

Prediction of Salmon Inhibitor Peptides For DPP-IV Proteins Using Molecular Docking

Nahdiyah Vernanda Saputri¹ & Yulanda Antonius^{1*}

¹Program Studi Bioteknologi, Fakultas Teknobiologi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia;

Article History

Received : January 01th, 2026

Revised : January 14th, 2026

Accepted : January 20th, 2026

*Corresponding Author: **Yulanda Antonius**, Program Studi Bioteknologi, Fakultas Teknobiologi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia;
Email: yulandaantonius@staff.ubaya.ac.id

Abstract: Diabetes mellitus is the 3rd leading cause of death in Indonesia. Glucagon like peptide-1 (GLP-1) and gastric inhibitory polypeptide (GIP) are incretin hormones that function in postprandial insulin secretion. The purpose of this study was to determine potential peptides from salmon as DPP-IV inhibitors for antidiabetic drugs, using the molecular docking method. This study design refers to several in silico peptide design studies through a bioinformatics approach. The results showed that bioactive peptide molecules derived from salmon, as well as peptide 1 and peptide 2 were predicted as potential molecular peptides and had good interactions with DPP-IV proteins, and were proven to be able to inhibit the DPP-IV enzyme as a target for diabetes mellitus drugs through the identification and evaluation of molecular interactions that occurred using the in silico peptide protein-based molecular binding method. The conclusion is that bioactive peptide molecules derived from salmon, as well as peptide 1 and peptide 2 were predicted as potential molecular peptides and had good interactions with DPP-IV proteins and were proven to be able to inhibit the DPP-IV enzyme.

Keywords: Diabetes Melitus, DPP-IV, Molecular Docking, Peptide.

Pendahuluan

Diabetes melitus adalah kondisi keturunan yang muncul ketika kadar gula darah turun di bawah kisaran normal, yang mungkin disebabkan oleh masalah sekresi insulin, fungsi insulin, atau kombinasi kedua faktor tersebut (Ryadi *et al.*, 2017). Saat ini, sekitar 387 juta orang dewasa di seluruh dunia terkena diabetes, dengan prediksi menunjukkan peningkatan menjadi 592 juta pada tahun 2035 (Anagnostis *et al.*, 2020). Indonesia saat ini menghadapi situasi serius, berada di peringkat ke-7 di antara 10 negara dengan insiden kasus diabetes tertinggi, setelah Brasil, Rusia, Tiongkok, India, Amerika Serikat, dan Meksiko. Pada tahun 2020, lebih dari 10,8 juta individu di Indonesia didiagnosis menderita diabetes tipe 2 (IDF, 2020). Seperti yang dilaporkan oleh Safitri *et al.*, (2024), diabetes melitus adalah penyebab kematian ketiga terbesar di Indonesia, mewakili 6,7 persen,

setelah stroke yang bertanggung jawab atas 21,1 persen.

Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dan *Glucagon-like peptide-1* (GLP-1) adalah hormon yang dikenal sebagai inkretin yang memainkan peran penting dalam pelepasan insulin setelah makan. Meskipun demikian, durasi GLP-1 dan GIP tetap aktif dalam tubuh cukup singkat karena keduanya diuraikan oleh enzim DPP-IV. Akibatnya, aktivitas DPP-IV membatasi kadar GLP-1 dan GIP, yang penting untuk sintesis insulin (Deviana dan Diniatik, 2021). Hasilnya, insulin dapat menurunkan kadar gula darah melalui proses yang difasilitasi oleh pengangkutan glukosa ke dalam sel. Hal ini menjadikan DPP-4 sebagai fokus yang menjanjikan untuk pengembangan obat baru bagi penderita diabetes melitus (Kusumawati & Andayani, 2024).

Salah satu obat yang bertindak sebagai penghambat DPP-4 adalah vildagliptin. Vildagliptin biasanya direkomendasikan

bersama metformin untuk mengelola diabetes melitus tipe 2 (Rizkiani & Widyaningrum, 2022). Namun, hal ini dapat menimbulkan efek samping, termasuk nasofaringitis, sakit kepala, pusing, sembelit, dispepsia, dan tekanan darah tinggi.

Peptida yang berasal dari kolagen salmon menunjukkan potensi signifikan untuk berbagai penggunaan kesehatan. Salah satu kemungkinannya adalah fungsinya sebagai peptida penghambat DPP-IV. Peptida yang menghambat aktivitas DPP-IV ini dapat meningkatkan kontrol gula darah dan menjanjikan dalam pengelolaan diabetes (Jin *et al.*, 2020). Penambatan molekuler adalah teknik komputasi yang memungkinkan prediksi interaksi ikatan kimia antara reseptor, yang merupakan makromolekul, dan ligan, yang merupakan molekul kecil, dengan memanfaatkan data struktural dalam simulasi penambatan. Tujuan dari proses penambatan ini adalah untuk mengidentifikasi konfigurasi dan energi bebas yang terkait dengan interaksi antara reseptor dan ligan (Frimayanti *et al.*, 2021). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui peptide potensial dari ikan salmon sebagai inhibitor DPP-IV untuk obat antidiabetes, dengan metode *molecular docking*.

Bahan dan Metode

Waktu dan Tempat

Penelitian ini dilaksanakan di Universitas Surabaya, Kabupaten Surabaya, Jawa Timur.

Metode penelitian

Metode penelitian merujuk pada beberapa studi perancangan peptida secara *in silico* melalui pendekatan bioinformatika. Alat penelitian ini terbagi menjadi 2 bagian yaitu perangkat keras (*hardware*) dan perangkat lunak (*software*). Perangkat keras berupa satu unit laptop dengan spesifikasi sebagai berikut: prosesor Intel Core i7-6500U dengan Intel HD Graphics 520, Memori RAM 12.0 GB, Solid-State Drive (SSD) 512 GB, dengan sistem operasi Windows. Sedangkan perangkat lunak (*software*) berupa program maupun web server yang digunakan untuk memprediksi inhibitor potensial protein DPP-IV.

Alat dan Bahan

Alat penelitian ini terbagi menjadi dua bagian yaitu perangkat keras (*hardware*) dan perangkat lunak (*software*). Perangkat keras berupa satu unit laptop dengan spesifikasi sebagai berikut: prosesor Intel Core i7-6500U dengan Intel HD Graphics 520, Memori RAM 12.0 GB, Solid-State Drive (SSD) 512 GB, dengan sistem operasi Windows. Sedangkan perangkat lunak (*software*) berupa program maupun web server yang digunakan untuk memprediksi inhibitor potensial protein DPP-IV. Bahan berupa sekuens protein dari web NCBI.

Pengumpulan Data Protein Menggunakan NCBI

NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) merupakan server yang memuat data base tentang informasi kesehatan dan bioteknologi (Jamal *et al.*, 2014). Pada web ini digunakan untuk mencari dan mengumpulkan data sekuens protein. Pada percobaan kali ini sekuens sekuens sudah disiapkan oleh dosen pengampu matakuliah rekayasa dan pemurnian protein.

Modifikasi Peptida Menggunakan I-MUTANT 2.0

Kemudian dilakukan mutasi pada bagian peptida dengan menggunakan laman I-MUTANT 2.0 (<https://folding.biofold.org/i-mutant/i-mutant2.0.html>) dan dimasukkan sekuens peptida yang telah didapat sebelumnya, kemudian dipilih pada urutan asam amino keberapa yang akan dimutasi, untuk sekuens 1 dengan penggantian posisi asam amino ke-3 dan untuk sekuens 2 dengan penggantian posisi asam amino ke-4, untuk pH dan temperature diatur sesuai dengan keadaan dalam tubuh yaitu pH 7 dan temperature 37, kemudian klik submit dan dilihat manakah penggantian asam amino dengan DDG yang terbaik, maka itu yang digunakan untuk tahap selanjutnya.

Membuat Model Struktur Peptida Menggunakan PEP-FOLD3

Modeling peptida dilakukan untuk memodelkan struktur 3 dimensi dari data sekuens yang telah dimiliki. Proses modeling peptida pada percobaan ini dilakukan menggunakan web PEP-FOLD3 (<https://bioserv.rpbs.univ-paris-diderot.fr/services/PEP-FOLD3/>). Web PEP-FOLD3 adalah program yang dirancang untuk

membuat struktur 3D dari rangkaian peptida dari awal, menggunakan asam amino bernomor 9 hingga 25 (Chavan dan Deobagkar, 2015). Pengguna memasukkan rangkaian peptida di situs web PEP-FOLD3 dan mengklik tombol jalankan; selanjutnya, model templat peptida akan dihasilkan dan disimpan dalam file pdb. Setelah itu, air dihilangkan dan elemen polar ditambahkan menggunakan pymol, dan disimpan kembali dalam pdb file.

Analisis Peptida Menggunakan ProtParam

Setelah mendapatkan modifikasi sekuens peptida terbaik kemudian akan dianalisis menggunakan web ProtParam (<https://web.expasy.org/protparam/>). Analisis dilakukan untuk mengetahui sifat fisika dan kimia protein target (Ahmad dan Komari, 2022). 2 sekuens peptida yang telah dimodifikasi dimasukkan pada text box ProtParam lalu diklik *compute parameters* dan akan muncul hasilnya dengan jumlah asam amino, berat molekul, Pi, Instability Index (II) dan Grand average of hydropathicity (GRAVY).

Simulasi Docking Molekul Menggunakan HADDOCK

Penelitian penambatan molekuler berbasis protein-peptida dilakukan menggunakan situs web HADDOCK untuk memeriksa dan mengenali interaksi yang terjadi antara makromolekul enzim DPP-IV dan molekul peptida bioaktif dari salmon. Proses docking menggunakan web HADDOCK (<https://rascar.science.uu.nl/haddock2.4/>), dimana terdiri dari molekul 1 dan molekul 2. Molekul 1 dimasukkan sekuens 5Y7H clean yang sebelumnya telah di *remove water* dan *add polar* pada pymol. Molekul 2 dimasukkan sekuens peptida yang telah dimodifikasi sebelumnya kemudian diklik submit dan akan memunculkan hasilnya pada beberapa saat. Hasil yang didapat kemudian divisualisasikan menggunakan Pymol.

Hasil dan Pembahasan

Hasil Modifikasi Peptida Menggunakan I-MUTANT 2.0

Hasil penelitian pada (Tabel 1 dan 2) menunjukkan modifikasi 2 sekuens peptide ikan salmon memiliki mutasi peptida yang stabil. Sekuens 1 yang mutasinya diganti pada posisi

asam amino ke-3 mendapatkan nilai DDG terbaik yaitu ketika asam amino E diganti menjadi asam amino F dengan nilai DDG sebesar 1,22. Sedangkan pada sekuens 2 mutasi diganti pada posisi asam amino ke-4 dengan nilai DDG terbaik yaitu 0,91. Ketika asam amino Q diganti menjadi asam amino I

Tabel 1. Hasil Modifikasi Sekuens 1

No.	Position	WT	New	DDG
1	3	E	V	-0.02
2	3	E	L	0.55
3	3	E	I	1.1
4	3	E	M	0.23
5	3	E	F	1.22

Tabel 2. Hasil Modifikasi Sekuens 2

No.	Position	WT	New	DDG
1	4	Q	V	0.36
2	4	Q	L	0.33
3	4	Q	I	0.91

Hasil Analisis Peptida ProtParam

Temuan dari evaluasi peptida yang dilakukan dengan ProtParam pada (Tabel 3) dan (Tabel 4) memberikan wawasan tentang jumlah total asam amino yang ada dalam sekuens 1 dan sekuens 2, yang keduanya mengandung 25 asam amino, sedangkan berat molekulnya masing-masing adalah 3157,55 dan 3314,95. Nilai titik isoelektrik (pI) masing-masing adalah 6,16 dan 10,90. Titik isoelektrik (pI) mengacu pada tingkat pH di mana muatan gabungan dari gugus bermuatan positif dan negatif stabil, menghasilkan muatan bersih nol untuk asam amino.

Tabel 3. Hasil Analisis Peptida Sekuens 1

Sekuens 1
Number of amino acids: 25
Molecular weight: 3157.55
Theoretical pI: 6.16
Instability index:
The instability index (II) is computed to be 17.08
This classifies the protein as stable.
Grand average of hydropathicity (GRAVY):
-0.860

Tabel 4. Hasil Analisis Peptida Sekuens 1

Sekuens 2	
Number of amino acids:	25
Molecular weight:	3314.95
Theoretical pI:	10.90
Instability index:	
The instability index (II) is computed to be	45.06
This classifies the protein as	unstable.
Grand average of hydropathicity (GRAVY):	-0.768

Hasil Docking Menggunakan Haddock

Berdasarkan temuan pada (Tabel 5), sekuens 1 menunjukkan nilai RMSD yang lebih rendah dibandingkan dengan sekuens 2 (Tabel 6), yaitu 0,2. Sebaliknya, nilai RMSD untuk sekuens 2 adalah 10,2. Akibatnya, sekuens 1 menunjukkan deviasi kesalahan yang lebih kecil daripada sekuens 2. Nilai RMSD yang lebih rendah menunjukkan bahwa deviasi kesalahan dalam penambatan (docking) minimal.

Tabel 5. Hasil Score Docking HADDOCK Sekuens 1

Sekuens 1	
HADDOCK score	-91.6 +/- 3.1
Cluster size	12
RMSD from the overall lowest-energy structure	0.2 +/- 0.1
Van der Waals energy	-53.3 +/- 2.2
Electrostatic energy	-282.6 +/- 16.8
Desolvation energy	7.2 +/- 2.1
Restraints violation energy	109.5 +/- 52.5
Buried Surface Area	1639.6 +/- 49.3
Z-Score	-2.5

Tabel 6. Hasil Score Docking HADDOCK Sekuens 2

Sekuens 2	
HADDOCK score	-72.7 +/- 6.9
Cluster size	7
RMSD from the overall lowest-energy structure	10.2 +/- 0.1
Van der Waals energy	-48.2 +/- 4.9
Electrostatic energy	-255.1 +/- 29.1
Desolvation energy	-7.6 +/- 2.4
Restraints violation energy	341.7 +/- 67.7
Buried Surface Area	1652.8 +/- 118.2
Z-Score	-1.9

Pembahasan

Modifikasi Peptida Menggunakan I-MUTANT 2.0

I-MUTANT 2.0 merupakan sebuah alat berbasis web yang dirancang untuk memprediksi perubahan stabilitas protein yang disebabkan oleh mutasi titik tunggal. Alat ini menggunakan pendekatan komputasi untuk memberikan estimasi yang akurat mengenai dampak mutasi pada stabilitas protein. Nilai DDG pada I-MUTANT memberikan informasi yang sangat berharga tentang bagaimana mutasi tertentu dapat mempengaruhi stabilitas protein. Jika DDG bernilai positif, ini menunjukkan bahwa mutasi tersebut mengurangi stabilitas protein. Protein mutan lebih mungkin untuk tidak terlipat dengan baik atau lebih rentan terhadap denaturasi. Jika DDG bernilai negatif, ini menunjukkan bahwa mutasi tersebut meningkatkan stabilitas protein. Protein mutan lebih stabil dibandingkan dengan protein asli (Kulshreshtha *et al.*, 2016).

Model Struktur Protein Menggunakan PEP-FOLD3

Representasi struktural tiga dimensi dari hasil pengurutan molekul peptida bioaktif dari sekuens 1 pada Gambar 1 dan sekuens 2 pada Gambar 2 dilakukan melalui aplikasi web PEP-FOLD3. Susunan optimal peptida bioaktif dipilih berdasarkan energi sOPEP (*Optimized Potential for Efficient Structure Prediction*).



Sumber: dokumentasi pribadi

Gambar 1. Pemodelan 3D Sekuens 1

Energi sOPEP terintegrasi dalam server PEP-FOLD menunjukkan seberapa dekat konfigurasi peptida bioaktif yang dimodelkan dengan bentuk alaminya, menunjukkan bahwa peptida tersebut dapat mencapai interaksi dan afinitas yang stabil dengan makromolekul

protein target. Setelah diperoleh struktur tiga dimensi, preparasi peptida diselesaikan dengan menghilangkan molekul air atau dengan menghilangkan air dan menggabungkan komponen polar menggunakan perangkat lunak pymol (Shen *et al.*, 2014).



Sumber: dokumentasi pribadi

Gambar 2. Pemodelan 3D Sekuens 2

Analisis Peptida Menggunakan ProtParam

Protein memiliki muatan negatif ketika tingkat pH lebih tinggi dari titik isoelektrik, dan muatan positif ketika pH lebih rendah darinya (Thenawidjaja *et al.*, 2017). Indeks Ketidakstabilan (II) untuk sekuens peptida pertama adalah 17,08, yang berarti diklasifikasikan sebagai stabil, sedangkan sekuens peptida kedua memiliki skor 45,06, yang mengkategorikannya sebagai tidak stabil. Indeks stabilitas menilai seberapa stabil suatu protein. Protein dengan indeks stabilitas kurang dari 40 diharapkan stabil; di sisi lain, jika nilainya lebih dari 40, diharapkan tidak stabil (Ahmad dan Komari, 2022).

Hasil menunjukkan bahwa sekuens peptida pertama stabil, tetapi yang kedua tidak stabil. Stabilitas ini akan memengaruhi bagaimana protein target membentuk struktur tiga dimensi (3D)nya. Hidrofobisitas suatu peptida ditunjukkan oleh indeks hidropatisitas rata-rata (GRAVY), yang ditentukan dengan menjumlahkan nilai hidropatisitas semua asam amino dan membaginya dengan panjang sekuens. Nilai GRAVY positif menunjukkan karakteristik hidrofobik, sedangkan nilai negatif menandakan karakteristik hidrofilik. Nilai GRAVY untuk sekuens peptida pertama adalah -0,860, dan untuk sekuens peptida kedua adalah -0,768. Hal ini menunjukkan bahwa protein yang diinginkan memiliki kecenderungan untuk bercampur dengan air. Skor GRAVY penting

dalam menentukan bagaimana asam amino mengatur diri mereka sendiri untuk membentuk bentuk tiga dimensi. Protein dengan jumlah asam amino hidrofilik yang tinggi mungkin kesulitan mencapai struktur tiga dimensi yang tepat (Ahmad dan Komari, 2022).

Analisis Docking Menggunakan Haddock

Pemeriksaan penambatan molekuler membantu memperkirakan bagaimana molekul kecil dan obat-obatan potensial menempel pada target protein, yang juga membantu memprediksi kekuatan pengikatan dan efektivitasnya (Rauf *et al.*, 2015). Penerapan penelitian penambatan molekuler dapat menurunkan biaya dan meningkatkan kemungkinan menemukan pilihan obat baru, sehingga membuat proses pengembangan obat menjadi lebih efektif (Pinzi *et al.*, 2019).

Makromolekul DPP-IV, yang diberi nama 5Y7H, awalnya disiapkan dengan menghilangkan molekul air, kemudian menambahkan atom hidrogen polar. Karena ikatan hidrogen terutama mendorong interaksi antara ligan dan reseptor, penggabungan atom hidrogen polar sangat penting untuk mengoptimalkan interaksi ini. Tujuan dari tahap ini dalam persiapan makromolekul adalah untuk menjamin bahwa peptida bioaktif dapat berhasil menempel pada situs aktif makromolekul protein, sehingga menghasilkan ikatan yang stabil (Fakih dan Dewi, 2020).

Hasil dari penilaian HADDOCK selaras dengan studi sebelumnya, dengan skor negatif -91,6 untuk urutan peptida salmon 1 dan -72,7 untuk urutan peptida salmon 2 yang mencerminkan dinamika energi selama interaksi antara protein DPP-IV dan peptida salmon (Tedjokusumo *et al.*, 2023). Skor HADDOCK yang lebih rendah menunjukkan peluang interaksi atau pembentukan kompleks yang lebih besar antara kedua molekul. Secara umum, sebagian besar peptida dan protein menunjukkan skor HADDOCK di bawah -100,0, yang menunjukkan kemungkinan interaksi yang substansial di antara molekul-molekul tersebut (Xue *et al.*, 2016).

Parameter untuk menganalisis hasil docking meliputi Root Mean Square Deviation (RMSD). Pendekatan docking dianggap andal jika $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$. Nilai RMSD menunjukkan kesalahan yang terjadi selama proses docking.

Energi bebas pengikatan berfungsi untuk menggambarkan bagaimana ligan uji berasosiasi dengan reseptor. Penurunan nilai energi bebas pengikatan menandakan hubungan yang lebih stabil antara ligan dan reseptor (Muttaqin, 2019).

Berbagai kemungkinan ikatan, seperti ikatan hidrogen, van der Waals, dan hidrofobik, juga diperhitungkan sebagai faktor kunci untuk memastikan hubungan antara struktur dan fungsi. Ikatan hidrogen lebih kuat daripada ikatan van der Waals karena dapat terjadi bahkan ketika peptida dan reseptor relatif jauh. Selain itu, interaksi hidrofobik berkontribusi pada stabilitas peptida dalam kaitannya dengan reseptor. Pembentukan ikatan hidrofobik mengurangi interaksi residu nonpolar dengan air (Frimayanti *et al.*, 2021). Urutan peptida salmon 1 bertindak sebagai inhibitor untuk reseptor DPP-IV dan diperkirakan efektif sebagai pengobatan untuk diabetes melitus karena aksi penghambatannya pada reseptor DPP-IV. Sebaliknya, urutan peptida 2 memiliki nilai RMSD melebihi 2 Å, yang membuatnya tidak valid.

Kesimpulan

Molekul peptida bioaktif yang diperoleh dari salmon, bersama dengan peptida 1 dan peptida 2, diusulkan sebagai peptida molekuler potensial dan menunjukkan interaksi yang menguntungkan dengan protein DPP-IV. Telah terbukti bahwa zat-zat ini secara efektif memblokir enzim DPP-IV, yang merupakan target untuk obat diabetes, dengan mengidentifikasi dan menilai interaksi molekuler yang terjadi melalui teknik penambatan molekuler berbasis protein secara *in silico*.

Ucapan Terima Kasih

Penulis sampaikan terima kasih kepada Program Studi bioteknologi, Fakultas Teknobiologi Universitas Surabaya yang telah memberikan dukungan dan bantuan dalam penyusunan jurnal ini.

Referensi

Ahmad, M. M., & Komari, N. (2022). Pemodelan Calponin Ikan Gabus (*Channa striata*) dengan Phyre2 dan Interaksi dengan Protein Lain. *Jurnal Natural*

Scientiae, 2(1).

<https://doi.org/10.20527/jns.v2i1.4790>

Anagnostis, P., Gkekas, N. K., Achilla, C., Papanastasiou, G., Taoukidou, P., Mitsiou, M., ... & Goulis, D. G. (2020). Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risk of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Calcified tissue international*, 107(5), 453-463. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00223-020-00742-y>

Aruleba, R.T., Adekiya, T.A., Oyinloye, B.E. and Kappo, A.P. (2018). Structural studies of predicted ligand binding sites and molecular docking analysis of Slc2a4 as a therapeutic target for the treatment of cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 19(2). 10.3390/ijms19020386

Chavan, S. G., & Deobagkar, D. D. (2015). An in silico insight into novel therapeutic interaction of LTNF peptide-LT10 and design of structure based peptidomimetics for putative anti-diabetic activity. *PLoS One*, 10(3), e0121860. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121860>

Deviana, K. Z. dan Diniatik. (2021). 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. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*.18(2): 361-370. <https://doi.org/10.30595/pharmacy.v18i2.8556>

Fakih, T.M. dan Dewi, M.L. (2020). Studi Interaksi Molekuler Aktivitas Antimikroba Peptida Bioaktif terhadap *Staphylococcus aureus* Secara In silico. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 7(2): 93-99. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v7i22020.93-99>

Frimayanti, N., Lukman, A. dan Nathania L. (2021). Studi molecular docking senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease. *Chempublish Journal*. (6)1: 54-62 <https://doi.org/10.22437/chp.v6i1.12980>

Guttula, S., Rao A.A., Sridhar G.R., Chakravarthy M.S. (2011). Protein ligand

- interaction analysis an in silico potential drug target identification in diabetes mellitus and nephropathy. *J. Bioinform. Seq. Anal.* 5(2): 95– 99. https://academicjournals.org/article/article1379753063_Guttula%20et%20al.pdf
- IDF. (2020). International Diabetes Federation. (2020). One adult in ten will have diabetes.
- Jamal, A., Denny, H., dan Muhammad, N. (2014). Pengembangan Database Genbank UAI-Bioinformatics Menggunakan Sistem Terdistribusi. *Jurnal Al-Azhar Indonesia Seri Sains Dan Teknologi.* 2(3): 170-177. <http://dx.doi.org/10.36722/sst.v2i3.138>
- Jin, R., Teng, X., Shang, J., Wang, D., & Liu, N. (2020). Identification of novel DPP-IV inhibitory peptides from Atlantic salmon (*Salmo salar*) skin. *Food Research International*, 133, 109161. 10.1016/j.foodres.2020.109161
- Kulshreshtha, S., Chaudhary, V., Goswami, G. K., & Mathur, N. (2016). Computational approaches for predicting mutant protein stability. *Journal of computer-aided molecular design*, 30(5), 401-412. 10.1007/s10822-016-9914-3
- Kusumawati, N. N., & Andayani, T. M. Cost-Effectiveness Analysis Metformin+ Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Dibandingkan dengan Metformin+ Sulfonilurea pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 9(2), 326-338. <https://doi.org/10.20961/jpscr.v9i2.91911>
- Muttaqin, F. Z. (2019). Studi Molecular Docking, Molecular Dynamic, Dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2-A pada Kanker Leukemia. *Pharmacoscrypt*, 2(2), 131-151. 10.36423/pharmacoscrypt.v2i1.241
- Pinzi, L., dan Rastelli, G. (2019). Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. *International journal of molecular sciences.* 20(18). 10.3390/ijms20184331
- Rauf, M. A., Zubair, S., and Azhar, A. (2015). Ligand docking and binding site analysis with pymol and autodock/vina. *International Journal of Basic and Applied Sciences*, 4(2): 168-177. 10.1007/s10822-010-9352-6
- Rizkiani, A. A., & Widyaningrum, N. (2022). Perbandingan Efektivitas Metformin-Glimepirid Versus Metformin-Vildagliptin terhadap Kadar Gula Darah Pasien DM Tipe 2 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang 2022. *Cendekia Journal of Pharmacy*, 6(2), 291-300. <https://doi.org/10.31596/cjp.v6i2.215>
- Ryadi, P. D. U., Prabowo, T., & Defi, I. R. (2017). The Improvement of Neuropathy and Balance after Combination of Indonesian Diabetic and Indonesian Diabetic Foot Exercise on Diabetic Peripheral Neuropathy. *Indonesian Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 6(02), 2–8. <https://doi.org/10.36803/ijpmr.v6i02.155>
- Safitri, S.W., Parmin, S dan Saputra, A. (2024). Rebusan Daun Kersen (*Muntingia Calabura L*) Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe di Puskesmas Makrayu. *Nanggroe: Jurnal Pengabdian Cendikia.* 3(3): 98-103.
- Shen, Y., Maupetit, J., Derreumaux, P. dan Tuffery P. (2014). Improved PEP-FOLD Approach for Peptide and Mini-protein Structure Prediction. *Journal of Chemical Theory and Computation.* 10: 4745-4758. <https://doi.org/10.1021/ct500592m>
- Tedjokusumo, L. I., Yohanes, A. G. dan Mariana, W. (2023). Desain vaksin In Silico berdasarkan Epitope Protein Mammalian Cell Entry Associated Membrane Rv1973 untuk Tuberculosis (TBC) paru-paru. *Indonesian Journal of Biotechnology and Biodiversity.* 7(1): 22 – 33. <http://repository.ubaya.ac.id/id/eprint/44251>
- Thenawidjaja, M., Wangsa, T. I., dan Debbie, S. R. (2017). *Protein Serial Biokimia Mudah dan Menggugah.* (Ed.), Jakarta: Grasindo (Vol. 35).
- Xue, L. C., Rodrigues, J. P. G. L. M., Dobbs, D., Honavar, V., & Bonvin, A. M. J. J. (2016). Template-based protein-protein docking exploiting pairwise interfacial residue restraints. *Briefings in Bioinformatics.* 18(3): 458-466. 10.1093/bib/bbw027