

Docking Molekular dari *Trigonella foenum-graceum* sebagai Antidiabetes menggunakan Molegro Virtual Docking

(*Docking molecular of Trigonella foenum-graceum as Antidiabetic using molegro virtual docking.*)

Penulis
Affiliation

Andri Prasetyo^{1*}, Esti Mumpuni², Raymond R. Tjandrawinata³

¹Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, DKI Jakarta, 12630, Indonesia

²Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, DKI Jakarta, 12630, Indonesia

³Fakultas Teknobiologi Universitas Atmajaya, Tangerang, Banten, 15345, Indonesia

Kata Kunci

- ☞ antidiabetes
- ☞ docking
- ☞ fenugreek
- ☞ in-silico
- ☞ molegro

Keywords

- ☞ antidiabetic
- ☞ docking
- ☞ fenugreek
- ☞ in-silico
- ☞ molegro

Diterima 4 Maret 2019

Direvisi 28 Mei 2019

Disetujui 8 Juni 2019

*Penulis Koresponding

Andri Prasetyo

email:

andriprasetyo@univpancasila.

ac.id

ABSTRAK

Trigonella foenum-graceum atau *fenugreek* digunakan secara luas sebagai obat tradisional untuk pengobatan diabetes tetapi mekanisme kerjanya masih belum jelas. Penelitian bertujuan memprediksi senyawa dalam *fenugreek* yang berkhasiat sebagai antidiabetes secara *in-silico* dengan menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docking*. Docking dilakukan 10 Senyawa uji dalam *fenugreek* yaitu *4-hidroxyisoleucine*, *coumarine*, *diosgenin*, *galactomannan*, *isovitexin*, *quarctin*, *tigogenin*, *trigoneline*, *vitexin* dan *yamogenin* dengan 3 reseptor yaitu *sugar beet alpha-glucosidase*- (PDB ID : 3W37), *human dipeptidyl peptidase-4* (PDB ID : 1X70), *human peroxisome proliferator activated gamma* (PDB: 2PRG) serta senyawa pembanding acarbose, sitagliptin dan rosiglitazone. Dari 10 senyawa uji, *galactomannan* memiliki nilai Rerank Score/RS paling rendah di dua reseptor yaitu *alpha glucosidase* dan *peroxisome proliferator activated gamma* dengan nilai berturut turut -116.56 kcal/mol dan -131.18 kcal/mol dan nilai RS acarbose -113.60 kcal/mol dan rosiglitazone -124.54 kcal/mol. Dari 10 senyawa uji, *tigogenin* memiliki nilai RS paling rendah di reseptor *dipeptidyl peptidase-4* dengan nilai RS -86.54 kcal/mol dan nilai RS sitagliptin -87.02 kcal/mol. Berdasarkan nilai RS, *galactomannan* diprediksi memiliki aktivitas antidiabetes yang bekerja pada reseptor *alpha-glucosidase* dan *peroxisome proliferator activated gamma* sedangkan *tigogenin* diprediksi memiliki aktivitas antidiabetes yang bekerja pada reseptor *dipeptidyl peptidase-4*.

ABSTRACT

Trigonella foenum-graceum or *fenugreek* is widely used as traditional medicine for the treatment of diabetes, but it is still unclear. Published research predicts differences in *fenugreek* which are efficacious as *in-silico* antidiabetic using *Molegro Virtual Docking* software. Docking is carried out of 10 Test compounds in *fenugreek* namely *4-hydroxyisoleucine*, *coumarine*, *diosgenin*, *galactomannan*, *isovitexin*, *quarctin*, *tigogenin*, *trigoneline*, *vitexin* and *yamogenin* with 3 receptors namely *sugar-bit alpha-glucosidase*- (GDP ID: 3W37) *dipeptidyl peptidase-4* (GDP ID: 1X70), *activated human peroxisome proliferator gamma* (GDP: 2PRG) and also comparison of acarbose, sitagliptin and rosiglitazone. Of the 10 compositions, the *galactomannan* which has the lowest Rerank Score / RS in two receptors, namely *alpha glucosidase* and *gamma proliferator peroxisome activated* with corresponding values of -116.56 kcal/mol and -131.18 kcal/mol and RS values acarbose -113.60 kcal/mol and rosiglitazone -124.54 kcal/mol. Of the 10 test compositions, *tigogenin* had the lowest lowest receptor RS value of *dipeptidyl peptidase-4* with an RS value of -86.54 kcal/mol and sitagliptin RS value of 87.02 kcal/mol. Based on RS values, *galactomannan* is predicted to have antidiabetic activity which works on *alpha-glucosidase* receptors and *gamma-activated peroxisomes proliferation* while *tigogenin* is predicted to have antidiabetic activity acting on the *dipeptidyl peptidase-4* receptor.



PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Perkeni 2015). Hiperglikemia merupakan suatu kondisi medis berupa peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Saat ini penelitian epidemiologi menunjukkan kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi diabetes melitus di dunia. Laporan International Diabetes Federation menunjukkan adanya peningkatan jumlah penderita diabetes yang menjadi salah satu ancaman kesehatan di dunia. Pada tahun 2017 jumlah penderita diabetes dengan usia 20-79 tahun sejumlah 425 juta dan pada tahun 2045 diprediksi meningkat 48% menjadi 628 juta penderita di dunia, sedangkan di Indonesia tahun 2017 jumlah penderita diabetes dengan usia 20-79 tahun sejumlah 10.3 juta dan pada tahun 2045 diprediksi meningkat menjadi 16.7 juta pada tahun 2045 atau meningkat sebesar 62% dan menjadikan Indonesia sebagai 10 negara terbesar di dunia dengan jumlah penderita diabetes (International Diabetes Federation, 2017). Berdasarkan cara kerjanya, obat antidiabetes oral dibagi menjadi 5 golongan yaitu pemacu sekresi insulin, peningkat sensitivitas insulin (agonis *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma/PPRAG*), penghambat absorpsi glukosa disaluran pencernaan (penghambat *alpha glucosidase*), penghambat *Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4)* dan penghambat *Sodium Glucose Co-Transporter2* (Perkeni 2015).

Trigonella foenum-graecum atau disebut *Fenugreek* dengan nama daerah klabet telah lama digunakan secara luas sebagai obat tradisional untuk berbagai jenis penyakit termasuk diabetes tetapi mekanisme kerjanya dalam mengontrol glukosa darah masih belum jelas (Neelakantan *et al.* 2017). Senyawa utama dari *Fenugreek* adalah *4-Hidroxyisoleucine*, *Coumarine*, *Diosgenin*, *Galactomannan*, *Isovitexin*, *Quarctin*, *Tigogenin*, *Trigoneline*, *Vitexin* dan *Yamogennine* (Bansode *et al.* 2016). Penelitian sebelumnya, senyawa dari *fenugreek* yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes adalah *galactomannan*, *4-hidroxyisoleucine*, *diosgenin* dan *trigonellin* (Das *et al.* 2018).

Molecular docking atau penambatan molekular adalah prosedur komputasional yang memprediksi ikatan nonkovalen dari makromolekul (protein target) dengan molekul kecil (ligan) secara efisien yang

bertujuan memprediksi konformasi ikatan berupa posisi dan jenis serta afinitas berdasarkan energi ikatan (Trott & Olson 2010; Leach 2001; Lucientes 2004; Funkhouser 2007). Uji *in-silico* menghasilkan nilai energi ikatan, dimana energi ikatan menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dengan reseptor. Jika energi ikatan lebih rendah (makin negatif) maka ikatan antara ligan dengan reseptor lebih stabil. Jika ikatan antara ligan dengan reseptor lebih stabil, maka aktivitas semakin besar (Molegro Virtual Docker 2010; Huang & Zou 2010; Kapetanovic 2008). Salah satu tujuan penelitian menggunakan simulasi *docking* adalah untuk menseleksi komponen senyawa yang akan diuji secara *invitro* sehingga pekerjaan ekstraksi, isolasi dan elusidasi serta uji aktivitas senyawa menjadi lebih efektif dan efisien.

Berdasarkan hal tersebut, maka perlu dilakukan penelitian menggunakan simulasi *docking* untuk memprediksi senyawa apa saja dari *Fenugreek* yang berpotensi memiliki aktivitas sebagai antidiabetes dengan 3 target reseptor/protein.

BAHAN & METODE

BAHAN

Bahan yang digunakan dalam penelitian virtual ini berasal dengan mengunduh empat target reseptor dari protein data bank (PDB) yaitu *Sugar beet alpha-glucosidase* (PDB ID : 3W37), *Human Dipeptidyl Peptidase-4/DPP4* (PDB ID : 1X70), *Human peroxisome proliferator activated gamma/PPRG* (PDB: 2PRG),. Bahan dari ligan uji, diperoleh dengan membuat struktur 3 dimensi dari senyawa yang terkandung dalam *Fenugreek* yaitu *4-Hidroxyisoleucine*, *Coumarine*, *Diosgenin*, *Galactomannan*, *Isovitexin*, *Quarctin*, *Tigogenin*, *Trigoneline*, *Vitexin* dan *Yamogenin*, serta ligan pembanding yang diperoleh dengan membuat struktur 3 dimensi dari Acarbose.

ALAT

Peralatan yang digunakan adalah komputer merk asus, sistem window 10, 64-bit, prosesor intel core i3-6060u, 2.0GHz, RAM 4 GB, HDD 500GB. Program yang digunakan *Molegro Virtual Docker5*, *Chem.Office Professional*. 16 dan PDB.

METODE

Preparasi Struktur Reseptor

Penelitian dimulai dengan mengunduh struktur ligan reseptor 3W37. Ligan- reseptor ini merupakan protein



dengan struktur kompleks dari reseptor *Alpha-glucosidase* dan mengunduh ligan pembanding ligan Acarbose, mengunduh struktur ligan reseptor 1X70 , ligan-reseptor ini merupakan protein dengan struktur kompleks dari reseptor *human dipeptidyl-peptidase-4* (DPP4) dengan ligan pembanding Sitagliptin, mengunduh struktur ligan reseptor 2 PRG, ligan reseptor ini merupakan protein dengan struktur kompleks dari reseptor *human peroxisome proliferator activated gamma* (PPRAG) dengan ligan pembanding Rosiglitazone. Ligan-reseptor tersebut didapat dengan mengunduh di *website* RCSB PDB.

Preparasi Struktur 3 Dimensi Senyawa/Ligan Uji.

Struktur senyawa kandungan utama *fenugreek* yaitu *4-Hidroxyisoleucine*, *Coumarine*, *Diosgenin*, *Galactomannan*, *Isovitexin*, *Quarctin*, *Tigogenin*, *Trigoneline*, *Vitexins* dan *Yamogenin* digambar dengan program Chem2D Professional 16.0, kemudian dilanjutkan dalam bentuk 3D dengan program ChemDraw 3D 16.0. Struktur isomer geometri senyawa kandungan utama *fenugreek* yaitu *4-Hidroxyisoleucine*, *Coumarine*, *Diosgenin*, *Galactomannan*, *Isovitexin*, *Quarctin*, *Tigogenin*, *Trigoneline*, *Vitexins* dan *Yamogenin* selanjutnya dioptimalkan dengan menggunakan *tools* MM2 pada Chem3D 16.0 yang bertujuan untuk mendapatkan energi paling minimum, kemudian file tersebut disimpan dalam MDLMolFile(*.mol).

Proses Docking

Docking dilakukan menggunakan program *Molegro Virtual Docker* (MVD) dimana semua struktur senyawa ligan uji dan ligan pembanding dalam bentuk gambaran 3 dimensi. Langkah langkah yang dilakukan dalam proses *docking*, langkah pertama mengunduh 3 ligan dengan reseptor/protein berbeda dari target kerja obat antidiabetes yaitu 3W37, 1X70 dan 2PRG di RCSB PDB. Langkah ke dua buka aplikasi *molegro*, import molekul reseptor yang dipilih, *unchek water* dan *cofactor* kemudian pilih satu ligan pembanding *internal* dan atau *eksternal*, kemudian deteksi posisi pada reseptor, yaitu tempat obat akan terikat/berinteraksi pada lubang lubang (*cavities*) ligan-reseptor dengan cara klik *toolbar preparation*, klik *detect cavities*, pilih satu *cavities* dimana ligan dan reseptor yang terikat. Langkah ketiga import molekul senyawa uji dan lakukan proses *docking* dengan *cavities* yang telah kita pilih, lihat interaksi antar ikatan, pilih interaksi ikatan ligan reseptor dengan nilai terendah. Langkah keempat

deteksi gugus farmakofor dan tentukan 3 titik (atom senyawa) tempat obat akan berikatan dengan reseptor kemudian lakukan proses *alignment* antara ligan pembanding dan ligan uji, agar ligan uji yang ingin diketahui interaksinya tidak dapat bergerak dinamis, karena ligan saat akan masuk ke *cavities* akan bergerak secara dinamis yang nantinya akan mempengaruhi proses *docking*, kemudian lakukan proses *docking* kembali, kemudian lihat interaksi antar ikatan . Parameter yang diukur dalam proses *docking* adalah nilai energi yang terlibat berupa *Rerank Score/RS*. Semakin rendah (makin negative) nilai *Rerank Score* , menunjukkan energi ikatan antar ligan-reseptor lebih stabil dan memiliki aktivitas lebih baik. Nilai *Rerank Score* ligan uji dibandingkan dengan nilai *Rerank Score* ligan pembanding. Bila nilai *rerank score* sama atau lebih rendah (lebih negatif) dari ligan pembanding, artinya ligan uji diprediksi memiliki aktivitas sesuai atau lebih tinggi dari ligan pembanding.

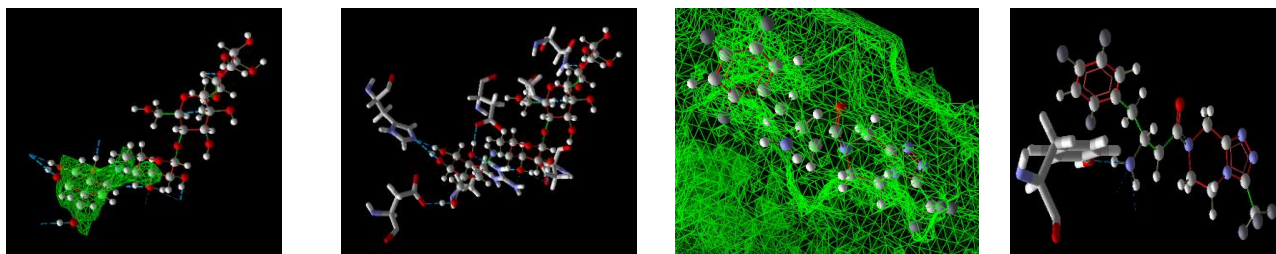
HASIL & PEMBAHASAN

Preparasi Struktur Ligan

Pada tahapan preparasi struktur ligan, dicari posisi *cavities* yang tepat dari beberapa *cavities* pilihan, dimana *cavities* yang terbaik dipilih adalah *cavities* yang terikat pada masing masing ligan pembanding seperti terlihat gambar 1A. ligan acarbose, gambar 2A. ligan sitagliptin dan gambar 3A. ligan rosiglitazone sehingga saat proses *docking* ligan pembanding dan ligan uji, kedua ligan tersebut harus terikat pada *cavities* yang terbaik dan sama sehingga ligan uji memiliki aktivitas yang sama dengan ligan pembanding.

Terlihat struktur dari ligan-reseptor pada gambar 1B ligan acarbose- reseptor *alpha reduktase*, gambar 2B ligan sitagliptin-reseptor *DPP-4* dan gambar 3B ligan rosiglitazon-reseptor *PPRAG*, dimana terlihat gugus farmakofor tempat terikat obat pada ikatan asam amino yang ada pada ligan-reseptor yang merupakan protein. Protein yang diunduh sebaiknya mempunyai ligan yang dapat berikatan dengan obat pembandingnya, dalam hal ini digunakan *acarbose*, *sitagliptin* dan *rosiglitazone* yang mempunyai aktivitas sebagai antidiabetes dengan mekanisme kerja yang berbeda dan berikatan stabil.





A

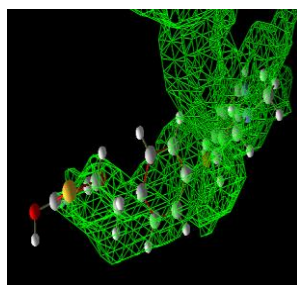
B

Gambar 1. Struktur 3 dimensi ligan *acarbose* dalam posisi *cavites* (A) dan ikatan ligan *acarbose* dengan reseptor *alpha glucosidase* (B)

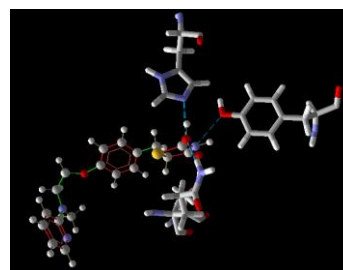
A

B

Gambar 2. Struktur 3 dimensi ligan *sitagliptin* dalam posisi *cavites* (A) dan ikatan ligan *sitagliptin* dengan reseptor *dipeptidyl-peptidase-4* (B)



A



B

Gambar 3. Struktur 3 dimensi ligan *Rosiglitazon* dalam posisi *cavites* (A) dan ikatan ligan *Rosiglitazon* dengan reseptor *human peroxisome proliferator activated gamma* (B)

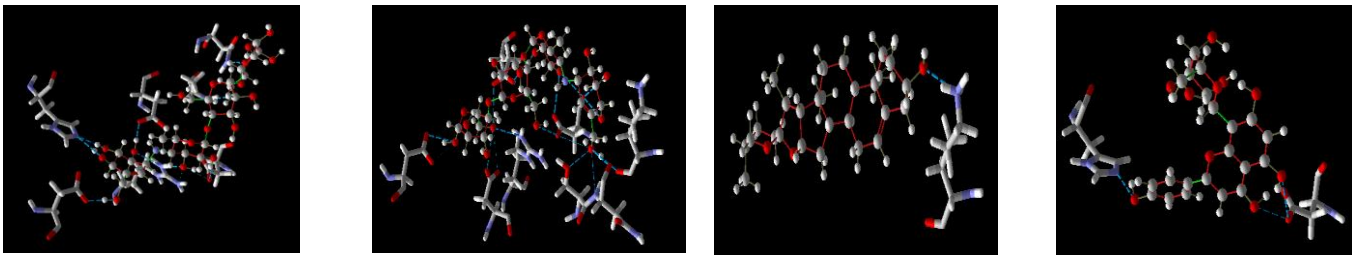
Hasil Analisa Docking

Hasil analisa *docking* ligan uji dan ligan pembanding dengan beberapa reseptor dapat dilihat dari Table.1, diperoleh hasil Rank Score (RS) yang menggambarkan ikatan ligan dengan reseptornya. Nilai RS adalah nilai yang mencerminkan energi ikatan yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptornya, dengan demikian dapat diprediksi aktivitas dari suatu senyawa/ligan. Berdasarkan dari nilai RS dapat diperoleh prediksi aktivitas dari ligan-ligan uji bila nilai RS semakin rendah maka akan semakin stabil ikatan antara ligan dengan reseptor sehingga jika nilai RS senyawa/ligan uji semakin rendah dibandingkan nilai RS senyawa/ligan uji yang lain pada reseptor yang sama, maka aktivitas senyawa dengan nilai RS yang paling rendah semakin tinggi aktivitasnya

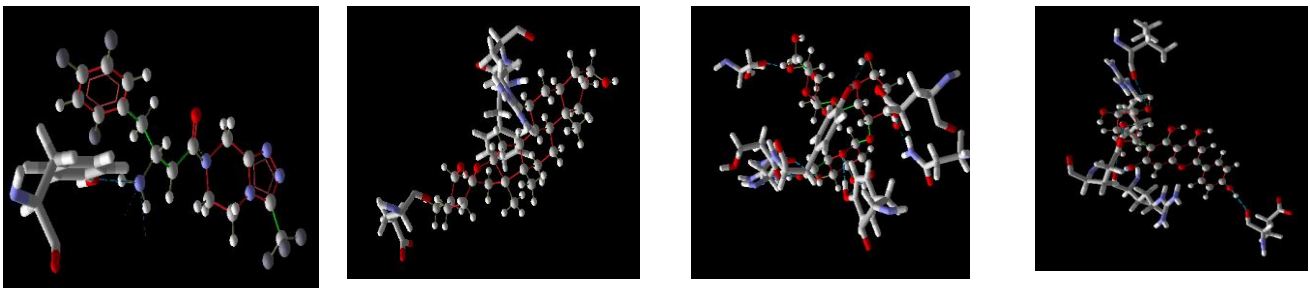
Hasil analisa *docking*, ligan pembanding *acarbose* dan 10 ligan/senyawa uji dari *Fenugreek* dengan reseptor *alpha glucosidase* (kode PDB 3W37) yang

terlihat dari Table 1, diperoleh hasil nilai RS dari ligan pembanding *acarbose* -113.60 kcal/mol dan hasil nilai RS 10 ligan/senyawa uji yang berbeda-beda, nilai RS paling rendah dari 10 ligan uji secara berurutan adalah senyawa *galactomannan* -116.56 kcal/mol, senyawa *diosgenin* -70.18 kcal/mol, senyawa *vitexin* -69.04 kcal/mol dan nilai RS tertinggi senyawa *trigonellin* -45.30 kcal/mol. Berdasarkan hal tersebut, senyawa *galactomannan* mempunyai nilai RS paling rendah dibandingkan dengan 9 senyawa lainnya dalam *fenugreek* dan ligan pembanding *acarbose* sehingga *galactomannan* diduga dapat berinteraksi kuat dengan protein *alpha-glukosidase* sehingga dapat menjadi senyawa antidiabetes mekanisme kerja penghambat *alpha-glukosidase* yang terbaik dibandingkan 9 senyawa lainnya dan juga diduga lebih baik aktivitasnya dibandingkan senyawa pembanding *acarbose*.

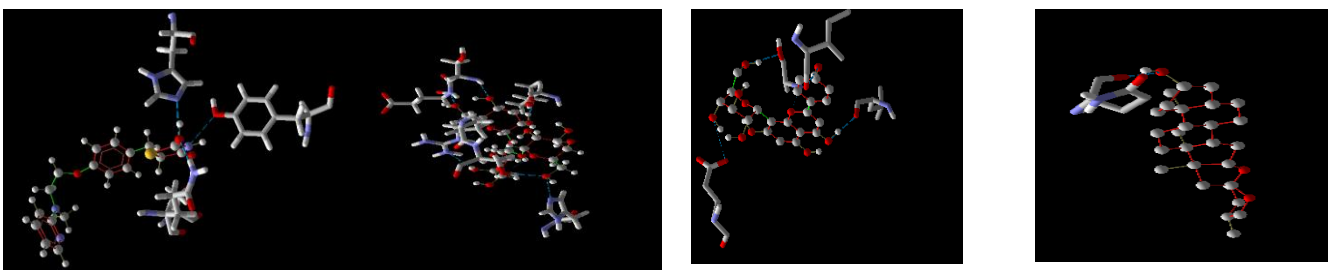




Gambar 4. Struktur 3 dimensi dari interaksi reseptor *Alpha Glukosidase* pada ligan Acarbose (A), Galactomannan (B), Diosgenin (C) dan Vitexin (D)



Gambar 5. Struktur 3 dimensi dari interaksi reseptor *Dipeptidyl Peptidase-4* pada ligan Sitagliptin (A), Tigogenin (B), Galactomannan (C) dan Isovitexin (D)



Gambar 6. Struktur 3 dimensi dari interaksi reseptor *peroxisome proliferator activated gamma* pada ligan rosiglitazone (A), galactomannan (B), vitexin (C) dan tigogenin (D)

Tabel 1. Hasil Analisis *Docking* Nilai *Rerank Score* Ligan dengan Beberapa Reseptor

No	Senyawa	<i>Alpha -glucosidase</i>	<i>Dipeptidyl Peptidase-4</i>	<i>peroxisome proliferator activated gamma</i>
1	Coumarine	-57.32	-56.16	-59.43
2	Diosgenin	-70.18	-58.75	-85.89
3	Galactomannans	-116.56	-80.83	-131.18
4	Quarcetin	-47.70	-63.69	-83.45
5	Tigogenin	-47.94	-86.54	-97.88
6	Trigonelline	-45.30	-48.27	-55.94
7	Vitexins	-69.04	-72.29	-98.91
8	Isovitexin	-65.28	-73.88	-93.78
9	Yamogenin	-67.32	-58.17	-86.24
10	4-Hydroxy-isoleucine	-58.45	-59.07	-60.44
11	Acarbose	-113.60		
12	Sitagliptin		-87.02	
13	Rosiglitazon			-124.537

Struktur 3 dimensi dari interaksi ligan pembanding acarbose, 3 ligan uji dengan RS terendah yaitu *galactomannan*, *diosgenin* dan *vitexin* dapat terlihat dalam gambar 4.

Hasil analisa *docking*, ligan pembanding *linagliptin* dan 10 ligan/senyawa uji dari *fenugreek* dengan reseptor *Dipeptidyl Peptidase-4* (kode PDB 1X70) yang terlihat dari Table 1, diperoleh hasil nilai RS dari ligan pembanding *sitagliptin* -87.02 kcal/mol dan hasil nilai RS 10 ligan/senyawa uji yang berbeda-beda, nilai RS paling rendah dari 10 ligan uji secara berurutan adalah senyawa *tigogenin* -86.54 kcal/mol, senyawa *galactomannan* -80.83 kcal/mol, senyawa *isovitexin* -73.88 kcal/mol dan nilai RS tertinggi senyawa *trigonellin* -48.27 kcal/mol. Berdasarkan hal tersebut, senyawa *tigogenin* mempunyai nilai RS paling rendah dibandingkan dengan 9 senyawa lainnya dalam *Fenugreek* tetapi nilai RS senyawa *tigogenin* lebih tinggi dibandingkan ligan pembanding *sitagliptin*, sehingga *tigogenin* diduga dapat berinteraksi kuat dengan protein *Dipeptidyl Peptidase-4* sehingga dapat menjadi senyawa antidiabetes dengan mekanisme kerja penghambat *Dipeptidyl Peptidase-4* yang terbaik dibandingkan 9 senyawa lainnya tetapi lebih rendah aktivitasnya sebagai antidiabetes dibandingkan senyawa pembanding *linagliptin*.

Struktur 3 dimensi dari interaksi ligan pembanding *sitagliptin*, 3 ligan uji dengan RS terendah yaitu

tigogenin, *galactomannan* dan *isovitexin* dapat terlihat dalam gambar 5.

Hasil analisa *docking*, ligan pembanding *rosiglitazone* dan 10 ligan/senyawa uji dari *Fenugreek* dengan reseptor *peroxisome proliferator activated gamma* (kode PDB 2PRG) yang terlihat dari Table 1, diperoleh hasil nilai RS dari ligan pembanding *rosiglitazone* -124.54 kcal/mol dan hasil nilai RS 10 ligan/senyawa uji yang berbeda-beda, nilai RS paling rendah dari 10 ligan uji secara berurutan adalah senyawa *galactomannan* -131.18 kcal/mol, senyawa *vitexin* -98.91 kcal/mol, senyawa *tigogenin* -97.88 kcal/mol dan nilai RS tertinggi senyawa *trigonelline* -55.94 kcal/mol. Berdasarkan hal tersebut, senyawa *galactomannan* mempunyai nilai RS paling rendah dibandingkan dengan 9 senyawa lainnya dalam *fenugreek* dan ligan pembanding *rosiglitazone* sehingga *galactomannan* diduga dapat berinteraksi kuat dengan protein *peroxisome proliferator activated gamma* sehingga dapat menjadi senyawa antidiabetes dengan mekanisme kerja agonis *peroxisome proliferator activated gamma* yang terbaik dibandingkan 9 senyawa lainnya dan juga diduga lebih baik aktivitas dibandingkan senyawa pembanding *rosiglitazone*.

Struktur 3 dimensi dari interaksi ligan pembanding *rosiglitazone*, 3 ligan uji dengan RS terendah yaitu *galactomannan*, *vitexin* dan *tigogenine* dapat terlihat dalam gambar 6.



SIMPULAN

Berdasarkan nilai rerank score (RS), pertama didapatkan senyawa *galactomannan* yang terkandung dalam *fenugreek* diprediksi memiliki aktivitas sebagai antidiabetes yang bekerja pada reseptor *alpha-glukosidase* dengan nilai RS -116.56 kcal/mol dan *peroxisome proliferasi aktivasi gamma* dengan nilai RS -113.18 kcal/mol dengan aktivitas lebih baik dibandingkan obat acarbose dan rosiglitazone. Kedua didapatkan senyawa *tigogenin* yang diprediksi memiliki aktivitas sebagai antidiabetes yang bekerja pada reseptor *Dipeptidyl Peptidase-4* dengan nilai RS -86.54.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt., atas pemberian ijin menggunakan lisensi dari *Molegro Virtual Docking (MVD)* dan bimbingannya selama ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Bansode TS, Gupta A, Chaphalkar S, Salalkar BK. 2016. Integrating In-silico and In-vitro Approaches to Screen the Antidiabetic Drug from *Trigonella foenum graecum*. *International Journal of Biochemistry Research & Review*. 14(3):1-10.
- Das S, Dhananjaya BL, Desiraju S. 2018. *Trigonella foenum-graecum* (fenugreek) for Management of Diabetes. *International Journal of Biochemistry Research & Review*. 14(3)1-10.
- Funkhouser T. 2007. *Lecture : Protein-Ligand Docking Methods*. Princeton University.
- Huang SY, Zou X. 2010. Advances and Challenges in Protein-Ligand Docking. *International Journal of Molecular Sciences*. 11: 3016-3034.
- International Diabetes Federation. 2017. *IDF Diabetes Atlas, 8th edition*.
- Kapetanovic. 2008. Computer-Aided Drug Discovery and Development (CADD) : in silico-chemico biological approach. *Chemico-Biological Interactions*. 171(2): 165-176
- Leach RA. 2001. *Molecular Modelling Principle and Application*. Ed ke-2. Chichester (UK): Pearson Education Limited.
- Lucientes, Gil MT. 2004. *Protein Docking and Interactions Modeling*.
- Molegro Virtual Docker. www.molegro.com, Accessed September 25th 2010.
- Neelakantan N, Narayanan M, J de Souza R, M van Dam R 2014. *Effect of fenugreek (Trigonella foenum-graecum L.) intake on glycemia: a meta-analysis of clinical trials*. *Nutrition Journal*. 13(7) :1-11.
- Perkeni 2015. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta (ID): Pengurus Besar Perkumpulan Besar Endrokinologi Indonesia.
- Trott O, Olson AJ. 2010. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 31(2): 455-461.

