinis menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Morus alba* selama 90 hari dapat menurunkan berat badan, memperbaiki parameter metabolik, serta memodulasi jalur gen yang terkait dengan obesitas dan diabetes. Efektivitas ini disebabkan oleh kandungan 1-deoxynojirimycin dalam *Morus alba* [8,9]. Selain itu, Morusin, yang merupakan senyawa turunan flavonoid dari *Morus alba*, juga diketahui secara preklinis mampu memberikan efek antiobesitas pada model tikus dengan diet tinggi lemak melalui aktivasi jalur AMPK, meningkatkan oksidasi asam lemak, menekan proses adipogenesis, serta memperbaiki berat badan dan profil lemak secara signifikan [10].

Meskipun berbagai senyawa bioaktif dari *Morus alba*, seperti 1-deoxynojirimycin (DNJ) dan Morusin, telah banyak diteliti dan menunjukkan aktivitas antiobesitas melalui berbagai mekanisme molekuler, masih terdapat kesenjangan pengetahuan terkait potensi senyawa lain dalam tanaman ini. Salah satu senyawa yang relatif kurang dieksplorasi adalah Moracin N, sebuah senyawa fenolik stilbenoid yang juga banyak ditemukan pada bagian daun *Morus alba* (gambar 1a). Meskipun Moracin N telah terbukti memiliki aktivitas antioksidan [11], studi yang secara khusus mengevaluasi potensi Moracin N sebagai agen antiobesitas masih sangat terbatas. Oleh karena itu, diperlukan kajian *network pharmacology* dan *molecular docking* untuk mengetahui potensi dan mekanisme kerja Moracin N sebagai agen antiobesitas. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat menginisiasi pemanfaatan Moracin N sebagai senyawa penuntun yang nantinya dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai agen antiobesitas.

2. METODE

Bahan

Penelitian ini memanfaatkan data sekunder yang diambil dari berbagai basis data bioinformatika dan kimia komputasi. Struktur dua dimensi (2D) dari senyawa Moracin N diperoleh melalui PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Prediksi target protein potensial dari Moracin N dilakukan menggunakan Swisstarget (<http://www.swisstargetprediction.ch/>), Targetnet (<http://targetnet.scbdd.com/>) (Yao et al, 2016), dan Super-PRED (<https://prediction.charite.de/>). Target yang berhubungan dengan obesitas dikumpulkan dari OMIM (<https://www.omim.org/>) dan GeneCards (<https://genecards.org>). Struktur protein HSD17B13 (PDB ID: 8G89), HPGD (PDB ID: 2GDZ), dan STS (PDB ID: 2WD3) serta ligan referensi di dalamnya diperoleh dari Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>).

Alat

Analisis *Network pharmacology* dilakukan menggunakan Venny (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>), STRING (<https://string-db.org/>), dan Cytoscape versi 3.10.4 dengan plugin ClusterOne dan CyttoHubba. Analisis

enrichment dilakukan menggunakan ShinyGO (<https://bioinformatics.sdstate.edu/go/>). *Docking* dilakukan dengan PLANTS dan visualisasi interaksi menggunakan PyMOL. Pengolahan data menggunakan Microsoft Excel. Perangkat keras yang digunakan adalah Laptop ASUS Zephyrus G16 GU605CM dengan prosesor Intel® Core™ Ultra 9 285H (2,90 GHz), GPU NVIDIA® GeForce RTX™ 5060 8 GB, dan RAM 32 GB.

Prosedur

Identifikasi Target Potensial dari Moracin N dan Target terkait Obesitas

Pencarian potensi target dari Moracin N dilakukan dengan memanfaatkan database Swisstarget, Targetnet [12], dan Super-PRED. Sebanyak 100 target teratas berdasarkan probabilitas dari setiap database diambil, digabungkan, dan dihilangkan dari duplikasi sebelum disimpan dalam format EXCEL. Sementara itu, target potensial yang berhubungan dengan obesitas diperoleh dari OMIM dan GeneCards dengan menggunakan kata kunci "Obesity". Seluruh target yang teridentifikasi dikumpulkan, kemudian dilakukan penghapusan duplikasi dan disimpan dalam format EXCEL.

Konstruksi Network Pharmacology

Hasil pencarian target protein dari Moracin N dan target obesitas dianalisis melalui irisan protein target menggunakan *platform* Venny. Selanjutnya, dilakukan pencarian interaksi protein-protein (PPI) antara target Moracin N dan protein yang berhubungan dengan obesitas. Jaringan interaksi protein dibangun menggunakan basis data STRING dengan ambang batas *confidence score* >0,700. Jaringan PPI kemudian divisualisasikan dan dianalisis menggunakan Cytoscape. Analisis topologi dilakukan berdasarkan tiga parameter utama: *betweenness centrality*, *closeness centrality*, dan *degree*. Identifikasi klaster dan gen kunci dilakukan menggunakan plugin ClusterONE dan CytoHubba. Analisis klaster dengan ClusterONE menggunakan parameter ukuran minimum 10; densitas minimum 0,5; serta metode *seeding* pada setiap node. Klaster terbaik dipilih berdasarkan nilai densitas, skor kualitas, dan *p-value*. Sementara itu, analisis gen kunci dilakukan dengan metode *Maximal Clique Centrality* (MCC) pada CytoHubba dengan memilih 10 target teratas.

Analisis Gene Ontology dan Enrichment

Gen dari klaster terpilih kemudian dianalisis untuk *enrichment* menggunakan ShinyGO. Anotasi gen dilakukan berdasarkan basis data *gene ontology* dengan penekanan pada kategori *biological process* (BP). Signifikansi statistik ditentukan melalui uji hipergeometrik dan disesuaikan dengan *false discovery rate* (FDR), dengan batas signifikansi $FDR < 0,05$. Hasil analisis divisualisasikan secara grafis untuk memudahkan interpretasi fungsi biologis yang dominan. Selain itu, jalur pensinyalan yang berhubungan dengan obesitas diidentifikasi menggunakan basis data KEGG. Visualisasi juga dilakukan dengan Cytoscape, dengan mengintegrasikan jaringan target Moracin N dan jaringan target obesitas dengan informasi *gene ontology biological process*, menggunakan filtrasi *Enrichment FDR* dari 2.02×10^{-28} hingga 3.44×10^{-15} .

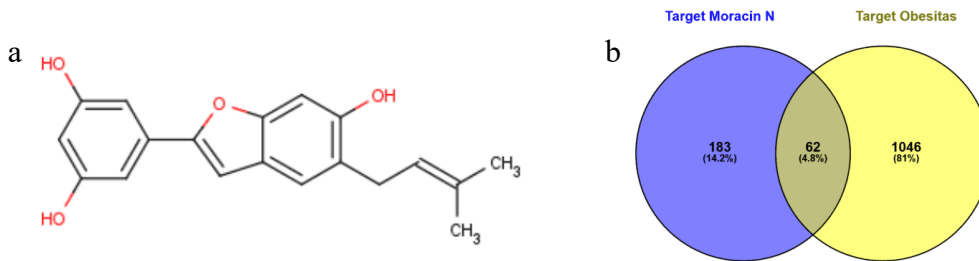
Protokol Docking

Struktur tiga dimensi (3D) yang diunduh dari basis data PubChem diprotonasi pada pH 7,4, diikuti dengan pembuatan 10 konformer senyawa. Tiga enzim target, yaitu HSD17B13 (Kode PDB: 8G89) [13], HPGD 15 (Kode PDB: 2GDZ) [14], dan STS (Kode PDB: 2WD3) [15], diunduh dari Protein Data Bank (PDB). Enzim kemudian dipreparasi dengan menghilangkan molekul air dan heteroatom yang berpotensi mengganggu proses *docking*. Simulasi *docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak PLANTS yang menerapkan fungsi penilaian berbasis pendekatan CHEMPLP [16]. Parameter *docking* diatur sesuai dengan pedoman pada manual pengguna PLANTS, termasuk penentuan ruang pencarian di sekitar sisi aktif protein dengan jarak 5 Å dari koordinat ligan [16]. Sebelum *docking* senyawa Moracin N, validasi dilakukan melalui prosedur *redocking* menggunakan ligan asli dari enzim target yang telah dibuat dalam 10 konformer. Akurasi pose hasil *docking* dievaluasi menggunakan nilai *root mean square deviation* (RMSD) dari konformasi dengan nilai *docking* terbaik dibandingkan dengan *binding pose* dari ligan referensi pada masing-masing struktur kristal. Nilai $RMSD < 2 \text{ \AA}$ dianggap menunjukkan hasil simulasi yang valid dan dapat dipercaya [17–19]. Untuk mengetahui potensi senyawa Moracin N, dilakukan prosedur *reverse docking* di mana senyawa Moracin N yang telah dipreparasi ke dalam sepuluh konformer di-*docking*kan ke enzim HSD17B13, HPGD 15, dan STS. Setiap proses *docking* dilakukan pengulangan, dan nilai *docking* yang

diperoleh dari *binding pose* terbaik dicatat untuk setiap pengulangan. Analisis interaksi antara ligan dan protein target dilakukan menggunakan perangkat lunak PyMOL. Interaksi penting, termasuk ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, diidentifikasi untuk menjelaskan mekanisme pengikatan ligan.

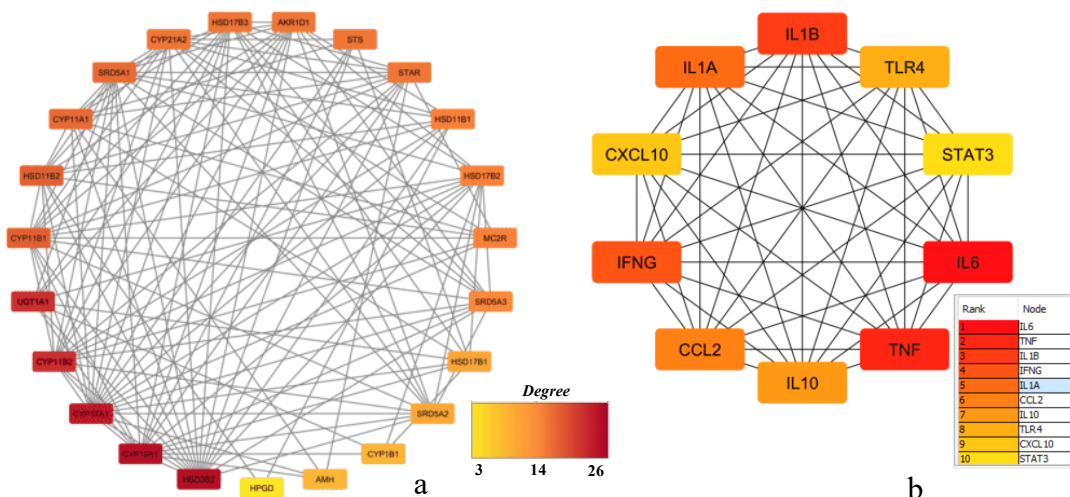
3. HASIL

Hasil Uji *Network Pharmacology*



Gambar. 1. Senyawa Moracin N yang banyak ditemukan pada daun *Morus alba*: (a) Struktur senyawa Moracin N; (b) *Venn diagram* distribusi dan irisan antara target senyawa Moracin N dan target terkait obesitas.

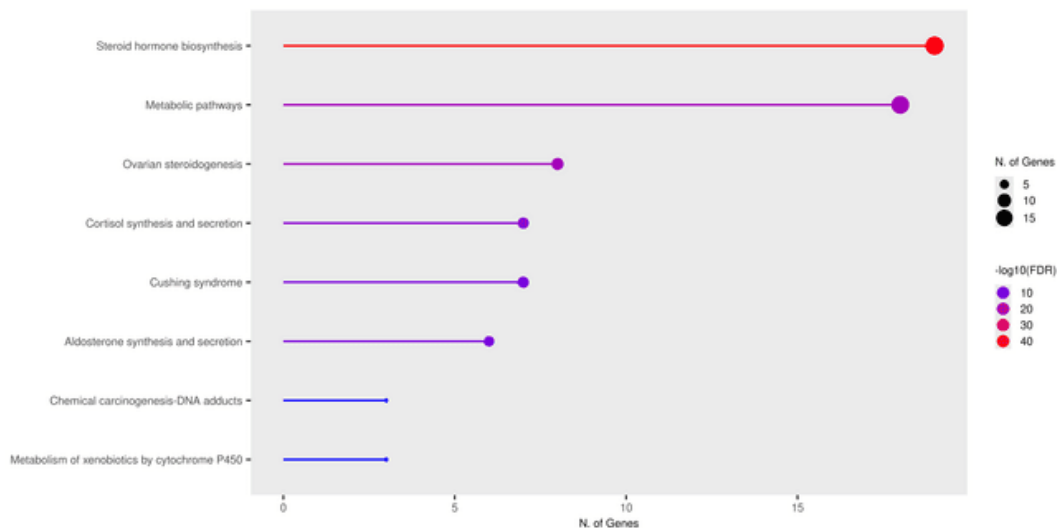
Analisis Venn diagram menunjukkan hubungan antara target senyawa Moracin N dan target yang berasosiasi dengan obesitas. Setidaknya terdapat 62 target (4,8%) yang merupakan irisan antara keduanya, menunjukkan adanya potensi hubungan protein-protein yang menjadi target senyawa Moracin N terhadap mekanisme molekuler yang terlibat dalam obesitas (gambar 1b). Hasil analisis pencarian kluster dengan menggunakan ClusterOne menunjukkan setidaknya terdapat 67 kluster yang terbentuk, dan kluster dengan nilai *p-value* 1.662×10^{-5} (kluster urutan ke-4) adalah kluster yang dipilih untuk dilakukan analisis *enrichment*. Pemilihan kluster ini selain mempertimbangkan nilai *p-value* juga mempertimbangkan sentralitas dari posisi kluster, di mana kluster 4 berada di posisi paling sentral di antara kluster-kluster lain. Visualisasi kluster terpilih menunjukkan hubungan dari protein-protein yang sebagian besar terlibat dalam jalur metabolisme steroid, biosintesis hormon, serta regulasi metabolik yang berkaitan dengan obesitas. Interaksi antar protein dalam kluster ini terlihat sangat kompleks, yang mengindikasikan adanya hubungan fungsional yang kuat di antara anggota kluster. Beberapa protein kunci seperti CYP19A1, CYP17A1, HSD3B2, dan CYP11B2 menunjukkan tingkat konektivitas (*degree*) yang tinggi, mengindikasikan peran sentral dalam jaringan (gambar 2a). Protein dengan nilai *degree* tinggi dapat diprioritaskan sebagai target potensial dalam studi lanjutan, seperti analisis *molecular docking* atau validasi eksperimental.



Gambar. 2. Hasil analisis *Network pharmacology*: (a) Visualisasi kluster protein dengan ClusterONE; (b) Visualisasi jaringan protein dengan CytoHubba. Gradasi warna label dari kuning ke merah merepresentasikan kenaikan nilai *degree* (pada ClusterONE) dan kenaikan ranking (berdasarkan MCC).

Visualisasi analisis menggunakan CytoHubba dengan metode MCC menunjukkan sebagian besar protein yang memiliki peringkat tertinggi pada daftar MCC merupakan sitokin pro-inflamasi dan merupakan protein yang

berperan dalam regulasi inflamasi dan respons imun seperti IL1B, TNF, IL6, IL1A, IFNG, CCL2, IL10, CXCL10, dan STAT3 (gambar 2b). Protein dengan peringkat MCC tertinggi memiliki potensi yang tinggi juga untuk menjadi regulator utama terkait penyakit yang berhubungan dengan obesitas. Hasil ini juga mengindikasikan bahwa terdapat keterlibatan jalur inflamasi sebagai mekanisme utama dalam progresivitas penyakit yang berhubungan dengan obesitas. Analisis *enrichment* berdasarkan *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG) *pathway* mengkonfirmasi bahwa gen-gen yang terdapat dalam jaringan mayoritas terlibat dalam jalur biosintesis, metabolisme, serta regulasi dari hormon seperti hormon steroid, kortisol, dan aldosterone (gambar 3). Hasil ini mendemonstrasikan bahwa Moracin N berpotensi memodulasi obesitas melalui pengaruhnya terhadap metabolisme hormon steroid, fungsi endokrin, serta proses metabolisme seluler.



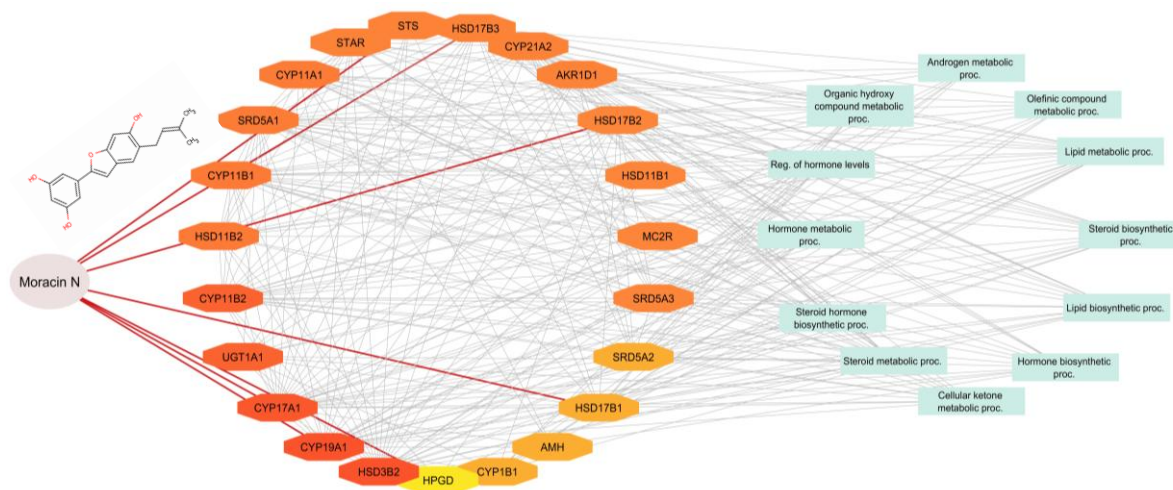
Gambar. 3. Hasil analisis *enrichment* KEGG pada gen target Moracin N yang terkait Obesitas.

Integrasi Interaksi potensial antara senyawa Moracin N dan protein-protein yang berhubungan dengan obesitas, serta keterkaitannya dengan *Gene Ontology* (GO) dalam kategori proses biologis, divisualisasikan pada gambar 4. *Node* pusat menggambarkan Moracin N yang terhubung langsung dengan sejumlah protein target (ditandai dengan warna garis merah), seperti enzim keluarga sitokrom P450 (CYP), hidroksi-steroid dehidrogenase (HSD), Steroid Sulfatase (STS), hidroksi-prostaglandin dehidrogenase (HPGD), serta protein lain yang berperan dalam metabolisme steroid dan regulasi hormon. Koneksi berwarna merah menunjukkan interaksi langsung antara Moracin N dan protein target yang terkait dengan obesitas. Secara fungsional, sebagian besar target Moracin N yang terkait langsung dengan obesitas teridentifikasi berperan dalam jalur metabolisme hormon steroid, termasuk biosintesis, metabolisme, dan regulasi kadar hormon. Hal ini diperkuat oleh keterhubungan *node* protein dengan proses biologis di sisi kanan jaringan (warna hijau kebiruan), seperti proses metabolisme steroid, proses biosintesis hormon, dan proses metabolisme lemak. Dengan demikian, visualisasi jaringan protein ini menunjukkan bahwa Moracin N berpotensi mempengaruhi obesitas melalui pendekatan multi-target. Khususnya dengan mengintervensi jalur metabolisme hormon dan lemak. Beberapa target seperti hidroksi-steroid dehidrogenase (HSD), hidroksi-prostaglandin dehidrogenase (HPGD), dan Steroid Sulfatase (STS) dipilih sebagai target dalam kajian *in silico* dikarenakan availabilitas struktur kristal yang dimiliki oleh ketiga target tersebut. Sedangkan target enzim keluarga sitokrom P450 (CYP) tidak digunakan sebagai target untuk kajian *molecular docking* dikarenakan senyawa Moracin N yang lebih berperan sebagai substrat enzim dibandingkan sebagai inhibitor yang akan mempengaruhi regulasi obesitas melalui jalur ini.

Hasil Kajian *in silico docking*

Reverse Docking dilakukan untuk menilai potensi Moracin N terhadap 3 target enzim yang merepresentasikan hasil kajian *network pharmacology*: HSD17B13 (8G89), HPGD 15 (2GDZ), dan STS (2WD3). Validasi target dilakukan melalui prosedur *redocking* dan mendapatkan nilai RMSD < 2⁰A untuk setiap target yang mengindikasikan keberterimaan hasil *docking* berdasarkan konsensus menurut beberapa literatur [17,18]. Tabel 1 menunjukkan perbandingan hasil kajian *docking* antara Moracin N dan ligan referensi terhadap tiga target enzim

HSD17B13, HPGD, dan STS. Skor *docking* yang lebih negatif mencerminkan afinitas ikatan yang lebih kuat. Dari kajian *docking* ini, Moracin N memiliki afinitas ikatan yang lebih kuat ($-85,08 \pm 0,010$) dibandingkan dengan ligan referensi MS4 ($-81,85 \pm 0,314$) pada struktur kristal STS. Selain itu, terdapat kesamaan pola interaksi antara Moracin N dengan ligan referensi MS4 dimana Moracin N dapat mengikat residu asam amino Thr 198 dan Thr 199 melalui ikatan hidrogen, serta residu Ile 91 dan Val 121 melalui interaksi *van der Waals*. Walaupun Moracin N memiliki potensi afinitas yang lebih rendah dibandingkan ligan referensi di masing-masing target HSD17B13 dan HPGD, namun Moracin N menunjukkan pola interaksi yang menyerupai dengan ligan referensi dimana Moracin N dapat berikatan dengan residu asam amino Tyr 185, Phe 226, Val 221, dan Ile 179 pada target HSD17B13; dan Trp 37, Cys 63, Asp 64, dan Val 94 pada target HPGD. Interaksi antara Moracin N dan Ligan referensi dengan masing-masing target dapat dilihat pada gambar 5.



Gambar. 4. Jaringan interaksi Moracin N dengan protein target obesitas dan keterkaitannya dengan proses biologis yang terlibat didalamnya. Garis merah menunjukkan hubungan langsung antara Moracin N dengan target obesitas.

Tabel 1. Hasil Kajian *in silico docking* dan interaksi residu antara Moracin N dan ligan referensi pada tiga target enzim : HSD17B13 (8G89), HPGD 15 (2GDZ), dan STS (2WD3). *Docking* dilakukan sebanyak 3 kali dan diambil nilai rata-rata \pm standar deviasi.

Target	Skor <i>Docking</i> (CHEMPLP Score)		Interaksi Asam Amino	
	Ligan ref	Moracin N	Ligan ref	Moracin N
17- β -hydroxy-steroid-dehydrogenase 13 (HSD17B13)	$-108,44 \pm 0,112$ (Ligan ref: YXW)	$-89,30 \pm 0,022$	Thr 226 (polar); Phe 220, Val 221, Ile 179 (non polar)	Tyr 185, Thr 226 (polar); Phe 220, Val 221, Ile 179 (non polar)
15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase (HPGD 15)	$-164.03 \pm 5,261$ (Ligan ref: NAD)	$-99,83 \pm 0,033$	Gly 12, Gln 15, Gly 16, Asp 36, Trp 37, Asp 64, Asn 91, Thr 188, Tyr 151 (polar); Ile 17, Val 65, Val 94, Lys 155, Val 186, Ala 189, Ile 190 (non polar)	Trp 37, Cys 63, Asp 64 (polar); Val 65, Val 94, Ile 17, Ile 190 (non polar)
Steroid Sulfatase (STS)	$-81.85 \pm 0,314$ (Ligan ref: MS4)	$-85,08 \pm 0,010$	Asn 62, His 94, Thr 198, Thr 199 (polar); Ile 91, Val 121, Phe 130, Val 142 (non polar)	Thr 198, Thr 199 (polar); Ile 91, Val 121, Phe 130, Val 142, Leu 197 (non polar)

insulin. Sebaliknya, penghambatan enzim ini menurunkan berat badan dan peradangan metabolik pada hewan coba [28,29]. Selain itu, enzim hidroksi-prostaglandin dehidrogenase (PGDH) berperan penting dalam mengatur degradasi prostaglandin, di mana penurunan aktivitas enzim ini meningkatkan kadar prostaglandin proinflamasi, memperburuk disfungsi jaringan adiposa dan obesitas [30]. Sementara itu, peningkatan enzim steroid sulfatase (STS) menyebabkan peningkatan ketersediaan androgen dan estrogen lokal di jaringan adiposa, yang berkontribusi pada hipertrofi adiposit dan resistensi insulin [7]. Pentingnya peran ketiga enzim ini dalam metabolisme lemak dan gula, ditambah dengan adanya interaksi protein-protein langsung dengan Moracin N, mengindikasikan pentingnya kajian *in silico reverse docking* dari Moracin N terhadap ketiga target enzim ini.

Kajian *reverse docking* menunjukkan bahwa meskipun Moracin N memiliki potensi ikatan dengan target enzim yang lebih lemah dibandingkan ligan referensi terhadap ketiga enzim kecuali pada STS, terdapat kesamaan pola interaksi antara Moracin N dengan ligan referensi YSX, NAD, dan MS4, di mana Moracin N dapat mengikat residu-residu asam amino yang penting pada struktur kristal HSD17B13, HPGD 15, dan STS. Moracin N dapat berikatan dengan residu asam amino Tyr 185 melalui ikatan hidrogen dan Val 221 melalui ikatan van der Waals. Kedua residu asam amino ini diketahui merupakan asam amino penting yang terdapat di situs katalitik enzim [13]. Interaksi Moracin N dengan enzim HSD17B13 di situs katalitik menandakan potensi besar dari senyawa ini untuk dikembangkan menjadi *inhibitor* kompetitif. Sementara itu, *docking* dengan enzim HPGD dilakukan di situs allosterik enzim yang berikatan dengan kofaktor NAD. Hal ini dilakukan karena ketidakterdediaan informasi struktur enzim yang berkompleks dengan ligan referensi. Hasil *docking* dengan HPGD memberikan nilai ChemPLP yang lebih buruk dibandingkan dengan NAD (ligan referensi), disebabkan karena Moracin N lebih bersifat hidrofobik sedangkan *binding site* allosterik dari enzim HPGD bersifat lebih polar. Meskipun demikian, Moracin N masih dapat mengikat beberapa residu asam amino penting di daerah sisi allosterik seperti Trp 37, Asp 64, dan Val 94 [14]. Hasil terbaik dari *docking* didapatkan terhadap enzim STS, di mana senyawa Moracin N memiliki nilai ChemPLP yang lebih baik dibandingkan dengan MS4 (ligan referensi). Selain itu, Moracin N juga dapat mengikat beberapa residu asam amino penting seperti Thr 199 yang dekat dengan atom Zn (II) di sisi aktif enzim [15]. Sehingga, sama seperti potensinya pada enzim HSD17B13, Moracin N juga dapat dikembangkan menjadi inhibitor kompetitif dari enzim STS karena kapabilitasnya dalam mengikat sisi aktif enzim.

Secara keseluruhan, hasil dari penelitian ini mendukung hipotesis bahwa Moracin N memiliki potensi sebagai agen antiobesitas, terutama melalui jalur metabolisme hormon steroid. Interaksi protein-protein yang diidentifikasi melalui analisis *network pharmacology* dan *molecular docking* menunjukkan bahwa Moracin N dapat berikatan dengan enzim maupun protein yang penting terkait obesitas secara multi-target. Namun demikian, keterbatasan studi *in silico* dalam memprediksikan pengaruh aspek farmakokinetika dan toksisitas senyawa [31], menuntut validasi lebih lanjut melalui uji *in vitro* dan *in vivo*. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengkonfirmasi aktivitas biologis, selektivitas target, serta keamanan Moracin N, sehingga dapat dikembangkan sebagai kandidat terapi berbasis bahan alam untuk pengelolaan obesitas di masa depan.

5. KESIMPULAN

Secara keseluruhan, integrasi analisis *network pharmacology* dan *molecular docking* menunjukkan bahwa Moracin N memiliki potensi sebagai agen antiobesitas melalui mekanisme multi-target. Senyawa ini mampu berinteraksi dengan berbagai protein kunci yang terlibat dalam biosintesis hormon steroid, regulasi metabolisme, serta jalur inflamasi yang berperan penting dalam patogenesis obesitas. Konfirmasi aktivitas secara *in silico* berdasarkan analisis *molecular docking* menunjukkan bahwa Moracin N memiliki potensi yang baik dalam regulasi metabolisme yang ditunjukkan dengan adanya afinitas ikatan dan kesamaan pola interaksi dengan ligan referensi, khususnya pada enzim *17- β -hydroxy-steroid-dehydrogenase* 13 (HSD17B13) dan *Steroid Sulfatase* (STS). Hasil dari penelitian ini mengindikasikan potensi Moracin N dalam memodulasi jalur metabolik dan endokrin yang relevan dengan obesitas. Namun demikian, seluruh hasil masih bersifat prediktif berbasis komputasi. Oleh karena itu, diperlukan validasi lebih lanjut melalui studi *in vitro* dan *in vivo* untuk mengkonfirmasi aktivitas biologis, selektivitas target, serta profil keamanan Moracin N, sebelum dikembangkan sebagai kandidat terapi antiobesitas.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan apresiasi kepada Universitas Diponegoro atas dukungan dan fasilitas yang diberikan, terutama dalam penyediaan akses terhadap berbagai jurnal ilmiah yang sangat berperan dalam proses penulisan manuskrip artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Anggraeni R, Marbun RAT, Siagian HS, Lubis AH. Pengaruh Lingkar Perut dan Indeks Massa Tubuh Terhadap Hipertensi. *J Farm* 2024;7:68–72.
- [2] Lopez-Jimenez F, Di Cesare M, Powis J, Shrikhande S, Adeoye M, Codato E, Zhou B, Bixby H, Evans N, Lara-Breitinger K, Rodriguez MA, Hadeed L, Barquera S, Taylor S, Perel P, Pineiro D, Narula J, Pinto F. The Weight of Cardiovascular Diseases: Addressing the Global Cardiovascular Crisis Associated with Obesity. *Glob Heart* 2025;20. <https://doi.org/10.5334/gh.1451>.
- [3] Muharram FR, Tjandra S, Madani NJ, Rokx C, Abdullah A. Trends in the double burden of malnutrition among Indonesian adults, 2007 to 2023. *Sci Rep* 2025;15:1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-17348-9>.
- [4] Azam M, Sakinah LF, Kartasurya MI, Fibriana AI, Minuljo TT, Aljunid SM. Prevalence and determinants of obesity among individuals with diabetes in Indonesia. *F1000Research* 2023;11:1–28. <https://doi.org/10.12688/f1000research.125549.4>.
- [5] Rahmawati ND, Andriani H, Wirawan F, Farsia L, Waits A, Karim Taufiqurahman KA. Body mass index as a dominant risk factor for metabolic syndrome among Indonesian adults: a 6-year prospective cohort study of non-communicable diseases. *BMC Nutr* 2024;10:1–13. <https://doi.org/10.1186/s40795-024-00856-8>.
- [6] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989–1002. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2032183>.
- [7] Foster PA, Mueller JW. New structural insights provide a different angle on steroid sulfatase action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2023;232:106353. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2023.106353>.
- [8] Jaiswal V, Lee MJ, Chun JL, Park M, Lee HJ. 1-Deoxynojirimycin containing *Morus alba* leaf-based food modulates the gut microbiome and expression of genes related to obesity. *BMC Vet Res* 2024;20:1–13. <https://doi.org/10.1186/s12917-024-03961-9>.
- [9] Ntalouka F, Tsirivakou A. *Morus alba*: natural and valuable effects in weight loss management. *Front Clin Diabetes Healthc* 2024;5:1–17. <https://doi.org/10.3389/fcdhc.2024.1395688>.
- [10] Kim N-Y, Thomas SS, Hwang D-I, Lee J-H, Kim K-A, Cha Y-S. Anti-Obesity Effects of *Morus alba* L. and *Aronia melanocarpa* in a High-Fat Diet-Induced Obese C57BL/6J Mouse Model. *Foods (Basel, Switzerland)* 2021;10. <https://doi.org/10.3390/foods10081914>.
- [11] Tu J, Shi D, Wen L, Jiang Y, Zhao Y, Yang J, Liu H, Liu G, Yang B. Identification of moracin N in mulberry leaf and evaluation of antioxidant activity. *Food Chem Toxicol* 2019;132:110730. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110730>.
- [12] Yao ZJ, Dong J, Che YJ, Zhu MF, Wen M, Wang NN, Wang S, Lu AP, Cao DS. TargetNet: a web service for predicting potential drug–target interaction profiling via multi-target SAR models. *J Comput Aided Mol Des* 2016;30:413–24. <https://doi.org/10.1007/s10822-016-9915-2>.
- [13] Liu S, Sommese RF, Nedoma NL, Stevens LM, Dutra JK, Zhang L, Edmonds DJ, Wang Y, Garnsey M, Clasquin MF. Structural basis of lipid-droplet localization of 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 13. *Nat Commun* 2023;14. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40766-0>.
- [14] Niesen FH, Schultz L, Jadhav A, Bhatia C, Guo K, Maloney DJ, Pilka ES, Wang M, Oppermann U, Heightman TD, Simeonov A. High-Affinity Inhibitors of Human NAD⁺-Dependent 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase: Mechanisms of Inhibition and Structure-Activity Relationships. *PLoS One* 2010;5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013719>.
- [15] Lawrence Woo LW, Jackson T, Putey A, Cozier G, Leonard P, Ravi Acharya K, Chander SK, Purohit A, Reed MJ, Potter BVL. Highly potent first examples of dual aromatase-steroid sulfatase inhibitors based on a biphenyl template. *J Med Chem* 2010;53:2155–70. <https://doi.org/10.1021/jm901705h>.
- [16] Korb O, Stützel T, Exner TE. PLANTS: Application of ant colony optimization to structure-based drug design. *Lect Notes Comput Sci (including Subser Lect Notes Artif Intell Lect Notes Bioinformatics)* 2006;4150 LNCS:247–58. https://doi.org/10.1007/11839088_22.

- [17] Song J, Ha J, Lee J, Ko J, Shin WH. Improving docking and virtual screening performance using AlphaFold2 multi-state modeling for kinases. *Sci Rep* 2024;14:1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75400-6>.
- [18] Zhu J, Gu Z, Pei J, Lai L. DiffBindFR: an SE(3) equivariant network for flexible protein-ligand docking. *Chem Sci* 2024;15:7926–42. <https://doi.org/10.1039/d3sc06803j>.
- [19] Adi Budi Ramadhan ABR, Galih Hamdani Riansyah, Saeful Amin. Potential of Flavonoids from Cat's Whiskers Plant (*Orthosiphon Stamineus*) as Antidiabetic Candidates through Inhibition of Tyrosine Phosphatase 1B and Aldose Reductase Proteins. *J Farm* 2025;7:311–8. <https://doi.org/10.35451/jfm.v7i2.2654>.
- [20] Lee Y, Kim C, Hong J, Kim D. Molecular insights into CYP19A1 mutations and their role in estrogen production. *Arch Biochem Biophys* 2025;772:110573. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2025.110573>.
- [21] Richard AM, Estrada DF, Flynn L, Pochapsky SS, Scott EE, Pochapsky TC. Tracking protein-protein interactions by NMR: conformational selection in human steroidogenic cytochrome P450 CYP17A1 induced by cytochrome b5. *Phys Chem Chem Phys* 2024;26:16980–8. <https://doi.org/10.1039/d4cp01268b>.
- [22] Garrelfs MR, Rinne T, Hillebrand JJ, Lauffer P, Bijlsma MW, Claahsen-Van der Grinten HL, Leeuw N de, Finken MJJ, Rotteveel J, Zwaveling-Soonawala N, Nieuwdorp M, Paul van Trotsenburg AS, Mooij CF. Identification of a Novel CYP11B2 Variant in a Family with Varying Degrees of Aldosterone Synthase Deficiency. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2024;16:95–101. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-3-4>.
- [23] Ahmed F, Hetty S, Laterveer R, Surucu EB, Mathioudaki A, Hornbrinck E, Patsoukaki V, Olausson J, Sundbom M, Svensson MK, Pereira MJ, Eriksson JW. Altered Expression of Aromatase and Estrogen Receptors in Adipose Tissue From Men With Obesity or Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2025;110:e3410–24. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf038>.
- [24] Kuryłowicz A. Estrogens in Adipose Tissue Physiology and Obesity-Related Dysfunction. *Biomedicines* 2023;11:1–23. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030690>.
- [25] Wróbel TM, Jørgensen FS, Pandey A V., Grudzińska A, Sharma K, Yakubu J, Björkling F. Non-steroidal CYP17A1 Inhibitors: Discovery and Assessment. *J Med Chem* 2023;66:6542–66. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c00442>.
- [26] Murguía-Vázquez M, Salgado-Bustamante M, Lima-Rogel V, Flores-García JA, Pierdant-Pérez M. Association Between Pro-inflammatory Cytokine Levels (IL-1 β , IL-6, and TNF- α) in Human Colostrum and Maternal Body Composition Components. *Breastfeed Med* 2024;19:349–56. <https://doi.org/10.1089/bfm.2023.0263>.
- [27] Polak-Szczybyło E, Tabarkiewicz J. Influence of dietary and lifestyle factors on levels of inflammatory markers (IL-6, IFN- γ and TNF- α) in obese subjects. *Cent Eur J Immunol* 2024;49:19–25. <https://doi.org/10.5114/ceji.2024.138748>.
- [28] Bini J, Strober J, Kapinos M, Zheng MQ, Li S, Ropchan J, Nabulsi N, Huang Y, Perry RJ, Vatner DF, Carson RE. Quantification of Multi-Organ 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Enzyme Levels in a Zucker Fatty Rat Model: A PET Imaging Study. *Mol Imaging* 2024;23:1–12. <https://doi.org/10.1177/15353508241301584>.
- [29] Lee D, Jung K, Lee J, Kang HJ, Lee JY, Kim J, Ham D, Cho J, Eom D-W, Kang KS. Role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition in the antiobesity effect of J2H-1702 on adipocytes and a high-fat diet-induced NASH model. *Eur J Pharmacol* 2025;989:177272. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2025.177272>.
- [30] Im J-H, Oh G, Fu X, Lim JS, Choi S-I, Lee O-H. Research status of anti-obesogenic functional foods: mechanism of endocrine-disrupting chemicals and glucocorticoid receptor pathway. *Food Sci Biotechnol* 2025;34:829–35. <https://doi.org/10.1007/s10068-024-01723-9>.
- [31] Amin S, Ansyirohanisa, Fajarini SR, Habib BM, Darmawan R. Dari Laboratorium ke Algoritma : Peran Komputasi dalam Penemuan Desain Senyawa Obat Baru di Era Digital From Laboratory to Algorithm : The Role of Computational Methods in New Drug Design Discovery in the Digital Era. *J Farm* 2025;8:1–10.