

BAB 2

LANDASAN TEORI

Bab ini memaparkan landasan teoretis yang mendasari analisis farmakologi jaringan berbasis tumbuhan obat tradisional untuk pengelolaan Diabetes Mellitus Tipe 1. Tinjauan literatur ini mengikuti perkembangan sistematis dari patofisiologi kompleks diabetes autoimun hingga mekanisme molekuler terapi yang berasal dari tumbuhan, yang *culminating* dalam metodologi komputasional yang digunakan dalam penelitian ini. Dimulai dengan pembahasan Diabetes Mellitus Tipe 1 sebagai gangguan autoimun multifaset, pembahasan berlanjut ke potensi terapeutik tumbuhan obat, prinsip farmakologi jaringan, algoritma *centrality* untuk mengidentifikasi senyawa bioaktif kunci, dan pendekatan *molecular docking* untuk memvalidasi interaksi senyawa-target. Kerangka teoretis komprehensif ini menetapkan landasan ilmiah untuk menerapkan pendekatan biologi sistem dalam memahami bagaimana Temu Hitam, Jeringau, dan Jahe dapat secara kolektif memodulasi jaringan molekuler kompleks yang terlibat dalam patogenesis diabetes, memberikan landasan konseptual untuk analisis komputasional yang dipresentasikan dalam bab-bab berikutnya.

2.1 Diabetes Mellitus Tipe 1: Penyakit Autoimun Kompleks

Diabetes Mellitus Tipe 1 adalah kondisi autoimun yang serius yang mempengaruhi jutaan orang di seluruh dunia. Kondisi ini menyebabkan kematian permanen sel β pankreas yang memproduksi insulin. Memahami mekanisme molekuler yang berperan dalam penyakit ini sangat penting untuk merancang strategi pengobatan yang efektif, yang tidak hanya mengatasi pengelolaan glikemik tetapi juga patogenesis autoimun yang mendasari yang mendorong perkembangan penyakit.

2.1.1 Gambaran Umum Penyakit dan Dampak Global

Diabetes Mellitus Tipe 1 (T1DM) merupakan gangguan autoimun kronis yang ditandai dengan destruksi progresif sel pankreas yang memproduksi insulin, menyebabkan defisiensi insulin absolut [19]. Berbeda dengan bentuk diabetes lainnya, T1DM umumnya muncul pada masa kanak-kanak atau remaja,

memerlukan terapi penggantian insulin seumur hidup dan pengelolaan penyakit yang komprehensif [20].

Beban global T1DM terus meningkat, dengan sekitar 1,1 juta anak dan remaja di seluruh dunia hidup dengan kondisi ini [1]. Penyakit ini menunjukkan variasi geografis yang signifikan dalam tingkat insidensi, berkisar dari kurang dari 1 per 100.000 per tahun di beberapa negara Asia hingga lebih dari 40 per 100.000 per tahun di Finlandia dan negara-negara Nordik lainnya [21]. Meskipun data rinci tentang T1DM di Indonesia masih terbatas, diperkirakan sekitar 3.900 anak dan remaja menderita penyakit ini [1]. Variasi ini menunjukkan interaksi kompleks antara predisposisi genetik dan faktor lingkungan dalam perkembangan penyakit.

2.1.2 Patogenesis Molekuler

T1DM ditandai dengan destruksi autoimun sel β pankreas yang memproduksi insulin, yang menyebabkan defisiensi insulin absolut [22]. Patogenesisnya melibatkan beberapa proses kunci:

1. **Predisposisi Genetik:** Beberapa lokus genetik berkontribusi terhadap kerentanan terhadap diabetes tipe 1 (T1DM), dengan gen HLA kelas II (terutama HLA-DR3-DQ2 dan HLA-DR4-DQ8) bertanggung jawab atas sekitar 50% risiko genetik [23].
2. **Faktor Lingkungan:** Berbagai faktor lingkungan dapat memicu atau mempercepat autoimunitas pada individu yang rentan secara genetik, termasuk:
 - Infeksi virus (terutama enterovirus)
 - Paparan dini terhadap protein susu sapi atau gluten
 - Kekurangan vitamin D
 - Perubahan mikrobioma usus [24]
3. **Autoimunitas:** Proses penyakit melibatkan aktivasi sel T yang bereaksi terhadap diri sendiri dan produksi antibodi autoimun terhadap antigen sel β , termasuk:
 - Autoantibodi insulin (IAA)
 - Autoantibodi dekarboksilase asam glutamat (GADA)

- Autoantibodi antigen terkait insulinoma-2 (IA-2A)
 - Autoantibodi transporter seng 8 (ZnT8A) [25]
4. ***β -cell Destruction***: Penghancuran progresif sel β melalui mekanisme imun seluler, melibatkan sel T CD4+ dan CD8+, sel B, dan sel imun bawaan. Proses ini biasanya terjadi selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun sebelum gejala klinis muncul [26].
5. **Gangguan Metabolik**: Kekurangan insulin yang absolut menyebabkan:
- Gangguan penyerapan glukosa pada jaringan yang sensitif terhadap insulin
 - Produksi glukosa hati yang tidak terkendali
 - Peningkatan lipolisis dan ketogenesis
 - Proteolisis [27]

Patofisiologi T1DM juga melibatkan gangguan regulasi hormon kontra-regulasi (glukagon, epinefrin, kortisol, dan hormon pertumbuhan), yang berkontribusi pada hiperglikemia dan ketosis [28].

2.1.3 Batasan Terapi Saat ini

Pengelolaan diabetes tipe 1 (T1DM) saat ini bergantung pada terapi penggantian insulin eksogen, yang diberikan melalui suntikan insulin harian atau sistem infus insulin subkutan kontinu. Meskipun kemajuan teknologi telah meningkatkan kontrol glikemik, batasan signifikan tetap ada, termasuk risiko hipoglikemia, variabilitas glikemik, dan ketidakmampuan untuk mengatasi proses autoimun yang mendasari [29]. Sifat progresif dari kerusakan autoimun berarti bahwa pengobatan konvensional sebagian besar bersifat reaktif daripada preventif. Kesenjangan terapeutik ini telah mendorong penelitian tentang pendekatan komplementer yang berpotensi memodulasi proses autoimun, mengurangi peradangan, atau melindungi sel yang tersisa dari kerusakan lebih lanjut.

2.2 Tanaman Obat Tradisional sebagai Sumber Terapi

Potensi terapeutik tumbuhan obat melampaui penggunaan historisnya dalam sistem pengobatan tradisional, menyediakan sumber daya yang luas dari senyawa

bioaktif dengan berbagai mekanisme aksi. Senyawa alami ini menawarkan peluang unik untuk menangani karakter kompleks penyakit yang rumit berkat sifat multi-targetnya yang inheren, menjadikannya sebagai pendekatan pelengkap yang layak untuk terapi konvensional yang berfokus pada satu target.

2.2.1 Obat Tradisional dalam Pelayanan Kesehatan Modern

Sistem pengobatan tradisional telah memanfaatkan ramuan herbal untuk mengelola kondisi serupa diabetes selama ribuan tahun. Pendekatan empiris ini, yang dikembangkan melalui generasi pengamatan dan pengalaman, sering kali menggunakan formulasi multi-herbal kompleks yang menargetkan berbagai aspek patofisiologi penyakit secara bersamaan [30]. Integrasi obat herbal tradisional ke dalam sistem kesehatan modern merupakan jalur yang menjanjikan untuk mengatasi keterbatasan terapi konvensional pada diabetes tipe 1 (T1DM). Berbeda dengan obat sintetis yang dirancang untuk interaksi tunggal, tumbuhan obat mengandung ratusan senyawa bioaktif yang secara kolektif dapat memodulasi jalur-jalur yang terlibat dalam autoimunitas, peradangan, dan regulasi metabolik.

2.2.2 Keanekaragaman Fitokimia dan Aktivitas Biologis

Tumbuhan menghasilkan keanekaragaman yang luar biasa dari metabolit sekunder, yang berkembang terutama untuk pertahanan terhadap patogen, herbivora, dan stres lingkungan. Senyawa-senyawa ini, termasuk alkaloid, fenolik, terpenoid, dan glikosida, sering menunjukkan aktivitas biologis yang kuat yang relevan dengan kesehatan manusia [31]. Aktivitas biologis senyawa tumbuhan berasal dari kemampuannya berinteraksi dengan target molekuler spesifik dalam sel manusia, termasuk:

- Inhibisi atau aktivasi enzim
- Modulasi reseptor
- Regulasi faktor transkripsi
- Gangguan jalur sinyal seluler
- Modifikasi struktur membran

Kemampuan molekuler ini memungkinkan senyawa tumbuhan memengaruhi proses biologis kompleks seperti respons imun, kaskade inflamasi, dan respons stres seluler.

2.3 Tanaman Obat Tradisional sebagai Sumber Terapi

Tiga tumbuhan obat dipilih untuk diteliti karena penggunaannya historisnya dalam pengobatan penyakit inflamasi dan metabolik, serta bukti ilmiah yang semakin banyak mendukung kemampuan imunomodulator dan antioksidan. Tumbuhan-tumbuhan ini—Temu Hitam, Jeringau, dan Jahe—memiliki profil fitokimia yang berbeda dan dapat mengatasi berbagai aspek patofisiologi T1DM melalui jalur yang berbeda namun berpotensi sinergis.

2.3.1 Temu Hitam (*Curcuma aeruginosa* Roxb.)

Temu Hitam, anggota keluarga *Zingiberaceae*, telah secara tradisional digunakan dalam pengobatan tradisional Asia Tenggara untuk berbagai kondisi inflamasi dan metabolik. Rimpang tumbuhan ini mengandung senyawa bioaktif unik, termasuk *sesquiterpenoid* (*germacrone*, *curzerenone*), *curcuminoid*, dan minyak esensial dengan sifat *imunomodulator* yang telah terbukti [32]. Penelitian menunjukkan bahwa senyawa Temu Hitam dapat menghambat produksi sitokin pro-inflamasi, memodulasi aktivasi sel T, dan memberikan perlindungan antioksidan - mekanisme yang sangat relevan dengan patofisiologi T1DM [33]. Penggunaan tradisional tumbuhan ini untuk kondisi inflamasi sejalan dengan kemampuannya yang telah terbukti untuk menghambat jalur sinyal NF-KB yang berperan sentral dalam proses autoimun.

2.3.2 Jeringau (*Acorus calamus* L.)

Jeringau, yang termasuk dalam keluarga *Acoraceae*, mengandung *fenilpropanoid* (terutama β -asarone), *sesquiterpen*, dan *flavonoid* yang memiliki efek *imunomodulator* yang telah didokumentasikan [34]. Aplikasi tradisionalnya meliputi pengobatan gangguan inflamasi dan kondisi terkait imunitas dalam berbagai konteks budaya. Senyawa bioaktif tumbuhan ini telah terbukti mampu menekan produksi *sitokin* pro-inflamasi, memodulasi fungsi *limfosit T*, dan meningkatkan aktivitas enzim antioksidan [34]. Sifat-sifat ini menunjukkan potensi

kegunaan dalam menangani komponen inflamasi pada patogenesis diabetes tipe 1 (T1DM).

2.3.3 Ginger (*Zingiber officinale Roscoe*)

Jahe merupakan salah satu tumbuhan obat yang paling banyak diteliti, mengandung lebih dari 400 senyawa bioaktif, dengan *gingerol*, *shogaol*, dan *paradol* sebagai senyawa bioaktif utama [11]. Jahe telah digunakan secara medis selama lebih dari 5.000 tahun dalam berbagai sistem pengobatan tradisional. Dalam pengobatan tradisional Tiongkok (TCM) dan Ayurveda, jahe digunakan karena sifat anti-inflamasi dan modulator imunnya. Dalam pengobatan tradisional Indonesia, jahe digunakan untuk mengobati berbagai kondisi inflamasi dan terkait imun [35]. Tanaman ini telah menunjukkan sifat antiinflamasi, antioksidan, dan *imunomodulator* yang relevan dengan kondisi autoimun.

Senyawa jahe telah menunjukkan kemampuan untuk menghambat proliferasi sel T, mengatur keseimbangan Th1/Th2, menekan sitokin pro-inflamasi, dan melindungi sel β pankreas dari stres oksidatif [36]. Efek multifaset ini menempatkan jahe sebagai kandidat yang menjanjikan untuk mengatasi berbagai aspek patofisiologis diabetes tipe 1 (T1DM).

2.4 Farmakologi Jaringan: Pendekatan Kedokteran Sistem

Kompleksitas gangguan seperti T1DM memerlukan alat analitis yang mampu menangkap interaksi rumit antara berbagai zat kimia, target, dan jalur biologis secara bersamaan. Farmakologi jaringan memberikan pandangan tingkat sistem dengan menyediakan kerangka kerja matematis untuk memahami bagaimana obat-obatan tradisional menghasilkan efek terapeutik melalui mekanisme multi-komponen dan multi-target yang konsisten dengan prinsip dasar organisasi jaringan biologis.

2.4.1 Landasan Teoritis

Farmakologi jaringan muncul dari pemahaman bahwa penyakit, terutama kondisi kompleks seperti gangguan autoimun, disebabkan oleh gangguan pada jaringan biologis [37]. Pendekatan ini secara fundamental sejalan dengan prinsip kedokteran tradisional, di mana kondisi penyakit kompleks ditangani melalui intervensi multi-komponen dan multi-target. Landasan teoretis didasarkan pada

beberapa prinsip kunci: **Pemahaman pada Tingkat Sistem:** Penyakit dipandang sebagai sifat yang muncul dari jaringan biologis yang tidak berfungsi dengan baik, yang melibatkan gen, protein, metabolit, dan interaksi di antara mereka [38]. **Polifarmakologi:** Pengakuan bahwa efek terapeutik seringkali berasal dari modulasi simultan terhadap banyak target daripada penghambatan selektif terhadap target tunggal [39].

Ketahanan Jaringan: Pemahaman bahwa sistem biologis menunjukkan redundansi dan mekanisme kompensasi yang mungkin memerlukan pendekatan multi-target untuk intervensi yang efektif [40].

2.4.2 Representasi Jaringan Matematis

Jaringan biologis secara matematis diwakili sebagai graf $G = (V, E)$, di mana V mewakili himpunan simpul (entitas biologis) dan E mewakili himpunan tepi (interaksi antara entitas). Seperti pada Persamaan 2.1, Matriks adjacency A menggambarkan topologi jaringan, di mana

$$A_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{menunjukkan adanya interaksi antara simpul } i \text{ dan } j \\ 0 & \text{menunjukkan tidak adanya interaksi.} \end{cases} \quad (2.1)$$

Dan Persamaan 2.2 menunjukkan jaringan berberat yang mewakili kekuatan interaksi atau tingkat kepercayaan:

$$w(i, j) = \text{kekuatan interaksi antara simpul } i \text{ dan } j \quad (2.2)$$

Sifat topologi jaringan dapat dianalisis secara kuantitatif menggunakan berbagai pendekatan matematis, memungkinkan identifikasi komponen kritis dan pola interaksi dalam sistem biologis [41].

2.4.3 Aplikasi dalam Penelitian Obat Tradisional

Farmakologi jaringan menyediakan kerangka kerja sistematis untuk memahami bagaimana obat tradisional mencapai efek terapeutik melalui hubungan kompleks antara senyawa, target, dan penyakit. Pendekatan ini memungkinkan:

- Identifikasi senyawa bioaktif kunci dalam ekstrak tumbuhan kompleks

- Penjelasan mekanisme molekuler yang mendasari klaim terapeutik tradisional
- Prediksi efek sinergis potensial di antara senyawa tumbuhan
- Optimasi rasional formulasi tradisional berdasarkan sifat jaringan

[42]

2.5 Analisis *Centrality* dalam Jaringan Biologis

Beberapa simpul dalam jaringan biologis kompleks memiliki dampak yang lebih besar terhadap operasi sistem dan hasil terapi dibandingkan dengan simpul lainnya. Algoritma *centrality* menyediakan metode kuantitatif untuk mengidentifikasi komponen-komponen kritis ini, memungkinkan prioritas sistematis senyawa bioaktif dan target protein berdasarkan lokasi jaringan dan pola efek dalam jaringan interaksi senyawa-target-penyakit.

2.5.1 Dasar Teoritis Pengukuran *Centrality*

Pengukuran *centrality* mengukur pentingnya simpul individu dalam struktur jaringan, memberikan pendekatan sistematis untuk mengidentifikasi komponen kritis dalam sistem biologis yang kompleks. Berbagai metrik *centrality* menangkap aspek yang berbeda dari pentingnya simpul, memungkinkan analisis komprehensif terhadap jaringan senyawa-target-penyakit. *Normalized Centrality* (normalisasi) merupakan pengukuran untuk menstandarisasi nilai *centrality* untuk memudahkan perbandingan yang bermakna antar jaringan dengan ukuran dan struktur yang berbeda. Normalisasi mengubah skor *centrality* mentah menjadi skala tertentu atau menggunakan standarisasi statistik, memungkinkan peneliti untuk membandingkan pentingnya simpul antar jaringan senyawa-target yang berbeda atau mengidentifikasi simpul yang secara statistik signifikan.

2.5.2 *Degree Centrality*

Derajat *centrality* mewakili ukuran paling sederhana dari pentingnya simpul, dihitung sebagai jumlah koneksi langsung yang dimiliki oleh simpul (ditunjukkan pada *centrality* 2.3):

$$C_D(v) = k(v) \quad (2.3)$$

Untuk *degree centrality* yang dinormalisasi, dicantumkan pada *centrality* 2.4 berikut:

$$C'_D(v) = \frac{k(v)}{n-1} \quad (2.4)$$

dimana $k(v)$ adalah *degree* simpul v dan n adalah jumlah total simpul [43].

Dalam jaringan senyawa-target, derajat *centrality* yang tinggi menunjukkan senyawa yang berinteraksi dengan banyak target (senyawa yang bersifat *promiscuous*) atau target yang berinteraksi dengan banyak senyawa, yang mengindikasikan aktivitas biologis yang luas atau peran regulasi sentral.

2.5.3 Betweenness Centrality

Betweenness centrality mengukur sejauh mana suatu simpul terletak pada jalur terpendek antara simpul-simpul lain:

$$C_B(v) = \sum_{s \neq v \neq t \in V} \frac{\sigma_{st}(v)}{\sigma_{st}} \quad (2.5)$$

Pada Persamaan 2.5, σ_{st} merupakan jumlah total jalur terpendek antara simpul s dan t , dan $\sigma_{st}(v)$ adalah jumlah jalur tersebut yang melewati simpul v [43]. Simpul dengan *centrality* antara yang tinggi bertindak sebagai jembatan atau titik penyempitan, mengendalikan aliran informasi antara wilayah jaringan yang berbeda. Dalam konteks biologis, simpul-simpul tersebut sering mewakili molekul regulasi kunci atau target terapeutik kritis.

2.5.4 Closeness Centrality

Closeness centrality (C_C) mengukur seberapa dekat suatu simpul dengan semua simpul lainnya dalam jaringan, yang didefinisikan sebagai:

$$C_C(v) = \frac{n-1}{\sum_{w \neq v} d(v, w)} \quad (2.6)$$

Dalam Persamaan 2.6, $d(v, w)$ mewakili panjang jalur terpendek antara simpul v dan w , serta n adalah jumlah total simpul dalam jaringan [43].

Nilai *closeness centrality* yang tinggi menunjukkan senyawa atau target yang dapat mempengaruhi seluruh jaringan secara efisien, sehingga menunjukkan potensi efek terapeutik yang luas dalam sistem biologis.

2.5.5 Eigenvector Centrality

Eigenvector centrality (C_E) memberikan bobot kepentingan pada suatu simpul berdasarkan koneksinya dengan simpul-simpul lain yang juga memiliki kepentingan tinggi dalam jaringan:

$$C_E(v) = \frac{1}{\lambda} \sum_{w \in V} A_{vw} \cdot C_E(w) \quad (2.7)$$

Dalam *centrality* 2.7, λ adalah (*eigenvalue*) terbesar dari matriks adjacency A [44].

Metrik ini mengidentifikasi senyawa atau target yang terhubung dengan komponen jaringan berpengaruh lainnya. Hal ini menunjukkan potensi dampak biologis yang signifikan melalui koneksi "berkualitas tinggi", di mana simpul tersebut tidak hanya memiliki banyak tetangga, tetapi tetangganya juga merupakan titik kunci dalam sistem.

Empat ukuran *centrality* memberikan wawasan komplementer untuk menganalisis jaringan senyawa-target-penyakit dalam penemuan obat. *Degree centrality* mengidentifikasi senyawa yang aktif secara luas dan target regulasi kunci, *betweenness centrality* mengungkap simpul jembatan kritis yang mengendalikan aliran informasi jaringan, *closeness centrality* menyoroti komponen dengan pengaruh yang efisien di seluruh jaringan, dan *eigenvector centrality* menonjolkan koneksi berkualitas tinggi ke elemen jaringan yang berpengaruh. Dengan mengintegrasikan metrik-metrik ini, peneliti dapat secara sistematis memprioritaskan kandidat obat dan target terapeutik berdasarkan aspek strategis yang berbeda—aktivitas luas, pengendalian jaringan, pengaruh sistemik, dan asosiasi berdampak tinggi. Pendekatan multidimensi ini meningkatkan identifikasi peluang terapeutik yang menjanjikan dan mendukung pengambilan keputusan berbasis bukti dalam proses penemuan obat.

2.6 Teknik Konsensus

Teknik konsensus adalah pendekatan komputasional yang menggabungkan metode atau dataset independen untuk meningkatkan keandalan dan akurasi prediksi dalam penelitian penemuan obat. Teknik ini memanfaatkan prinsip bahwa metode analitis yang berbeda menangkap aspek yang berbeda dari interaksi molekuler, dan integrasinya dapat mengurangi keterbatasan metode individu sambil meningkatkan kinerja prediksi secara keseluruhan.

Dalam analisis jaringan senyawa-target-penyakit, teknik konsensus menggabungkan hasil dari berbagai ukuran *centrality*, algoritma pembelajaran mesin, atau dataset eksperimental untuk mengidentifikasi kandidat terapeutik yang paling menjanjikan. Integrasi dapat dilakukan melalui berbagai strategi, termasuk skema pemungutan suara, rata-rata tertimbang, atau metode agregasi peringkat.

$$SkorKonsensus = \sum (w_i \times S_i) \quad (2.8)$$

Pada *centrality* 2.8, w_i mewakili bobot yang diberikan kepada metode i , dan S_i adalah skor dari metode i .

Penetapan bobot dapat bersifat seragam (kontribusi yang sama) atau didasarkan pada metrik kinerja metode individu seperti akurasi, sensitivitas, atau spesifisitas. Pendekatan konsensus telah menunjukkan kinerja yang lebih unggul dibandingkan prediksi metode tunggal dengan mengurangi *false positives*, meningkatkan ketahanan terhadap kebisingan data, dan memberikan prediksi yang lebih yakin untuk interaksi obat-target dan penilaian potensi terapeutik.

2.7 Molecular Docking: Memprediksi Interaksi Senyawa-Target

Meskipun analisis jaringan memberikan wawasan tingkat sistem tentang relevansi senyawa, *molecular docking* memvalidasi interaksi senyawa-target yang tepat pada tingkat atom. Pendekatan komputasional ini menjembatani kesenjangan antara prediksi jaringan teoretis dan kenyataan eksperimental, mengonfirmasi potensi ikatan dan mekanisme biologis yang mendasari efek terapeutik yang ditemukan melalui analisis *centrality*.

2.7.1 Prinsip Teoritis

Docking molekuler merupakan pendekatan komputasional untuk memprediksi orientasi yang disukai dan afinitas ikatan senyawa kecil (ligan) terhadap target protein (reseptor). Metode ini memberikan validasi krusial untuk prediksi interaksi senyawa-target yang dihasilkan melalui pendekatan farmakologi jaringan. Proses *docking* melibatkan dua komponen utama:

Kompatibilitas Geometris: Algoritma mencari susunan spasial optimal antara ligan dan reseptor, dengan mempertimbangkan tabrakan sterik, peluang ikatan hidrogen, dan interaksi hidrofobik.

Evaluasi Energi: Fungsi penilaian memperkirakan afinitas ikatan berdasarkan berbagai jenis interaksi, termasuk gaya van der Waals, interaksi elektrostatik, ikatan hidrogen, dan efek desalinasi [45].

2.7.2 Alur Kerja dan Implementasi Docking Molekuler

Alur kerja docking molekuler mengikuti beberapa langkah berurutan yang selaras dengan metodologi penelitian:

Persiapan Struktur Protein: Struktur protein tiga dimensi diperoleh dari Protein Data Bank (RCSB PDB) dalam format .pdb, diikuti dengan optimasi struktur termasuk penambahan hidrogen, penugasan muatan, dan minimisasi energi.

Persiapan Ligan: Struktur senyawa tumbuhan disiapkan dengan konformasi tiga dimensi yang sesuai, mempertimbangkan ikatan yang dapat berputar dan konformasi ikatan potensial.

Penentuan Situs Ikatan: Situs aktif atau wilayah ikatan alosterik diidentifikasi dan didefinisikan sebagai area target untuk ikatan ligan.

Simulasi Docking: Algoritma komputasi secara sistematis menjelajahi orientasi ligan di dalam situs ikatan yang didefinisikan, menghasilkan berbagai pose ikatan.

Penilaian dan Peringkat: Pose ikatan dievaluasi dan diurutkan berdasarkan afinitas ikatan yang diprediksi dan komplementaritas geometris.

2.7.3 Integrasi dengan Analisis Jaringan

Docking molekuler memberikan validasi eksperimental untuk prediksi teoretis yang dihasilkan. Senyawa yang diidentifikasi sebagai simpul sentral dalam jaringan senyawa-target dapat diprioritaskan untuk studi *docking*, sementara hasil *docking* dapat memvalidasi atau menyempurnakan prediksi jaringan. Pendekatan terintegrasi ini menggabungkan perspektif tingkat sistem dari farmakologi jaringan dengan detail tingkat molekuler dari desain obat berbasis struktur, memberikan pemahaman komprehensif tentang bagaimana tumbuhan obat tradisional dapat mencapai efek terapeutik pada T1DM melalui interaksi molekuler spesifik dengan target yang relevan dengan penyakit. Kombinasi analisis *centrality* dan *molecular docking* memfasilitasi identifikasi dan validasi sistematis senyawa bioaktif paling menjanjikan dalam ekstrak tumbuhan kompleks, mendukung pengembangan rasional terapi berbasis tumbuhan untuk pengelolaan T1DM.