

**Analisis Penambatan Molekuler dan Prediksi Toksisitas dan ADME
Penghambat Enzim Dipeptidil Peptidase IV dari Senyawa Aktif
Momordica charantia L. sebagai Antidiabetes**

**Analysis of Molecular Docking and Prediction of Toxicity and ADME of
Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors by the Active Compounds of
Momordica charantia L. as Antidiabetic Agents**

Katerina Zielda Deviana, Diniatik*

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Jl. KH. Ahmad Dahlan, Kembaran, Banyumas, Purwokerto 53182, Indonesia.

*Corresponding author email: diniatik@yahoo.com.au

Received 11-09-2020 **Accepted** 08-10-2021 **Available online** 31-12-2021

ABSTRAK

Angka kejadian penyakit diabetes melitus (DM) di Indonesia terus meningkat setiap tahunnya, khususnya diabetes melitus tipe II yang disebabkan oleh resistensi insulin pada sel-sel tubuh. Salah satu pengobatan diabetes tipe II yang saat ini sedang dikembangkan adalah inhibitor enzim dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV). Banyak digunakan sebagai obat herbal, pare (*Momordica charantia* L.) mengandung senyawa yang bersifat antidiabetes, sehingga berpotensi sebagai inhibitor DPP-IV. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi potensi penghambatan dan beberapa prinsip aktif pare terhadap aktivitas enzim DPP-IV secara *in silico* melalui penambatan molekuler. Data tersebut diolah dengan metode doking molekuler menggunakan program PyRx-Vina didukung dengan program PyMOL dan PLIP untuk membuat profil visual ligan-protein, ligan alami PF2 digunakan sebagai ligan pembanding dengan 18 senyawa uji. Molekul dengan hasil doking terbaik akan diprediksi toksisitasnya menggunakan program Toxtree dan absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi (ADME) menggunakan program SwissADME secara *online*. Hasil doking menunjukkan *charantin* dan *oleanolic acid* memiliki *binding affinity* (ΔG) terendah yaitu -9.8 Kkal/mol dan -8.9 Kkal/mol, sedangkan ligan alami -8.7 Kkal/mol. Hasil prediksi toksisitas menunjukkan bahwa hanya ada satu senyawa yang memiliki toksisitas rendah (*oleanolic acid*) serta semua senyawa tidak bersifat karsinogenik. Hasil ADME menunjukkan bahwa hanya ada satu senyawa yang memenuhi aturan Lipinski (*epicatechin*). Hasil penambatan molekuler dengan metode PyRx-Vina menunjukkan bahwa senyawa aktif dari tanaman pare secara *in silico* terbukti dapat menghambat DPP-IV.

Kata kunci: doking molekuler, prediksi ADME (absorpsi, distribusi, metabolisme, eliminasi), prediksi toksisitas, tanaman pare

ABSTRACT

*The incidence of diabetes mellitus (DM) in Indonesia increases every year, primarily type II DM caused by insulin resistance in the peripheric tissues. Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor is a type II DM treatment currently being developed. Widely used as herbal medicine, bitter melon (*Momordica charantia* L.) contains antidiabetic compounds, so it has potential as a DPP-IV inhibitor. This study aims to predict the in silico inhibitory potential of several active principles of bitter melon on DPP-IV enzyme activity through molecular inhibition. The data was processed using the molecular docking method by the PyRx-Vina program supported by the PyMOL and PLIP programs to create a visual ligand-protein profile. Natural ligand PF2 was used as a ligand for comparison with 18 test compounds. Furthermore, the prediction of toxicity was conducted using the best docking results with the Toxtree program. The prediction of absorption, distribution, metabolism, and elimination (ADME) was carried out using the online SwissADME program. Docking results showed that charantin and oleanolic acid had the lowest binding affinity (ΔG) compared to natural ligands, namely -9.8 Kcal/mol and -8.9 Kcal/mol, while natural ligands were -8.7 Kcal/mol. The results of the toxicity prediction indicated that there was only one compound that had low toxicity, namely oleanolic acid, and all compounds were not carcinogenic. In addition, the ADME results showed that there was only one compound that met Lipinski's rules, namely epicatechin. In conclusion, the results of molecular docking with the PyRx-Vina method show that the active compound from the bitter melon plant in silico was proven to inhibit the DPP-IV.*

Keywords: bitter melon, molecular docking, prediction of ADME (absorption, distribution, metabolism, elimination), toxicity prediction

Pendahuluan

Diabetes Mellitus ialah penyakit yang berkontribusi terhadap tingginya angka kematian di dunia. Penyakit metabolik ini dikelompokkan menjadi diabetes tipe I dan tipe II. Diabetes tipe I terjadi sebab adanya kegagalan pankreas memproduksi insulin, sebaliknya Diabetes tipe II mengacu pada keadaan ketidakmampuan tubuh menggunakan insulin yang diproduksi tubuh secara efisien (Gaspersz & Sohilit, 2019). Organisasi Kesehatan Dunia (World Health Organization, WHO) menemukan bahwa 1,6 juta orang meninggal karena diabetes di seluruh dunia pada tahun

2016, dan jumlah penderita Diabetes diperkirakan akan meningkat menjadi 300 juta tahun 2025 dengan 90% dari mereka dengan diabetes tipe II (WHO, 2018).

Glucagon like peptide-1 (GLP-1) dan *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) merupakan hormon inkretin yang berfungsi dalam sekresi insulin postprandial. Namun, waktu paruh GLP 1 dan GIP dalam tubuh cukup singkat karena akan didegradasi oleh enzim DPP-IV. Oleh karena itu, keberadaan DPP-IV mengurangi jumlah GLP-1 dan GIP yang berperan menghasilkan insulin.

Beberapa inhibitor enzim DPP-IV yang sudah banyak digunakan sebagai obat dalam penggunaannya menimbulkan efek samping yang merugikan. Maka dari itu pemanfaatan tanaman herbal sebagai obat antidiabetes mulai banyak diminati (Jasmine, 2018).

Salah satu tanaman yang mempunyai kandungan zat hipoglikemik untuk antidiabetik adalah pare (*Momordica charantia* L.). Manfaat buah pare bagi kesehatan yaitu dapat meningkatkan nafsu makan, menyembuhkan penyakit kuning, memperlancar pencernaan, dan obat malaria. Hasil skrining fitokimia dari ekstrak metanol buah pare mengungkapkan keberadaan alkaloid, tanin, steroid, flavonoid, saponin, *phlobatannins*, *cardiacglycosides*, dan karbohidrat (Singh *et al.*, 2012). Senyawa aktif buah pare yang bertanggung jawab untuk mengontrol gula darah adalah *charantin*. Senyawa glikosida dari *oleanolic acid* dikenal meningkatkan toleransi glukosa pada diabetes tipe II. (Hafiza, 2019). Penelitian Adnyana *et al.* (2017) menunjukkan bahwa ekstrak buah pare pada dosis 59 mg memiliki efek antidiabetik, yaitu menurunkan kadar gula darah dari 413,3 mg/dl menjadi 152,80 mg/dl, dengan kontrol positif glibenklamid. Pada dosis 50 mg, berdasarkan hasil preparat histopatologi pankreas dan testis tikus, terjadi peningkatan jumlah sel Langerhans, penurunan penyerapan glukosa di usus, dan peningkatan jumlah sel Leydig. Menurut penelitian Elekofehinti *et al.*

(2018), tikus Wistar setelah diberi ekstrak buah pare mengalami peningkatan sekresi GLP-1 sebesar 295,7% dengan penurunan sekresi DPP-IV sebesar 87,2% dengan 20% inklusi dalam diet tikus. Menurut penelitian Fitri & Zulman (2018), terdapat persentase penurunan berat badan tikus setelah pemberian ekstrak sari buah pare (2,68%) dan kadar gula darah menurun dari 173,93 mg/dL menjadi 118,18 mg/dL. Penelitian etnobotani di Desa Tinading menunjukkan bahwa tanaman pare telah digunakan menurut pengalaman atau pengetahuan yang diperoleh secara turun temurun dalam mengobati diabetes mellitus. Bagian tanaman yang dimanfaatkan yaitu buah dan biji (Susila, 2017).

Dalam merancang dan mengembangkan senyawa baru sebagai obat antidiabetes, penggunaan studi *in silico* dengan metode penambatan molekuler (*molecular docking*) dipilih, lantaran memiliki keunggulan tersendiri dibandingkan pendekatan *in vivo* dan *in vitro*. Pada penelitian ini juga akan dilakukan prediksi toksisitas yang diharapkan memiliki toksisitas rendah dan mempunyai prediksi ADME aktivitas absorpsi, distribusi, metabolisme, dan eliminasi yang lebih baik.

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Perangkat komputer, Chimera 1.11, Chemdraw 8.0, Microsoft Excel 2013, PyRx, PyMol, Swiss-ADME, Toxtree.

Struktur kimia enzim DPP-IV kode PDB: 3F8S dengan ligan alami PF2 dan ligan uji struktur kimia bagian tanaman pare buah, daun, dan batang..

Jalannya Penelitian

1. Doking molekuler

Struktur ligan uji senyawa aktif pare diunduh secara 3D dari situs Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Kode enzim DPP-IV 3F8S diunduh dari situs PDB (<https://www.rcsb.org/pdb>).

Preparasi reseptor dilakukan menggunakan chimera 1.11 tujuannya memisahkan antara protein dengan ligan alaminya dan menghilangkan pengotor lainnya. Optimasi struktur dilakukan menggunakan Chemdraw 8.0 untuk mendapatkan konformasi yang stabil.

Validasi doking dilakukan menggunakan PyRx. Kemudian dilakukan pengaturan gridbox didapatkan dimensi x, y, z 25 Å dan pusat x 18.2017, pusat y 17.7151, pusat z 33.7250. Hasil validasi dilihat dari nilai RMSD yaitu $< 2 \text{ \AA}$ (Dhanik et al., 2013).

Hasil doking di-merge dengan reseptor DPP IV menggunakan PyMOL yang kemudian di visualisasi menggunakan PLIP.

2. Prediksi toksisitas

Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan Toxtree dengan parameter berdasarkan *Cramer rules*, dan *Carcinogenicity (genotox and*

non-genotox) and mutagenicity rulebase by ISS.

3. Prediksi ADME

Program SwissADME diakses melalui situs (<http://www.swissadme.ch.Specialists>).

Hasil dan Pembahasan

Doking Molekuler

Doking dilakukan terhadap senyawa aktif tanaman pare sebanyak 18 senyawa dengan reseptor 3F8S dan menggunakan ligan alami PF2 sebagai ligan pembanding. Binding affinity digunakan sebagai parameter utama untuk menentukan kualitas hasil doking molekuler (Du et al., 2016).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ligan alami sekaligus sebagai ligan pembanding memiliki ikatan spontan dengan enzim DPP IV dengan binding affinity sebesar -8.7 kkal/mol , sedangkan bagian buah yaitu *charantin* memiliki ikatan yang paling spontan di antara semua ligan uji maupun ligan alami yaitu sebesar -9.8 kkal/mol . Ligan uji bagian batang yang memiliki *binding affinity* lebih rendah berikutnya yaitu *oleanolic acid* sebesar -8.9 kkal/mol . Kemudian ligan uji yang *binding affinity* mendekati ligan alami pada bagian buah yaitu *stigmastan-3 ol* sebesar -8.4 kkal/mol , *stigmasterol* -8.1 kkal/mol , *cucurbitacin β dihydro* -8.4 kkal/mol , *chlorogenic acid* sebesar -7.8 kkal/mol , dan bagian batang yaitu *epicatechin* -7.5 kkal/mol (Tabel 1). Berdasarkan hasil doking molekuler dapat dikatakan tanaman pare berpotensi menurunkan kadar gula darah (Anitha et al., 2015).

Tabel 1. Hasil doking molekuler terhadap ligan uji

Bagian tanaman pare	Ligan	Binding affinity (Kcal/mol)
	Ligan alami	-8.7
Buah	<i>Charantin</i>	-9.8
Buah	<i>Gentisic acid</i>	-5.6
Buah	<i>1-pentadecyne</i>	-4.7
Buah	<i>Cucurbitacin B dihydro</i>	-8.4
Buah	<i>Cis-9-hexadecenal</i>	-4.9
Buah	<i>Hexadecanoic acid, methyl ester</i>	-4.9
Buah	<i>Pentadecanoic acid14- methyl-, methyl ester</i>	-5.4
Buah	<i>Stigmasterol</i>	-8.1
Buah	<i>Oleic acid</i>	-4.8
Buah	<i>Stigmastan-3 ol</i>	-8.4
Buah	<i>Linoleat acid</i>	-5.6
Buah	<i>Chlorogenic acid</i>	-7.8
Buah	<i>Gallic acid</i>	-5.8
Daun	<i>Caffeic acid</i>	-5.9
Batang	<i>Epicatechin</i>	-7.5
Batang	<i>P-coumaric acid</i>	-5.6
Batang	<i>Ferullic acid</i>	-5.8
Batang	<i>Oleanolic acid</i>	-8.9

Sumber ligan uji senyawa aktif pada tanaman pare (Singh *et al.*, 2012) dan (Hafiza, 2019).

Selain dilihat dari *binding affinity* juga harus dilihat dari interaksi ligan uji pada protein DPP IV. Hasil interaksi ligan alami dapat dilihat pada Tabel 2. Kesamaan residu asam amino pada *charantin* dan PF2 yaitu jenis ikatan hidrogen residu ARG125, TYR662. Kesamaan residu asam amino pada *oleanolic acid* dan PF2 yaitu ikatan hidrofobik residu TYR666. Kesamaan residu asam amino pada *stigmastan-3 ol* dan PF2 yaitu ikatan hidrofobik residu TYR666 dan ikatan hidrogen residu GLU206. Kesamaan residu asam amino pada *epicatechin* dan PF2 yaitu ikatan hidrofobik residu TYR666 dan ikatan hidrogen residu ARG125. Kesamaan residu asam amino pada *chlorogenic acid* dan PF2 yaitu ikatan hidrogen residu ARG125 (Gambar 1).

Prediksi Toksisitas

Senyawa yang diprediksi adalah tujuh senyawa terbaik hasil doking molekuler. Hasil prediksi toksisitas menunjukkan bahwa senyawa toksisitas rendah yang terkandung dalam batang yaitu *oleanolic acid* (Tabel 3). Termasuk senyawa dengan struktur kimia yang diyakini aman. Senyawa yang memiliki tingkat toksisitas yang sedang yaitu *stigmasterol* (buah) dan *chlorogenic acid* (buah). Sedangkan senyawa lainnya memiliki tingkat toksisitas yang tinggi. Termasuk senyawa dengan struktur kimia yang diyakini tidak memberikan jaminan keamanan, memungkinkan toksisitas yang signifikan, atau memiliki gugus fungsi reaktif (Benigni *et al.*, 2018). Hasil prediksi *carcinogenicity* menyatakan bahwa semua senyawa termasuk non karsinogenik sehingga aman untuk dijadikan obat (Cogliano *et al.*, 2010).

Tabel 2. Hasil doking molekuler dan interaksi reseptor dengan ligan uji

Nama senyawa uji	Binding affinity	Jenis ikatan	Residu Asam Amino
Ligan alami	-8.7	Ikatan hidrofobik Ikatan hidrogen Interaksi kation	TYR631, TYR666 ARG125, GLU206, TYR662 PHE357
Charantin	-9.8	Ikatan hidrofobik Ikatan hidrogen	ARG356, PHE357, PHE357, PHE357, PHE357, PHE357, PHE357, ILE374, ILE374 ARG125, TYR547, TYR547, TYR547, SER630, TYR631, TYR662, ASN710
Oleanolic acid	-8.9	Ikatan hidrofobik	PHE357, TYR547, TYR585, TYR666, TYR666
Stigmastan-3 ol	-8.4	Ikatan hidrogen Jembatan garam Ikatan hidrofobik	GLU205, GLN553 ARG125 PHE357, PHE357, PHE357, PHE357, TYR547, TYR547, TYR547, TYR547, LYS554, TYR585, TYR666
Cucurbitacin B dihydro	-8.4	Ikatan hydrogen Ikatan hidrofobik Ikatan hidrogen	GLU206 PHE357, PHE357, TYR547, TYR547, LYS554, TRP629 SER209, SER209, VAL546, TRP629, GLY632
Stigmasterol	-8.1	Jembatan garam Ikatan hidrofobik	LYS554 PHE357, PHE357, PHE357, PHE357, TYR547, TYR547, TYR547, LYS55A, TYR585
Epicatechin	-7.5	Ikatan hidrogen Ikatan hidrofobik Ikatan hidrogen	GLU205, ARG669 TYR666 ARG125, GLU205, SER209, PHE357, ARG358, SER630, SER630, ARG669, ARG669, ASN710
Chlorogenic acid	-7.8	Ikatan hidrofobik Ikatan hydrogen	PHE357, PHE357, PHE357, VAL711 ARG125, GLU205, SER209, ARG358, ARG358, TYR547, TYR547, SER630, SER630, TYR631, TYR666, HIS740

*Warna kuning menunjukkan adanya kesamaan interaksi ligan uji dan ligan alami

Prediksi ADME

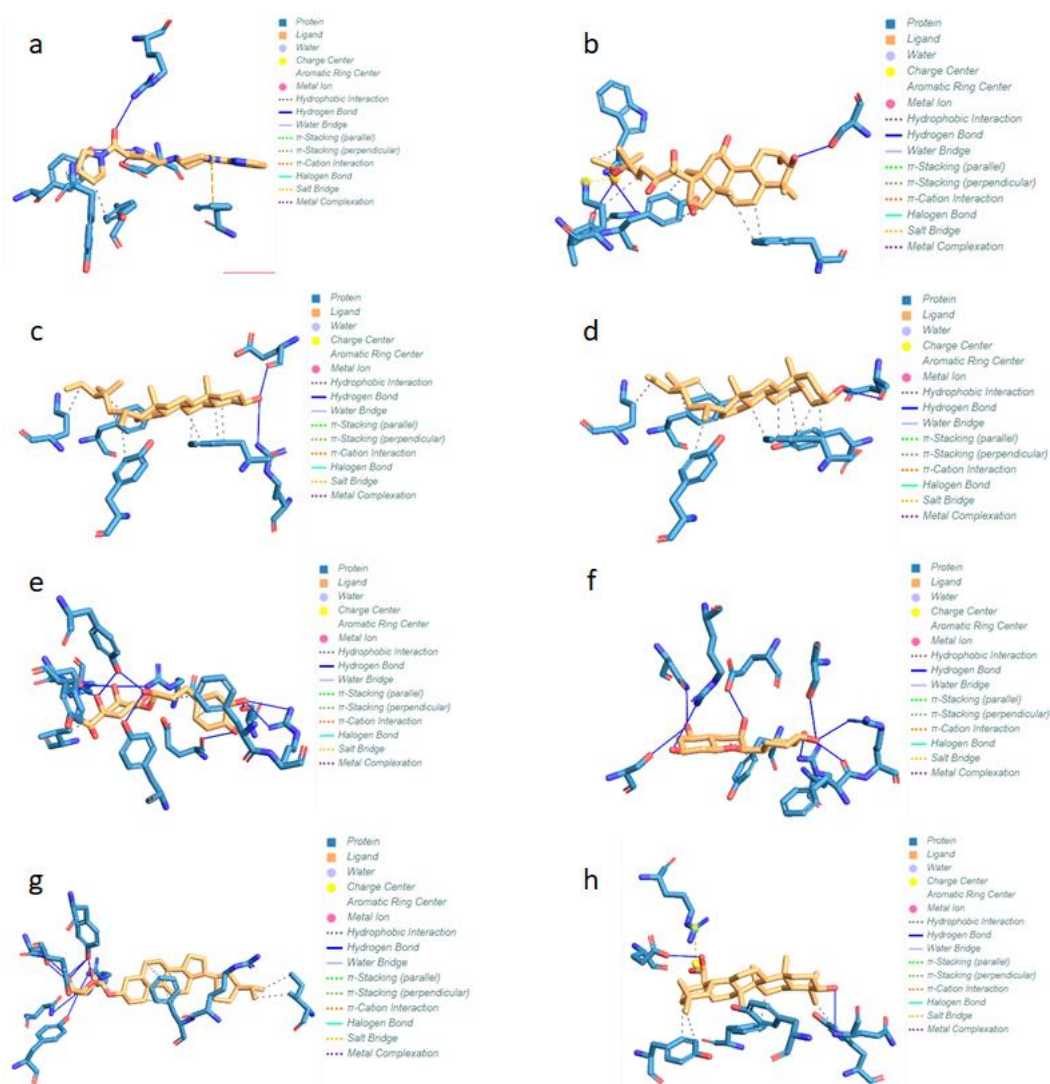
Ligan yang berpotensi dimanfaatkan sebagai obat harus memenuhi aturan Lipinski (RO5) *Lipinski rule of five* (Daiana et al., 2017). Semua senyawa mempunyai berat molekul kurang dari 500 g/mol kecuali *cucurbitacin B dihydro* dan *charantin* (Tabel 4 dan 5). Hal ini mempengaruhi molekul berdifusi menembus membran

sel. Semua senyawa memiliki akseptor hidrogen kurang dari 10 dan donor hidrogen kurang dari 5 kecuali *chlorogenic acid*. Semakin tinggi kapasitas pengikatan hidrogen, maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan untuk proses absorpsi. Senyawa yang memiliki lipofilisitas kurang 5 kecuali *stigmasterol*, *stigmastan-3 ol*, *oleanolic acid*, dan *charantin*. Hal ini menandakan

obat-obat yang lipofilik akan terikat dengan protein plasma maka akan dibawa oleh darah keseluruh tubuh (Ndombera *et al.*, 2019).

Hasil prediksi ADME yang memenuhi kriteria aturan Lipinski yaitu senyawa *epicatechin* bagian batang.

Semua ligan yang digunakan pada penelitian ini, terdapat beberapa ligan yang tidak memenuhi aturan Lipinski sehingga dianggap akan memiliki kemungkinan sifat farmakologi yang buruk jika dijadikan obat.



Gambar 1. Visualisasi doking molekuler ligan dan protein. (a) Ligan alami PF2, (b) *cucurbitacin β dihydro*, (c) *stigmasterol*, (d) *stigmastan-3 ol*, (e) *chlorogenic acid*, (f) *epicatechin*, (g) *charantin*, (h) *oleanolic acid*

Tabel 3. Hasil prediksi toksisitas

Senyawa	Cramer rules	Carcinogenicity (genotox and non-genotox) and mutagenicity rulebase by ISS
<i>Cucurbitacin B dihydro</i>	High	Negative
<i>Stigmasterol</i>	Intermediate	Negative
<i>Stigmastan-3 ol</i>	High	Negative
<i>Oleanolic acid</i>	Low	Negative
<i>Charantin</i>	High	Negative
<i>Chlorogenic acid</i>	Intermediate	Negative
<i>Epicatechin</i>	High	Negative

Tabel 4. Hasil prediksi ADME

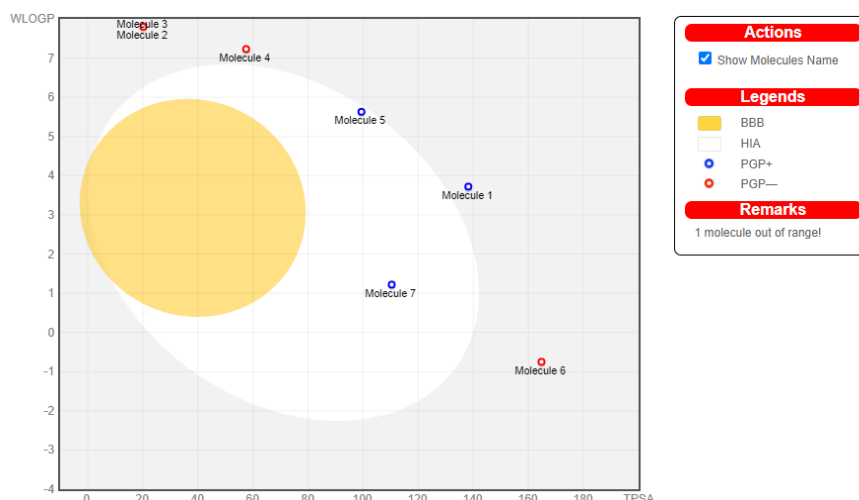
Senyawa	Formula	Berat molekul <500(g/mol)	H-bond acceptor <10	H-bond donors <5	Log P <5	Kelarutan dalam air
<i>Cucurbitacin B dihydro</i>	C ₃₂ H ₄₈ O ₈	560.72	8	3	3.25	Sedang
<i>Stigmasterol</i>	C ₂₉ H ₄₈ O	412.69	1	1	6.98	Sedang
<i>Stigmastan-3 ol</i>	C ₂₉ H ₅₂ O	416.72	1	1	7.11	Rendah
<i>Oleanolic acid</i>	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	456.70	3	2	6.07	Rendah
<i>Charantin</i>	C ₃₅ H ₅₈ O ₆	574.83	6	4	5.30	Larut
<i>Chlorogenic acid</i>	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	354.31	9	6	-0.39	Sangat larut
<i>Epicatechin</i>	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	290.27	6	5	0.85	Larut

Tabel 5. Nilai parameter farmakokinetika senyawa uji

Senyawa	GI Absorption	BBB Permeant	Pgp substrate	CYP 1A2	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 3A4	Bioavailability score
<i>Cucurbitacin B dihydro</i>	Low	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	0.55
<i>Stigmasterol</i>	Low	No	No	No	No	Yes	No	No	0.55
<i>Stigmastan-3 ol</i>	Low	No	No	No	No	No	No	No	0.55
<i>Oleanolic acid</i>	Low	No	No	No	No	No	No	No	0.56
<i>Charantin</i>	High	No	Yes	No	No	No	No	No	0.55
<i>Chlorogenic acid</i>	Low	No	No	No	No	No	No	No	0.11
<i>Epicatechin</i>	High	No	Yes	No	No	No	No	No	0.55

Hasil dari prediksi ADME Senyawa *charantin* dan *epicatechin* mempunyai kemampuan penyerapan yang tinggi dalam gastrointestinal (HIA) sehingga hal ini memudahkan dalam proses absorpsi di saluran pencernaan, dari hasil prediksi ADME semua senyawa

tidak berpenetrasi ke sawar darah otak, senyawa yang termasuk P-gp substrat yaitu *cucurbitacin B dihydro*, *charantin*, dan *epicatechin*. Sehingga dapat mempengaruhi proses distribusi dan bioavailabilitas obat.



Gambar 2. The *BOILED-Egg* parameter farmakokinetika senyawa uji meliputi *human gastrointestinal absorption* (HIA), *blood brain barrier* (BBB), and *P-glycoprotein* (P-gp).

Metabolisme obat umumnya berlangsung di hati (liver), enzim sitokrom P450 ditemukan di hati. Terdapat beberapa senyawa yang termasuk dalam inhibitor enzim sitokrom P450. Berdasarkan parameter kinetika bahwa ketujuh senyawa aktif dalam tanaman papedapat dikatakan memiliki *drug likeness* yang baik.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil docking molekuler dengan metode PyRx-Vina tanaman pare terbukti mampu menghambat enzim DPP-IV berdasarkan *binding affinity*. *Binding affinity* terbaik dari ligan alami PF2 (-8.7) yaitu terdapat pada tujuh senyawa antara lain yang terkandung dalam buah adalah *charantin* (-9.8), *cucurbitacin B dihidro* (-8.4), *stigmasterol* (-8.1), *stigmastan-3 ol* (-8.4), dan *chlorogenic acid* (-7.8). Yang terkandung dalam batang adalah *oleanolic acid* (-8.9), dan *epicatechin* (-

7.5). Berdasarkan hasil prediksi toksisitas senyawa yang memiliki toksisitas rendah terkandung dalam batang yaitu *oleanolic acid*. Hasil prediksi ADME yang memenuhi kriteria aturan Lipinski yaitu senyawa *epicatechin* bagian batang tetapi memiliki toksisitas tinggi.

Daftar Pustaka

- Adnyana, I. D. P. A. *et al.* (2017). Efek Anti Diabetes Buah Pare (*Momordica charantia* Linn.) Terhadap Kadar Glukosa Darah, Sel Penyusun Pulau Langerhans dan Sel Leydig pada Tikus Putih Hiperglikemia. Surabaya: *Acta Veterinaria Indonesiana*, 4(2): Hal. 43–50.
- Anitha K, *et al.* (2015). Molecular docking study on dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *IJRDL*. 2(5): Hal. 602-610.
- Benigni, R. *et al.* (2008). The Benigni/Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity a

- module of Toxtree. Italy: Health San Francisco
- Cogliano, V. J. *et al.* (2010). Preventable exposures associated with human cancers. *Journal of the National Cancer Institute*.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, Hal. 1–13.
- Dhanik, A., McMurray, J. S., & Kavraki, L. E. (2013). DINC : A new AutoDock-based protocol for docking large ligands. *BMC Structural Biology*, Hal. 1-4.
- Du, X, *et al.* (2016). Insights into protein–ligand interactions: Mechanisms, models, and methods. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2): Hal. 144.
- Elekofehinti, O. O. *et al.* (2018). Potential use of bitter melon (*Momordica charantia*) derived compounds as antidiabetics: In silico and in vivo studies. *Pathophysiology*, 25(4): Hal. 327–333.
- Fitri, E. D. S., & Zulman, E. (2018). Pengaruh ekstrak jus segar dan rebusan pare (*Momordica charantia* L.) terhadap tikus diabetes. Bengkulu: Fakultas Pertanian, Universitas Bengkulu. 2(1): Hal. 28-33
- Gaspersz, N., & Sohilait, M. R. (2019). Penambatan Molekuler α , β , dan γ -mangostin Sebagai Inhibitor α -amilase Pankreas Manusia. Ambon: Chemistry Department, Faculty of Mathematics and Natural Sciences Pattimura University, *Indo. J. Chem. Res.* 6(2): Hal. 1–8.
- Hafiza. I. (2019). *Analisis Penambatan Molekul Senyawa Aktif Pare (Momordica charantia) Pada Enzim Maltase Glucoamylase Untuk Agen Anti-Diabetes* Bogor: Departemen Fisika, Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor.
- Jasmine, A. J. (2018). *Penambatan Molekuler Senyawa Kurkuminoid, Xanthorizol, B -Elemenon, Zedoaron Terhadap Aktivitas Inhibisi Enzim Dipeptidil Peptidase IV.* Bogor: Departemen Biokimia. Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam. Institut Pertanian Bogor.
- Ndombera, F., Maiyoh, G. K., & Twei, V. C. (2019). *Pharmacokinetic, Physicochemical and Medicinal Properties of N-glycoside Anti-cancer Agent More Potent than 2-Deoxy-D-Glucose in Lung Cancer Cells.*
- Singh R., *et al* (2012). Gas Chromatography-Mass Spectrometry Analysis and Phytochemical Screening of Methanolic Fruit Extract of *Momordica charantia*. India: Banaras Hindu University.
- Susila, K. A., Tellu, A. T., Tangge, L. (2017). Jenis dan pemanfaatan tanaman obat di Desa Tinading dan pengembangannya sebagai media pembelajaran. *eJurnal Ilmiah Pendidikan Biologi.* 5(2): Hal 60–7