

KARAKTERISTIK SENYAWA FLAVONOID UNTUK ANTIDIABETES SECARA IN SILICO: REVIU

Alfiah Nur Fadhilah^{1*}, Asep Kadarohman¹

¹Jurusan Kimia, Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Pendidikan
Indoneisa, Indonesia.

Corresponding author : alfiyahnf@upi.edu

Article history

Received: 15 June 2024

Received in revised form: 20 June
2024

Accepted: 25 June 2024

DOI:

10.17977/um0260v8i12024p008

Kata-kata kunci:

Flavonoid

Antidiabetes

In silico

Abstrak

Jumlah penderita diabetes yang semakin meningkat menarik perhatian para peneliti untuk menemukan alternatif obat antidiabetes yang lebih aman dan tidak menimbulkan efek samping. Pemanfaatan senyawa metabolit sekunder dari bahan alam seperti flavonoid sebagai antidiabetes memiliki potensi yang besar sebagai alternatif pengobatan karena senyawa yang diperoleh dari bahan alam memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan obat sintetis. Tujuan dari penulisan artikel ini adalah untuk mengetahui karakteristik senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai antidiabetes dari analisis in silico. Artikel ditulis dengan tahapan penelusuran pustaka dengan menggunakan mesin pencari (*search engine*) berupa ScienceDirect, Pubmed dan Google Scholar, dengan kata kunci "Flavonoid Antidiabetes in Silico" dalam rentang publikasi 10 tahun diatas 2014 (2014-2024) dan 10 tahun dibawah 2014 (2014-2000). Hasil dari pengolahan data diketahui bahwa karakteristik senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai antidiabetes adalah senyawa flavonoid yang memiliki substituen OH yang banyak baik pada cincin A maupun B.

Abstract

The increasing number of diabetics has attracted the attention of researchers to find alternative antidiabetic drugs that are safer and do not cause side effects. The utilization of secondary metabolite compounds from natural materials such as flavonoids as antidiabetics has great potential as an alternative treatment because compounds obtained from natural materials have lower side effects than synthetic drugs. The purpose of writing this article is to determine the characteristics of flavonoid compounds that have potential as antidiabetics from in silico analysis. The article was written with the stages of literature search using search engines such as ScienceDirect, Pubmed and Google Scholar, with the keyword "Flavonoids Antidiabetes In Silico" in the publication range of 10 years above 2014 (2014-2024) and 10 years below 2014 (2014-2000). The results of data processing show that the characteristics of flavonoid compounds that have potential as antidiabetics are flavonoid compounds that have many OH substituents in both rings A and B.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat defisiensi atau resistensi insulin, yang menyebabkan berbagai komplikasi serius[1]. Menurut Federasi Diabetes Internasional (IDF), sekitar 371 juta

orang berusia 20-79 tahun di seluruh dunia menderita DM, dan Indonesia menempati posisi ketujuh dalam prevalensi DM. Diperkirakan jumlah kasus DM di dunia akan meningkat menjadi 205 juta pada tahun 2035 di antara pasien berusia 40-59 tahun [1], [2].

Meningkatnya prevalensi ini menuntut pengembangan dan penerapan terapi yang efektif dan aman. Penanganan DM, khususnya diabetes melitus tipe 2 (T2DM), melibatkan kombinasi terapi farmakologis dan perubahan gaya hidup. Dalam terapi farmakologis, beberapa obat bekerja dengan mekanisme yang berbeda. Metformin adalah pengobatan lini pertama untuk T2DM karena kemampuannya menurunkan glukosa, memiliki risiko hipoglikemia yang rendah, membantu penurunan berat badan secara moderat, mudah dikombinasikan dengan obat penurun glukosa lainnya, dan biayanya yang terjangkau [3].

Selain itu, GLP-1 dapat meningkatkan sekresi insulin dan mengurangi sekresi glukagon dengan cara yang bergantung pada glukosa [4]. Inhibitor natrium-glukosa kotransporter 2 (SGLT2) adalah obat yang menurunkan glukosa darah dengan mencegah reabsorpsi glukosa di ginjal, sehingga meningkatkan ekskresi glukosa urin [5]. Inhibitor alfa-glukosidase yang umum meliputi akarbose, miglitol, dan voglibosa. Bekerja dengan memperlambat laju penyerapan glukosa di usus, mengurangi puncak glukosa darah setelah makan, dan membantu mengontrol fluktuasi kadar glukosa darah [6].

Meskipun obat-obatan seperti agonis GLP-1, inhibitor SGLT2, dan inhibitor alfa-glukosidase efektif menurunkan kadar glukosa darah, beberapa penelitian telah mengidentifikasi potensi efek samping terkait penggunaan jangka panjang, seperti mual dan diare, diikuti oleh peningkatan risiko hipoglikemia [7]. Oleh karena itu, penelitian terbaru terus mengkaji alternatif pengobatan yang lebih aman untuk penggunaan jangka panjang, salah satunya dengan mengeksplorasi potensi senyawa bahan alam, seperti flavonoid, sebagai agen antidiabetes.

Flavonoid merupakan senyawa metabolit sekunder yang termasuk kelompok senyawa fenol [8]. Beberapa penelitian telah menunjukkan potensi flavonoid sebagai agen antidiabetes melalui berbagai mekanisme aksi, di antaranya inhibisi enzim alfa-glukosidase dan alfa-amilase, yang berperan dalam

memperlambat penyerapan glukosa di usus [9], [10]. Selain itu, beberapa flavonoid juga dilaporkan dapat meningkatkan sekresi insulin, meningkatkan sensitivitas insulin, dan melindungi sel beta pankreas dari kerusakan oksidatif [11].

Meskipun demikian, pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme aksi flavonoid dan prediksi efektivitasnya pada manusia masih diperlukan. Studi *in silico* muncul sebagai alat untuk memprediksi interaksi molekuler dan mengidentifikasi potensi target terapeutik flavonoid. Penelitian mengenai analisis senyawa flavonoid secara *in silico* telah banyak dilakukan oleh beberapa peneliti [12], [13]. Pada artikel ini akan dibahas mengenai karakteristik senyawa flavonoid yang berpotensi menjadi antidiabetes secara *in silico*.

METODE

Strategi Pencarian

Metode penelitian yang digunakan untuk menyusun artikel review ini adalah studi literatur dengan melakukan pengumpulan berbagai sumber informasi. Kata kunci dari tinjauan sistematis ini dicari di database dengan rumus pencariannya adalah sebagai berikut: (flavonoid) (antidiabetes) dan (analisis *in silico*). Pencarian dilakukan dengan kata kunci yang ditentukan oleh penulis dengan mesin pencari (*search engine*) yaitu ScienceDirect, Pubmed, dan Google Scholar.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi dari penelitian ini mencakup artikel yang menguji aktivitas antidiabetes senyawa flavonoid secara *in silico* dan diterbitkan 10 tahun terakhir. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah artikel yang diterbitkan lebih dari 10 tahun terakhir.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pencarian

Sebanyak 131 artikel diperoleh dari hasil pencarian menggunakan beberapa mesin pencari berkaitan dengan studi *in silico* senyawa flavonoid untuk antidiabetes. Artikel yang

memenuhi kriteria inklusi dimasukkan ke dalam tinjauan sistematis ini. Sebanyak 25 naskah dipilih untuk tinjauan teks lengkap. Sumber artikel yang diperoleh diekstraksi kembali berdasarkan artikel yang sesuai dengan topik pembahasan pada artikel ini.

a) Diabetes dan Mekanisme Patofisiologisnya

Diabetes mellitus (DM), merupakan kondisi metabolik yang kompleks dengan ciri utama hiperglikemia, yaitu peningkatan kadar glukosa darah yang abnormal dan terus-menerus. Hiperglikemia ini disebabkan oleh gangguan pada sekresi atau aksi insulin, atau kombinasi keduanya, yang mengakibatkan disfungsi metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein secara kronis dan bervariasi. [14]. DM dapat diklasifikasikan menjadi dua tipe utama: Tipe 1 dan Tipe 2.

Diabetes Melitus Tipe 1 (T1DM)

Pada T1DM, hati dapat memproduksi glukosa tetapi menyimpan sedikit glikogen. Tanpa insulin, glukoneogenesis tidak terkontrol dan kadar glukosa darah meningkat. Sel lemak dan otot tidak dapat mengambil glukosa darah melalui transporter GLUT4, sehingga glukosa menumpuk dalam darah. Sementara kadar glukosa darah tinggi, jaringan otot dan lemak perifer kekurangan glukosa. Sekresi glukagon tidak teratur karena glukagon tidak diatur oleh kadar glukosa darah. Insulin berperan penting dalam mengatur sekresi glukagon. Akibatnya, glukagon yang tidak terhalang bersama hormon lain seperti katekolamin, kortisol, dan hormon pertumbuhan, menghambat sintesis glikogen [15].

Diabetes Melitus Tipe 2 (T2DM)

Diabetes Melitus Tipe 2 (T2DM) adalah kondisi kompleks yang dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan. Patofisiologinya ditandai oleh tiga faktor kunci: disfungsi sel β pankreas, resistensi insulin, dan peradangan rendah yang berlangsung lama. Faktor-faktor ini secara kolektif mengganggu regulasi glukosa darah seiring waktu, yang pada akhirnya mengarah pada komplikasi pembuluh kecil dan besar. Hiperglikemia pada T2DM disebabkan oleh delapan masalah utama yang

menyebabkan komplikasi pada T2DM. Selain itu, aktivasi jalur peradangan dan gangguan vasodilatasi juga berperan penting dalam resistensi insulin di jaringan otot, yang memperburuk disregulasi glukosa [16].

b) Protein Target pada Diabetes

Metabolisme glukosa dalam tubuh merupakan proses kompleks yang melibatkan berbagai jenis protein. Protein-protein ini berperan penting dalam mengatur produksi, penggunaan dan penyimpanan glukosa, sehingga menjaga kadar glukosa darah tetap stabil. Beberapa protein memiliki peran kunci dalam regulasi glukosa dan menjadi target penting dalam pengembangan terapi diabetes. Flavonoid, sebagai senyawa alami yang banyak ditemukan dalam tumbuhan, telah dikenal memiliki berbagai manfaat kesehatan, termasuk potensinya dalam memodulasi aktivitas protein-protein kunci dalam metabolisme glukosa. Beberapa target enzim yang menjadi target aksi flavonoid adalah α -glukosidase, α -amilase, dan PEPCK, yang berperan penting dalam pengelolaan diabetes tipe 2.

α -Glukosidase

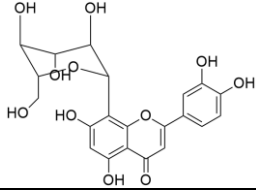
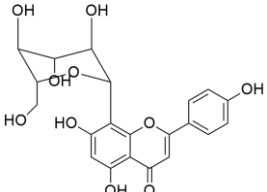
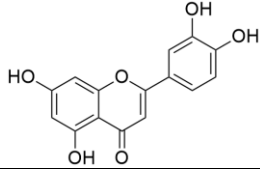
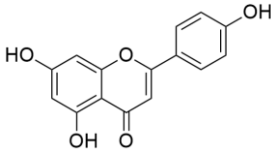
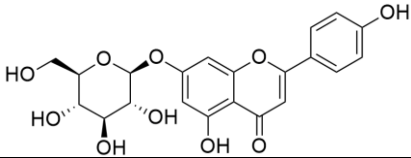
Enzim α -glukosidase merupakan enzim yang membantu dalam pemecahan karbohidrat menjadi glukosa dan dapat meningkatkan kadar glukosa darah [17]. Enzim α -glukosidase yang terdapat di usus halus berperan dalam pemecahan karbohidrat rantai panjang menjadi monosakarida yang memasuki aliran darah sehingga menyebabkan hiperglikemia. Penghambatan α -glukosidase menjadi target terapi penting karena dapat menurunkan kadar gula darah [18].

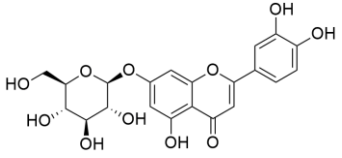
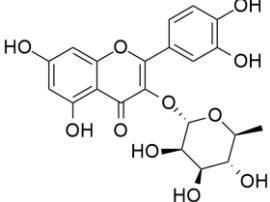
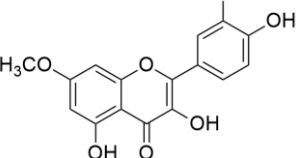
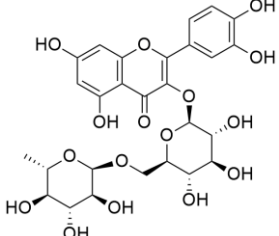
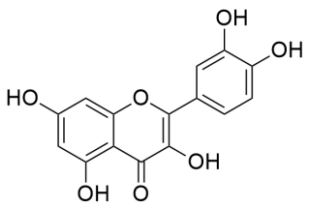
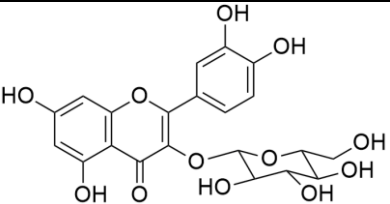
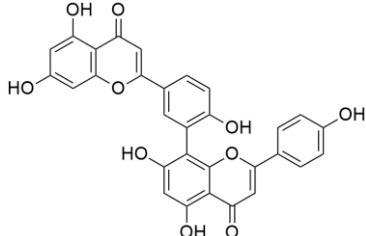
α -Amilase

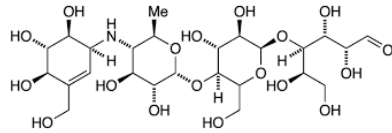
Dalam sistem pencernaan, enzim α -amilase berperan dalam memecah ikatan α -1, 4-glikosidik pada pati menjadi glukosa dan maltosa. Amilase pankreas dihasilkan oleh pankreas dan beroperasi di usus kecil, sementara amilase air liur diproduksi oleh kelenjar ludah. Dengan mempercepat pencernaan pati dan disakarida, enzim α -amilase berperan dalam mengatur kadar glukosa darah. Karbohidrat kompleks dalam

makanan harus dipecah menjadi monosakarida oleh enzim, karena hanya monosakarida yang bisa diserap dan masuk ke aliran darah [19].

Tabel 1. Data energi bebas dan nilai konsentrasi inhibisi (IC_{50}) senyawa flavonoid yang diperoleh dari berbagai bahan alam dan pengikatan pada protein targetnya

Nama Senyawa	Struktur senyawa	Energi Ikatan (kcal/mol)	IC_{50}	Protein Target	Referensi
Orientin		-9,7	23,30 μM	α -glukosidase	[20]
Vitexin		-9,7	25,11 μM	α -glukosidase	[20]
Luteolin		-9,2	13,07 μM	α -glukosidase	[9], [13], [20]
		-7,7	41,22 \pm		
		-8,4	1,18 μM		
		-9,5	-	α -amilase	
Apigenin		-9,0	525 μM	α -glukosidase	[13], [21]
		-8,0	-		
		-9,3	-	α -amilase	
Cosmosiin		-9,0	-	α -glukosidase	[13], [21]
		-8,9	532 μM		
		-9,6	-	α -amilase	
Cynaroside		-9,2	-	α -glukosidase	[13], [22]
		-8,5	-	α -glukosidase	
		-9,7	-	α -amilase	

		-10,0	-	α –amilase	
Quercitrin		-9,2	-	α –glukosidase	
		-8,4	-	α –amilase	[13]
Rhamnetin		-8,0	-	α –amilase	[23]
Rutin		-8,1		α –glukosidase	
		-8,4	-	α –amilase	[22], [23]
		-7,9		α –amilase	
Quercetin		-7,3		α –glukosidase	
		-8,4	-	α –amilase	[22], [23]
		-7,8			
Isoquercetin		-8,4	-	α –amilase	[23]
Amentoflavon		-9,5		α –glukosidase	
		-11,3		α –amilase	[22]
Akarbosa		-8,0	449 μ M		
		-8,0	554 μ M	α –glukosidase	[13], [20], [21], [23], [24]
		-8,3	-		
		-9,4	-		
		-7,3	372 μ M	α –amilase	



-7,2

Structure and Activity Relationship (SAR)

Struktur dan stabilitas ligan mempengaruhi kemampuan penghambatan protein seperti enzim. Pada **Tabel 1** terdapat 13 ligan uji yang digunakan merupakan senyawa flavonoid yang terdapat pada beberapa bahan alam. Ligan perbandingan yang umum digunakan adalah akarbosa. Molecular docking bertujuan untuk memahami interaksi antara ligan dengan protein target dan memprediksi afinitas ikatan molekul tersebut. Hasil dari molekular docking ini salah satunya berupa nilai energi bebas/energi afinitas (ΔG) Gibbs yang menunjukkan kekuatan ikatan interaksi ligan dan reseptor yang terbentuk. Nilai ΔG yang lebih kecil menunjukkan semakin kuatnya ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor [25].

Bagian ini akan membahas lebih lanjut mengenai hubungan antara struktur kimia dari 13 senyawa flavonoid yang diuji dengan kemampuan penghambatannya terhadap tiga protein target antidiabetes yang relevan, yaitu α -glukosidase, α -amilase dan PEPCCK. Analisis struktur dan aktivitas senyawa (SAR) ini penting untuk mengidentifikasi fitur-fitur struktur pada flavonoid yang berkontribusi terhadap afinitas dan interaksinya dengan sisi aktif masing-masing protein target. Pemahaman ini dapat memberikan wawasan berharga untuk pengembangan senyawa flavonoid yang lebih efektif sebagai agen antidiabetes.

Analisis SAR terhadap Protein α -Glukosidase

a) Analisis SAR terhadap Protein α -Glukosidase (PDB: 3A4A)

Analisis molekular docking yang dilakukan terhadap protein α -glukosidase (kode PDB: 3A4A) menunjukkan senyawa flavonoid berinteraksi secara optimal dengan sisi aktif

enzim. Interaksi ini diperkuat oleh nilai energi bebas Gibbs (ΔG) yang menunjukkan afinitas yang cukup baik. Senyawa orientin, vitexin dan luteolin ditinjau dari nilai energi bebasnya yang sangat kecil yaitu masing-masing -9,7; -9,7 dan -9,2 kkal/mol [20]. Struktur orientin, vitexin dan luteolin menunjukkan adanya substituen OH baik pada cincin A dan cincin B. Orientin dan vitexin, yang memiliki gugus glikosida (gugus gula), menunjukkan jumlah gugus OH yang lebih banyak sehingga berpotensi membentuk ikatan hidrogen yang lebih kuat.

Pola interaksi orientin dan vitexin sangat mirip, terutama dalam ikatan hidrogen dengan residu-residu penting pada sisi aktif seperti Glu277, Arg442, Asp242, Ser240, dan Ser241. Interaksi hidrofobik hampir sedikit ditemukan pada senyawa kedua senyawa tersebut ditunjukkan oleh interaksi yang terbentuk dengan residu Tyr158. Berbeda dengan kedua senyawa tersebut, luteolin memiliki jumlah interaksi hidrofobik yang lebih banyak, ditunjukkan oleh residu Ile419, Ala418, Phe314, dan Lys156. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh jumlah gugus OH pada luteolin yang tidak sebanyak orientin dan vitexin, sehingga lebih banyak interaksi hidrofobik yang terbentuk.

Ligan perbandingan pada docking protein 3A4A adalah akarbosa. Akarbosa menunjukkan nilai energi bebas -8,3 kkal/mol. Hasil docking menunjukkan ia berinteraksi dengan sisi aktif protein target melalui ikatan hidrogen yang melibatkan residu Asn264, Val266, Arg270, dan Ser298. Berbeda dengan pola interaksi akarbosa, orientin, vitexin dan luteolin menunjukkan afinitas yang lebih baik atau serupa (nilai ΔG masing-masing -9,7; -9,7 dan -9,2 kkal/mol). Perbedaan signifikan dalam residu yang terlibat dalam pengikatan antara akarbosa dan ketiga senyawa flavonoid ini mengindikasikan bahwa flavonoid

kemungkinan menghambat alfa-glukosidase melalui mode atau mekanisme pengikatan yang berbeda dibandingkan dengan akarbosa.

Selain dari analisis *in silico*, dilakukan juga analisis *in vitro* dari senyawa orientin, vitexin, luteolin dan akarbosa. Hasil *in vitro* yang disajikan pada **Tabel 1** menunjukkan bahwa senyawa luteolin memiliki potensi penghambatan tertinggi ($IC_{50} = 13,07 \mu M$) diikuti dengan senyawa orientin ($IC_{50} = 23,30 \mu M$) dan vitexin ($IC_{50} = 25,11 \mu M$). Jika dibandingkan dengan ligan pembanding akarbosa yang memiliki nilai IC_{50} sebesar $228 \mu M$, nilai ketiga senyawa flavonoid lebih berpotensi.

Berbeda dengan prediksi afinitas ikatan dari hasil analisis *in silico* dimana senyawa orientin dan vitexin memiliki nilai energi bebas paling tinggi, hasil *in vitro* menunjukkan urutan potensi yang berbeda. Hasil *in vitro* menunjukkan urutan penghambatan dimulai dari luteolin, orientin dan vitexin.

b) Analisis SAR terhadap Protein α –Glukosidase (PDB: 3W37)

Analisis molecular docking yang lain dilakukan terhadap protein α –glukosidase (kode PDB: 3W37 dan 1UOK) menunjukkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) pada senyawa luteolin sebesar $-7,7$ kkal/mol [9]. Luteolin berinteraksi dengan protein target melalui ikatan hidrogen dengan asam amino Asp232, Asp552, dan Asp357. Ligan pembandingnya yaitu akarbosa, memiliki ikatan hidrogen dengan asam amino Asp232, Asp357, Asp630, Asp568, His626, Arg552, dan Phe601. Jika dibandingkan antara luteolin dan akarbosa, terdapat kesamaan interaksi asam amino sehingga luteolin dapat berpotensi menghambat protein α –glukosidase. Hasil ini didukung dengan hasil analisis *in vitro* luteolin pada **Tabel 1** ($IC_{50} = 41,22 \pm 1,18 \mu M$). Kedua hasil analisis ini menunjukkan bahwa luteolin berpotensi menghambat protein α –glukosidase.

c) Analisis SAR terhadap Protein α –Glukosidase (PDB: 7D9B)

Analisis molecular docking terhadap target α –glukosidase (PDB: 79DB) juga dilakukan untuk senyawa apigenin dan cosmosiin. Senyawa apigenin menghasilkan energi bebas Gibbs (ΔG) sebesar -9 kkal/mol, sementara cosmosiin menghasilkan $-8,9$ kkal/mol [21]. Simulasi docking menunjukkan apigenin berinteraksi dengan sisi aktif protein 79DB melalui ikatan hidrogen dengan residu Arg430, Thr141, Arg513, Pro466, dan Ile517, sedangkan interaksi hidrofobik terbentuk melalui residu Thr141 dan Ala518. Sementara itu, cosmosiin membentuk ikatan hidrogen melalui Glu349, Asp440, dan Arg488, dan interaksi hidrofobiknya terbentuk melalui residu Val346, Trp376, His439, dan His214.

Ligan pembanding akarbosa juga didocking pada protein target 79DB dengan nilai energi bebas Gibbs sebesar $-8,0$ kkal/mol. Akarbosa menunjukkan pola interaksi yang berbeda pada sisi aktif ini, membentuk ikatan hidrogen dengan residu Asp142, Gly245, His242, Lys366, Asp338, Asp340, Arg247, Gln195, dan Arg244. Perbedaan yang signifikan dalam kumpulan residu yang berinteraksi ini menunjukkan apigenin dan cosmosiin kemungkinan memiliki mekanisme pengikatan yang berbeda dari akarbosa pada struktur protein target 79DB. Hasil analisis *in vitro* pada **Tabel 1** mendukung potensi penghambatan kedua senyawa flavonoid ini. Apigenin ($IC_{50} = 525 \mu M$) menunjukkan potensi penghambatan yang sedikit lebih tinggi dibandingkan cosmosiin ($IC_{50} = 532 \mu M$). Kedua senyawa ini juga menunjukkan potensi yang lebih baik dibandingkan dengan ligan pembanding akarbosa ($IC_{50} = 554 \mu M$). Urutan potensi *in vitro* (Apigenin > Cosmosiin > Akarbosa) menunjukkan tren yang serupa dengan urutan analisis molecular docking pada protein target 7D9B (Apigenin > Cosmosiin > Akarbosa). Kedua hasil analisis *in vitro* dan *in silico* ini secara konsisten menunjukkan bahwa apigenin dan cosmosiin berpotensi sebagai senyawa untuk menghambat protein α –glukosidase.

d) Analisis SAR terhadap Protein α -Glukosidase (PDB: 1UOK)

Analisis molecular docking dilakukan pada beberapa senyawa flavonoid terhadap protein α -glukosidase (PDB: 1UOK). Senyawa apigenin menghasilkan energi bebas Gibbs (ΔG) -8,0 kkal/mol, cosmosiin sebesar -9,0 kkal/mol, cynaroside sebesar -9,2 kkal/mol, luteolin sebesar -8,4 kkal/mol, quercitrin sebesar -9,2 kkal/mol.

Simulasi docking menunjukkan bahwa senyawa-senyawa ini berinteraksi dengan sisi aktif protein 1UOK melalui ikatan hidrogen. Apigenin berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan residu Glu255. Cosmosiin berinteraksi dengan sisi aktif melalui ikatan hidrogen dengan residu Asp329, Ser145, dan Trp294. Cynaroside berinteraksi dengan sisi aktif melalui ikatan hidrogen dengan residu Glu394 dan Trp294. Luteolin berinteraksi dengan sisi aktif melalui ikatan hidrogen dengan residu Asp60 dan Asp199. Quercitrin berinteraksi dengan sisi aktif melalui ikatan hidrogen dengan residu Arg415, Asp285, Asp329, dan Leu162.

Akarbosa sebagai ligan pembanding menghasilkan energi bebas sebesar -8,0 kkal/mol. Interaksi dengan sisi aktif yang terlihat yaitu residu Arg399, Arg415, Glu255, Glu387, dan Ser222. Berdasarkan set residu yang berinteraksi, akarbosa menunjukkan pola pengikatan sisi aktif yang berbeda secara signifikan dibandingkan dengan senyawa-senyawa flavonoid yang diuji.

Berdasarkan analisis docking yang mengacu pada nilai energi bebas, sebagian besar senyawa flavonoid yang diuji (cosmosiin, cynaroside, luteolin dan quercitrin) menunjukkan potensi penghambatan yang diprediksi lebih baik dibandingkan akarbosa. Senyawa apigenin menunjukkan prediksi afinitas yang serupa dengan akarbosa. Ditinjau dari struktur masing-masing senyawa flavonoid, perbedaan substituen berperan penting dalam memengaruhi afinitas ikatan dengan protein target. Luteolin memiliki satu substituen hidroksil tambahan pada posisi C3' dibandingkan apigenin. Keberadaan gugus

hidroksil tambahan pada luteolin meningkatkan potensi luteolin untuk membentuk ikatan hidrogen tambahan dengan residu-residu pada sisi aktif.

Peningkatan potensi interaksi melalui ikatan hidrogen ini kemungkinan besar berkontribusi pada afinitas ikatan luteolin yang lebih baik (-8,4 kkal/mol) dibandingkan apigenin (-8,0 kkal/mol). Sementara itu, cosmosiin, cynaroside, dan quercitrin memiliki substituen glikosida (gugus gula) yang secara signifikan meningkatkan jumlah gugus hidroksil pada molekul. Adanya gugus glikosida ini meningkatkan potensi interaksi melalui pembentukan ikatan hidrogen yang lebih luas dengan sisi aktif protein target.

Pada cosmosiin dan cynaroside, keberadaan substituen glikosida residu Trp294, Ser145 dan Glu394 menunjukkan interaksi dengan substituen glikosida, sehingga menghasilkan afinitas ikatan yang lebih tinggi (ΔG -9,0 hingga -9,2 kkal/mol) dibandingkan senyawa flavonoid yang lain seperti apigenin dan luteolin.

e) Analisis SAR terhadap Protein α -Glukosidase (PDB: 5NN5)

Analisis molecular docking dilakukan pada beberapa senyawa flavonoid terhadap protein α -glukosidase (PDB: 5NN5). Senyawa amentoflavon menghasilkan energi bebas Gibbs (ΔG) -9,5 kkal/mol, quercetin sebesar -7,3 kkal/mol, cynaroside sebesar -8,5 kkal/mol, dan rutin sebesar -8,1 kkal/mol [22].

Amentoflavon menunjukkan interaksi dengan sisi aktif protein 5NN5 melalui ikatan hidrogen dengan residu Arg600, Asp282, Ser676, sedangkan interaksi hidrofobik melalui residu Phe525, Leu678, Leu677, Trp376. Quercetin menunjukkan interaksi dengan sisi aktif protein 5NN5 melalui ikatan hidrogen dengan residu Gly377 dan Arg411. Interaksi hidrofobik diamati melalui residu Leu677. Rutin menunjukkan interaksi dengan sisi aktif protein 5NN5 melalui ikatan hidrogen dengan residu Asp282, Trp618, dan Asp404. Interaksi hidrofobik teramati dengan residu Trp516, Trp613, Leu650, dan Leu678. Cynaroside

menunjukkan interaksi dengan sisi aktif melalui ikatan hidrogen dengan residu Asn524, Ala555, Ser523, Asp404, sedangkan interaksi hidrofobik teramati melalui residu Trp376.

Ligan pembanding akarbosa menunjukkan nilai energi bebas Gibbs sebesar -6,2 kkal/mol pada simulasi docking protein 5NN5 [26]. Interaksi akarbosa dengan sisi aktif ditunjukkan melalui ikatan hidrogen dengan residu Arg281, Asp282, Ser523, Asn524.

Senyawa flavonoid yang memiliki potensi penghambatan aktif terhadap protein 5NN5 adalah amentoflavone, cynaroside dan rutin dengan nilai energi bebas Gibbs masing-masing -9,5, -8,5, dan -8,1 kkal/mol. Nilai ini mengindikasikan afinitas ikatan yang signifikan lebih tinggi dibandingkan akarbosa (-6,2 kkal/mol). Secara struktural, ketiga senyawa tersebut memiliki beberapa gugus hidroksil yang berkorelasi dengan afinitas ikatannya yang tinggi.

Analisis interaksi menunjukkan adanya kesamaan pada residu-residu kunci yang berinteraksi antara ketiga senyawa tersebut dengan akarbosa. Secara spesifik, amentoflavon dan rutin membentuk ikatan hidrogen dengan residu Asp282, yang juga berinteraksi dengan akarbosa. Selain itu, rutin juga membentuk ikatan hidrogen dengan residu Asp404 yang juga berinteraksi dengan akarbosa. Adanya beberapa titik pengikatan bersama ini kemungkinan menjadi salah satu faktor pendukung yang memungkinkan senyawa-senyawa flavonoid tersebut dapat berikatan secara optimal.

Sementara itu, senyawa flavonoid yang memiliki potensi paling rendah dalam menghambat protein 5NN5 adalah quercetin dengan nilai energi bebas Gibbs sebesar -7,3 kkal/mol. Afinitas ini dapat ditunjukkan oleh tidak adanya kesamaan pada residu-residu kunci yang berikatan dengan akarbosa sehingga diduga quercetin menghambat protein 5NN5 melalui mode pengikatan yang berbeda dengan akarbosa.

Analisis SAR terhadap Protein α – Amilase

a) Analisis SAR terhadap Protein α – Amilase (PDB: 1OSE)

Protein target α –amilase (PDB: 1OSE) menunjukkan afinitas ikatan yang baik dengan senyawa-senyawa flavonoid, ditunjukkan dengan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) dari apigenin sebesar -9,3 kkal/mol, cosmosiin sebesar -9,6 kkal/mol, cynaroside sebesar -9,7 kkal/mol, luteolin sebesar -9,5 kkal/mol, dan quercitrin sebesar -8,4 kkal/mol.

Analisis interaksi ikatan hidrogen pada sisi aktif protein 1OSE menunjukkan pola yang spesifik untuk setiap senyawa. Apigenin menunjukkan interaksi residu Asp197, Gln63, dan His299. Cosmosiin menunjukkan interaksi dengan Gln63, Gly106, Gly164, dan Ser105. Cynaroside menunjukkan interaksi dengan Asp300, Gln63, dan His299. Luteolin menunjukkan interaksi dengan protein target dengan Arg195, Asp197, Asp300, Gln63, dan His299. Sementara itu, quercitrin menunjukkan interaksi dengan protein target melalui ikatan hidrogen dengan Gln63 dan Gly306. Secara struktural, seluruh flavonoid yang diuji ini umumnya memiliki substituen gugus hidroksil yang cukup banyak pada cincin A dan B. Selain itu, beberapa di antaranya juga memiliki gugus glikosida, yaitu pada cincin A untuk cosmosiin dan cynaroside, serta pada cincin C untuk quercitrin. Keberadaan gugus-gugus polar, baik hidroksil maupun glikosida, dapat meningkatkan peluang senyawa untuk bisa berinteraksi lebih kuat dengan protein 1OSE melalui ikatan hidrogen.

Sebagai pembanding, akarbosa yang juga diujikan pada protein 1OSE menunjukkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) sebesar -7,3 kkal/mol. Akarbosa berinteraksi dengan protein 1OSE melalui ikatan hidrogen dengan residu Asp197 dan Glu233. Berdasarkan hasil molecular docking, interaksi antara senyawa flavonoid tersebut dengan protein 1OSE menunjukkan nilai energi bebas yang cukup kecil. Meskipun prediksi energi bebas menunjukkan bahwa sebagian besar flavonoid memiliki afinitas pengikatan yang lebih tinggi daripada akarbosa, analisis simulasi docking mengungkapkan

perbedaan signifikan dalam mode pengikatan secara keseluruhan. Hal ini terlihat dari minimnya tumpang tindih pada residu-residu penting yang terlibat dalam interaksi antara flavonoid dan protein 10SE, jika dibandingkan dengan residu yang berinteraksi dengan akarbosa.

b) Analisis SAR terhadap Protein α –Amilase (PDB: 2QV4)

Simulasi *docking* menunjukkan bahwa protein 2QV4 memiliki afinitas pengikatan yang baik terhadap beberapa senyawa flavonoid. Nilai energi bebas Gibbs (ΔG) yang diperoleh untuk masing-masing flavonoid adalah: isoquercetin (-8,4 kkal/mol), rhamnetin (-8,0) kkal/mol), rutin (-7,9 kkal/mol) dan quercetin (-7,8 kkal/mol).

Analisis interaksi pada sisi aktif protein 2QV4 menunjukkan pola pengikatan yang spesifik untuk setiap senyawa. Isoquercetin membentuk ikatan hidrogen melalui residu Thr163, Lys200, His201, Asp300, His299, dan Asp197, serta interaksi hidrofobik dengan residu Leu162, Tyr161, dan Ile235. Rhamnetin membentuk interaksi hidrofobik melalui residu His201, Leu168, Leu162 dan Ala198. Rutin membentuk ikatan hidrogen dengan residu Glu240 dan Lys200. Quercetin membentuk ikatan hidrogen melalui residu His305, Thr163, Asp197, dan Tyr62 serta interaksi hidrofobik dengan residu Leu168 dan Asp300.

Sebagai pembanding, akarbosa menunjukkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) sebesar -7,2 kkal/mol. Akarbosa berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan residu Thr163, Asp197, Glu233, Glu246, dan Asp300. Pada ligan uji, hanya isoquercetin dan quercetin yang memiliki kesamaan interaksi pada residu sisi aktif. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan mode pengikatan pada enzim.

c) Analisis SAR terhadap Protein α –Amilase (PDB: 1SMD)

Analisis *docking* menunjukkan bahwa protein 1SMD memiliki afinitas pengikatan yang baik terhadap beberapa senyawa flavonoid ditunjukkan dengan nilai energi bebas Gibbs (ΔG) yang diperoleh untuk masing

masing flavonoid adalah: amentoflavon (-11,3 kkal/mol), cynaroside (-10,0 kkal/mol), rutin (-8,4 kkal/mol) dan quercetin (-8,4 kkal/mol).

Analisis interaksi pada sisi aktif protein 1SMD menunjukkan pola pengikatan yang spesifik untuk setiap senyawa. Amentoflavon membentuk ikatan hidrogen melalui residu Gln63, His201, Asp300, Glu233 dan Asp197, serta interaksi hidrofobik dengan residu Leu162, Ala198, Trp59, dan His305. Cynaroside membentuk ikatan hidrogen melalui residu Gln63, Asp197, Glu233, Trp59, Asp356, His305, dan Lys352, serta interaksi hidrofobik dengan residu Asp300 dan Tyr62. Rutin membentuk ikatan hidrogen dengan residu His201, Ser163, Asp300, dan Asp197 serta interaksi hidrofobik dengan Ile235 dan Trp59. Quercetin membentuk ikatan hidrogen melalui residu Glu233, Asp300, Asp197, serta interaksi hidrofobik dengan residu Trp59 dan Tyr62.

Ligan pembanding untuk protein 1SMD ini adalah akarbosa dengan nilai energi bebas sebesar -9,8 kkal/mol [24]. Residu yang berinteraksi dengan akarbosa diantaranya Trp58, Trp59, Tyr62, Leu162, Asp197, Ala198, Glu233, Ile235, His299, Asp300, His305, Gly306, Asp356 dan Trp357. Cynaroside menunjukkan tujuh residu yang memiliki kesamaan dengan akarbosa, yaitu Asp197, Glu233, Trp59, Asp356, His305. Amentoflavon menunjukkan tujuh residu yang memiliki kesamaan dengan akarbosa yaitu Asp197, Asp300, Glu233, Leu162, Ala198, Trp59, His305. Quercetin menunjukkan lima residu yang memiliki kesamaan yaitu Asp197, Glu233, Asp300, Trp59, Tyr62. Rutin menunjukkan 4 residu yang memiliki kesamaan pada akarbosa yaitu Asp300, Asp197, Trp59, Ile235.

Cynaroside dan Amentoflavon menunjukkan potensi aktivitas inhibisi yang baik ditunjukkan dengan hampir sebagian besar dari residu yang berikatan dengan protein target memiliki kesamaan dengan residu yang berikatan dengan ligan pembanding. Hal ini menunjukkan bahwa mode pengikatan antara kedua senyawa tersebut hampir sama dengan

mode pengikatan akarbosa. Selain itu, secara struktur, cynaroside dan amentoflavone memiliki gugus hidroksil yang cukup banyak dibandingkan dengan quercetin. Hal ini tentunya berpengaruh terhadap potensi pengikatan dengan protein target.

Analisis SAR secara umum

Gugus hidroksil (-OH) pada flavonoid ini memberikan efek pada pengikatan ligan dengan protein target karena dapat berpartisipasi dalam interaksi hidrogen dengan residu asam amino pada reseptor, seperti asam glutamat, asam aspartat, dan asam serina. Interaksi ini dapat menghasilkan energi pengikatan yang lebih rendah karena ikatan hidrogen memiliki energi pengikatan yang relatif rendah. Hal ini menunjukkan bahwa pengikatan flavonoid pada protein target tersebut dapat mengurangi aktivitasnya, sehingga mengurangi penyerapan glukosa dan berpotensi membantu mengelola kadar gula darah. Selain itu, hampir sebagian besar posisi tersubstitusinya gugus hidroksil berada pada posisi C5 dan C7.

Gugus metoksi (-OCH₃) tidak begitu memberikan efek pada pengikatan ligan dengan protein target. Metoksilasi pada posisi C3, C6, C3', dan C4' dari flavonoid menurunkan aktivitas penghambatan α -glukosidase, sedangkan hidroksilasi meningkatkan aktivitas [27]. Selain itu, posisi penempelan substituen pada ligan uji tentunya berpengaruh pada potensi ligan tersebut. Dari posisi penempelan substituen yang terdapat pada senyawa diatas, sebagian besar substituent menempel pada Cincin A. Adanya modifikasi lebih lanjut dari substituent yang terdapat pada struktur flavonoid tersebut akan memengaruhi sifat kimia dan potensi senyawa tersebut untuk menghambat protein target.

Prospek Masa Depan

Hasil analisis docking menunjukkan hampir sebagian besar senyawa flavonoid yang dijelaskan pada **Tabel 1** memberikan hasil yang cukup baik sebagai kandidat alternatif obat antidiabetes. Meskipun pendekatan secara *in silico* memiliki keunggulan dalam efisiensi, baik secara biaya dan waktu untuk memprediksi

aktivitas antidiabetes, validasi eksperimental tetap penting dilakukan untuk mengonfirmasi hasil yang diprediksi. Hal ini menjadi penting karena urutan afinitas ikatan yang diperoleh dari molecular docking menunjukkan korelasi dengan hasil yang diamati pada uji *in vitro* maupun *in vivo*. Meskipun pendekatan *in silico* memberikan gambaran yang menjanjikan, konfirmasi melalui eksperimen tetap menjadi langkah penting untuk memastikan bahwa hasil yang diperoleh benar-benar dapat diterapkan secara klinis dan aman bagi pasien.

KESIMPULAN

Senyawa flavonoid yang diperoleh dari bahan alam dapat berpotensi sebagai alternatif untuk obat antidiabetes melalui pengujian *in silico*. Hasil dari molecular docking menunjukkan senyawa flavonoid menghasilkan nilai energi bebas yang kecil dibandingkan dengan ligan pembandingnya. Hal ini dipengaruhi oleh adanya substituent yang terdapat pada senyawa tersebut. Substituen yang terdapat senyawa tersebut sebagian besar adalah gugus hidroksil (-OH) pada cincin A dan B yang menunjukkan adanya peningkatan aktivitas inhibisi terhadap protein target dalam hal ini adalah protein yang berperan dalam pembentukan glukosa. Hasil yang diperoleh melalui pengujian dengan *in silico* ini perlu divalidasi lebih lanjut dengan pengujian *in vitro* maupun *in vivo*.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] E. Indriyani, T. Kesuma Dewi, and P. DIII Keperawatan Akper Dharma Wacana Metro, "PENERAPAN SENAM KAKI DIABETES MELITUS TERHADAP KADAR GLUKOSA DARAH PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS DI PUSKESMAS YOSOMULYO THE APPLICATION OF DIABETES MELLITUS FOOT EXERCISE TO BLOOD GLUCOSE LEVELS IN DIABETES MELLITUS PATIENTS AT PUSKESMAS YOSOMULYO," *Jurnal Cendikia Muda*, vol. 3, no. 2, 2023.
- [2] A. H. Bakri, K. Aryanti Bamahry, A. A. Pratama, I. H. Bima, A. Kartini, and E. Yanti, "Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan Kadar HbA1c di

- Rumah Sakit Ibnu Sina Makassar,” *FAKUMI MEDICAL JOURNAL*, vol. 3, no. 9, Sep. 2023.
- [3] A. Giaccari, A. Solini, S. Frontoni, and S. Del Prato, “Metformin benefits: Another example for alternative energy substrate mechanism?,” *Diabetes Care*, vol. 44, no. 3, pp. 647–654, 2021, doi: 10.2337/dc20-1964.
- [4] R. Weinberg Sibony, O. Segev, S. Dor, and I. Raz, “Drug Therapies for Diabetes,” Dec. 01, 2023, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/ijms242417147.
- [5] J. Blahova, M. Martiniakova, M. Babikova, V. Kovacova, V. Mondockova, and R. Omelka, “Pharmaceutical drugs and natural therapeutic products for the treatment of type 2 diabetes mellitus,” Aug. 01, 2021, *MDPI*. doi: 10.3390/ph14080806.
- [6] G. Pan, Y. Lu, Z. Wei, Y. Li, L. Li, and X. Pan, “A review on the in vitro and in vivo screening of α -glucosidase inhibitors,” Sep. 30, 2024, *Elsevier Ltd.* doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e37467.
- [7] R. Adiputra, “EFEK SAMPING PENGGUNAAN OBAT ANTI DIABETES JANGKA PANJANG: SEBUAH META ANALISIS,” *Jurnal Kesehatan Tambusai*, vol. 4, no. 3, 2023.
- [8] I. Susila Ningsih, M. Chatri, and L. Advinda, “Flavonoid Active Compounds Found In Plants Senyawa Aktif Flavonoid yang Terdapat Pada Tumbuhan,” *Serambi Biologi*, vol. 8, no. 2, 2023.
- [9] Kahksha *et al.*, “Evaluation of Antidiabetic Effect of Luteolin in STZ Induced Diabetic Rats: Molecular Docking, Molecular Dynamics, In Vitro and In Vivo Studies,” *J Funct Biomater*, vol. 14, no. 3, Mar. 2023, doi: 10.3390/jfb14030126.
- [10] A. Safitri, F. Fatchiyah, D. R. T. Sari, and A. Roosdiana, “Phytochemical screening, in vitro anti-oxidant activity, and in silico anti-diabetic activity of aqueous extracts of *Ruellia tuberosa* L.,” *J Appl Pharm Sci*, vol. 10, no. 3, pp. 101–108, Mar. 2020, doi: 10.7324/JAPS.2020.103013.
- [11] G. Gautheron *et al.*, “The flavonoid resokaempferol improves insulin secretion from healthy and dysfunctional pancreatic β -cells,” *Br J Pharmacol*, Jan. 2024, doi: 10.1111/bph.17304.
- [12] N. Nerdy, E. D. L. Putra, G. Haro, and U. Harahap, “Penambatan In Siliko Senyawa Ester Naringenin Sebagai Antidiabetes,” *Talenta Conference Series: Tropical Medicine (TM)*, vol. 1, no. 1, pp. 245–250, Oct. 2018, doi: 10.32734/tm.v1i1.83.
- [13] L. Vo Van, E. C. Pham, C. V. Nguyen, N. T. N. Duong, T. Vi Le Thi, and T. N. Truong, “In vitro and in vivo antidiabetic activity, isolation of flavonoids, and in silico molecular docking of stem extract of *Merremia tridentata* (L.),” *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 146, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.biopha.2021.112611.
- [14] M. Z. Banday, A. S. Sameer, and S. Nissar, “Pathophysiology of diabetes: An overview,” *Avicenna J Med*, vol. 10, no. 04, pp. 174–188, Oct. 2020, doi: 10.4103/ajm.ajm_53_20.
- [15] J. Moini, “Pathophysiology of Diabetes,” in *Epidemiology of Diabetes*, Elsevier, 2019, pp. 25–43. doi: 10.1016/b978-0-12-816864-6.00003-1.
- [16] R. A. DeFronzo *et al.*, “Type 2 diabetes mellitus,” *Nat Rev Dis Primers*, vol. 1, Jul. 2015, doi: 10.1038/nrdp.2015.19.
- [17] T. Zulfa, A. D. Putri, R. P. Findrayani, M. Isrul, and N. Lolok, “Studi Molecular Docking Senyawa Kimia dari Herba Putri Malu (*Mimosa pudica*) Terhadap Inhibisi Enzim α -Glukosidase Sebagai Antidiabetes Melitus,” *Jurnal Pharmacia Mandala Waluya*, vol. 3, no. 4, pp. 225–233, 2024, doi: 10.54883/jpmw.v3i4.104.
- [18] N. D. T. Nguyen and L. T. Le, “Targeted proteins for diabetes drug design,” 2012, *IOP Publishing Ltd.* doi: 10.1088/2043-6262/3/1/013001.
- [19] D. A. Omoboyowa, T. C. Aribigbola, S. T. Akinsulure, D. S. Bodun, E. A. Olugbogi, and E. A. Oni, “In vitro and in silico Anti-diabetes mechanism of phytochemicals from *Curculigo pilosa* and its pharmacokinetic profiling via α -amylase inhibition,” *Aspects of Molecular Medicine*, vol. 5, Jun. 2025, doi: 10.1016/j.amolm.2025.100064.
- [20] Y. Eka Puspitasari, T. Dwi Sulistiyati, A. Nur Fajrin, and H. Oktorully Tampubolon, “Identifikasi Senyawa Fitokimia dari Daun

- Mangrove *Sonneratia alba* dan Analisis in Silico Sebagai Antidiabetes,” *JURNAL PERIKANAN DAN KELAUTAN*, vol. 27, no. 2, pp. 241–248, 2022, [Online]. Available: <http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>
- [21] L. Zhao *et al.*, “Efficient Synthesis and In Vitro Hypoglycemic Activity of Rare Apigenin Glycosylation Derivatives,” *Molecules*, vol. 28, no. 2, Jan. 2023, doi: 10.3390/molecules28020533.
- [22] H. Mechchate *et al.*, “In-Vivo Antidiabetic Activity and In-Silico Mode of Action of LC/MS-MS Identified Flavonoids in *Oleaster* Leaves,” *Molecules*, vol. 25, no. 21, Nov. 2020, doi: 10.3390/molecules25215073.
- [23] D. A. Omoboyowa, M. D. Agoi, S. A. Shodehinde, O. A. Saibu, and J. A. Saliu, “Antidiabetes study of *Spondias mombin* (Linn) stem bark fractions in high-sucrose diet-induced diabetes in *Drosophila melanogaster*,” *J Taibah Univ Med Sci*, vol. 18, no. 4, pp. 663–675, Aug. 2023, doi: 10.1016/j.jtumed.2023.01.011.
- [24] E. M. ALTUNER, “In Silico Proof of the Effect of Quercetin and Umbelliferone as Alpha-Amylase Inhibitors, Which Can Be Used in the Treatment of Diabetes,” *Kastamonu Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi*, vol. 22, no. 3, pp. 202–216, Dec. 2022, doi: 10.17475/kastorman.1215281.
- [25] I. K. Klara, R. M. Purwono, and P. Achmadi, “Analisis In Silico Senyawa Flavonoid Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) pada Reseptor α -Amilase Sebagai Antihiperqlikemik,” *ACTA VETERINARIA INDONESIA P-ISSN 2337-3202, E-ISSN 2337-43*, vol. 11, no. 3, 2023, [Online]. Available: <http://www.journal.ipb.ac.id/indeks.php/actavetindones>
- [26] F. Imtiaz *et al.*, “Prediction of α -Glucosidase Inhibitory Activity of LC-ESI-TQ-MS/MS-Identified Compounds from *Tradescantia pallida* Leaves,” *Pharmaceutics*, vol. 14, no. 12, Dec. 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14122578.
- [27] H. Tang, L. Huang, C. Sun, and D. Zhao, “Exploring the structure–activity relationship and interaction mechanism of flavonoids and α -glucosidase based on experimental analysis and molecular docking studies,” *Food Funct*,

vol. 11, no. 4, pp. 3332–3350, 2020, doi: 10.1039/C9FO02806D.