

**ANALISIS IN SILICO SENYAWA POLIFENOL DAUN ALPUKAT
(*Persea americana* Mill.) SEBAGAI POTENSI *INHIBITOR* SGLT-2 MENGGUNAKAN
MOLECULAR DOCKING DAN PREDIKSI ADMET**

**IN SILICO ANALYSIS OF AVOCADO LEAF (*Persea Americana* MILL.) POLYPHENOLS
AS POTENTIAL SGLT-2 *INHIBITOR* USING MOLECULAR DOCKING AND ADMET
PREDICTION**

Rahardian Ariana Putri^{1*}, Tiara Ajeng Listyani¹, Danang Raharjo¹

¹ Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Duta Bangsa, Surakarta

*Korespondensi: rahardianputriariana@gmail.com

Submitted : February 9, 2026

Revised : March 6, 2026

Accepted : March 13, 2026

ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 menjadi ancaman kesehatan global yang signifikan dengan prevalensi mencapai 562 juta jiwa pada tahun 2025 dan diperkirakan meningkat menjadi 853 juta kasus pada tahun 2050. Terapi yang tersedia saat ini masih memiliki berbagai keterbatasan dan efek samping seperti infeksi saluran kemih dan resiko ketoasidosis euglikemik. Daun alpukat (*Persea americana* Mill.) diketahui mengandung berbagai senyawa polifenol yang berpotensi sebagai antidiabetes melalui mekanisme penghambatan *Sodium glucose cotransporters 2* (SGLT-2). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis aktivitas penghambatan senyawa polifenol daun alpukat terhadap protein SGLT 2 dengan pemanfaatan CAAD melalui molecular docking dan prediksi sifat ADMET.

Penelitian menggunakan desain eksperimental berbasis komputer terhadap 30 senyawa polifenol daun alpukat dengan empagliflozin sebagai kontrol positif dan parasetamol sebagai kontrol negatif. Analisis dilakukan menggunakan perangkat lunak ChemDraw, VegaZZ, DSV, PyRx, PyMOL, SwissADME, dan Toxtree.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa *Syringic acid* merupakan senyawa terbaik dengan RMSD 1,274 dan ΔG -6,4, ikatan residu asam amino spesifik dengan empagliflozin, memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five*, dan dalam kategori toksisitas rendah (*class I*) berdasarkan *cramer rules*. Sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa polifenol daun alpukat (*Persea americana* Mill.) menunjukkan potensi sebagai inhibitor SGLT-2 dengan *syringic acid* sebagai kandidat terbaik (ΔG -6,4 kkal/mol; RMSD 1,274 Å).

Kata kunci: ADMET, antidiabetes, daun alpukat, *molecular docking*, SGLT-2.

ABSTRACT

Type 2 diabetes is a significant global health threat with a prevalence of 562 million people in 2025 and estimated increase to 853 million cases in 2050. Currently available therapies still have various limitations and side effects, such as urinary tract infections and the risk of euglycemic ketoacidosis. Avocado leaves (*Persea americana* Mill.) are known to contain various polyphenolic compounds that have antidiabetic potential through the mechanism of inhibiting *Sodium glucose cotransporters 2* (SGLT-2). This study aimed to analyze the inhibition activity of avocado leaf polyphenol compounds against SGLT 2 protein by utilizing CAAD through molecular docking and prediction of ADMET properties.

This study utilized a computer-based experimental design on 30 polyphenolic compounds from avocado leaves with empagliflozin serving as a positive control and paracetamol as a negative control. The analysis was performed using ChemDraw, VegaZZ, DSV, PyRx, PyMOL, SwissADME, and Toxtree software.

The results show that *syringic acid* was the best compound with an RMSD of 1.274 and ΔG -6.4, specific amino acid residue bonds with empagliflozin, meets *Lipinski's Rule of Five* criteria, and in the low toxicity category (*class I*) based on *Cramer's rules*. Thus, potential compound candidates based on *in silico* parameters were obtained, which can serve as a basis for further experimental validation. Thus, it can be concluded that the polyphenol compound of avocado leaves (*Persea americana* Mill.) shows potential as an SGLT-2 inhibitor with *syringic acid* acting as the best candidate (ΔG -6.4 kcal/mol; RMSD 1,274 Å).

Keywords: ADMET, antidiabetes, avocado leaves, molecular docking, SGLT-2.

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kronis di mana tubuh tidak dapat memproduksi atau menggunakan insulin secara efektif sehingga kadar gula darah tidak terkontrol. Tipe yang paling banyak ditemukan adalah DM tipe 2 dengan jumlah kasus 562 juta jiwa (International Diabetes Federation, 2021).

Pendekataan terapeutik untuk DM tipe 2 telah banyak dikembangkan salah satunya menggunakan obat golongan *inhibitor* SGLT 2 (Ramani dkk., 2022). *Inhibitor* SGLT-2 seperti empaglifozin telah terbukti efektif dalam menurunkan diabetes melalui induksi glukosuria renalis. Namun, tantangan *drug discovery* seperti resistensi sekunder, infeksi saluran kemih, resiko ketoasidosis euglikemik, dan biaya tinggi mendorong eksplorasi senyawa alam sebagai kandidat baru dengan profil farmakokinetik yang lebih aman (Shashank dkk., 2025).

Daun alpukat (*Persea americana* Mill.) dengan kandungan polifenol utama seperti *quercetin*, *catechin*, dan *rutin* berpotensi sebagai alternatif terapi antidiabetes (Rahmadhita dkk., 2024). Polifenol terbukti memiliki potensi sebagai agen penghambat selektif SGLT-2 (Gliozzi dkk., 2022). Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Abd Elkader dkk. (2022), yang menunjukkan ekstrak etanol daun alpukat mempunyai potensi terapeutik pengelolaan DM tipe 2 secara 2 *in vitro*.

Perkembangan teknologi memungkinkan perancangan obat modern yang memanfaatkan metode komputasi seperti *Computational engineering-based drug design* (CADD). CADD memprediksi interaksi antara ligan dan target biologis secara *in silico* dengan menggabungkan konsep kimia medisinal, biologi struktural, dan ilmu computer (Bhujade dkk., 2024). CADD merupakan langkah awal dalam uji pra-klinis obat untuk prediksi parameter farmakokinetik seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME), serta pengujian toksisitas (Listyani dan Azizah., 2025). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis aktivitas penghambatan senyawa polifenol daun alpukat terhadap protein SGLT 2 dengan pemanfaatan CAAD melalui *molecular docking* dan prediksi sifat ADMET.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan terdiri dari perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan adalah laptop Advan Workpro-Lite, prosesor 12th Gen Intel(R) Core (TM) i5-12450H (1.10 GHz), dan RAM 8 GB. Perangkat lunak yang digunakan yaitu sistem operasi Windows 11 Home, ChemDraw, Chem3D, BIOVIA Discovery Studio Visualizer, VegaZZ, PyRx-Python AutoDock Vina, Swiss ADME, Toxtree, dan PyMOL

Bahan yang digunakan yaitu struktur 3D protein SGLT-2 yang diunduh dari Protein Data Bank (PDB ID: 7VSI), desain struktur 2D dan 3D ligan uji dari 30 senyawa yang terkandung dalam alpukat (*5-hydroxyferulic acid*, *2-methoxy-phloroglucinol*, *querciturone*, *trans-cinnamic acid*, *pelargonidin 3-o-glucoside*, *neochlorogenic acid*, *4-coumaric acid*, *apigenin*, *eriodictyol*, *guaiacol*, *anthocyanins*, *syringic acid*, *taxifolin*, *rutin*, *3-o-p-coumaroylquinic acid*, *4,5-dicaffeoylquinic acid*, *chlorogenic acid*, *quercetin*, *kaempferol*, *catechin*, *vitexin*, *cinchonain*, *caffeic acid*, *quinic acid*, *sinapic acid*, *phloridzin*, *herniarin*, *pyrogallol*, *gallic acid*, dan *ellagic acid*) menggunakan ChemDraw 15.0, struktur senyawa empaglifozin sebagai kontrol positif dan paracetamol sebagai kontrol negatif yang diperoleh dari website PubChem.

Prosedur Kerja

Pemilihan dan Preparasi Reseptor

Struktur 3D reseptor target SGLT-2 diunduh dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode 7VSI (<https://www.rcsb.org/structure/7VSI>) dalam format .pdb. Reseptor yang berupa makromolekul protein dipisahkan dari molekul, ligan, dan residu yang tidak diperlukan menggunakan aplikasi BIOVIA *Discovery Studio Visualizer*.

Pemilihan dan Preparasi Ligan

Ligan atau senyawa uji senyawa yang digunakan dalam penelitian ini adalah senyawa kimia dari daun alpukat (*Persea americana* Mill.) dibangun menggunakan perangkat lunak ChemDraw dikonversi menjadi model 3D. Kemudian dilakukan Optimasi geometri menggunakan *software* VegaZZ. Hasil optimasi disimpan dengan nama ligan menggunakan format.pdb untuk uji docking dan format.mol untuk uji toksisitas.

Validasi Hasil *Molecular docking*

Validasi dilakukan dengan membandingkan pose ligan hasil docking terhadap ligan natif pada situs aktif protein menggunakan PyMOL. Parameter yang digunakan yaitu parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Metode docking dikatakan valid jika memiliki $RMSD \leq 2$.

Proses *Molecular docking*

Proses *molecular docking* menggunakan software PyRx dengan sistem AutoDock Vina menggunakan *gridbox*. Parameter yang digunakan pada proses *molecular docking* adalah *binding energy* dengan satuan kkal/mol dan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Semakin rendah nilai *binding energy*, maka semakin kuat ikatan antara senyawa ligan dan reseptor. Hasil *molecular docking* disimpan dalam format .PDB

Visualisasi Hasil *Molecular docking*

Hasil *molecular docking* divisualisasikan menggunakan BIOVIA *Discovery Studio Visualizer*. Visualisasi dilakukan secara 2D untuk mengetahui ikatan yang terjadi

Prediksi Parameter ADME

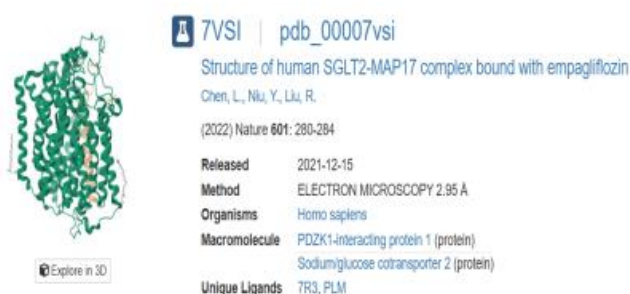
Nilai ADME diprediksi menggunakan website Swiss ADME (<https://www.swissadme.ch/>). Parameter yang dilihat pada uji ADME meliputi *Physicochemical properties* (*Formula, molekular weight, Num, H-bond acceptors, Num. Hbond donors*), *Lipophilicity, Water solubility, Pharmacokinetics* (*GI absorption, BBB permeant, CYP1A2 inhibitor, CYP2C19 inhibitor, CYP2C9 inhibitor, CYP2D6 inhibitor, CYP3A4 inhibitor*), *Druglikeness* (*Bioavailability score*).

Uji Toksisitas

Uji toksisitas pada penelitian ini menggunakan metode *in silico* dengan software Toxtree untuk memprediksi nilai toksisitasnya. Hasil toksisitasnya ditampilkan pada *Classification Area* dan untuk melihat rincian *decision tree* dapat dilihat di *Method – View decision tree*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

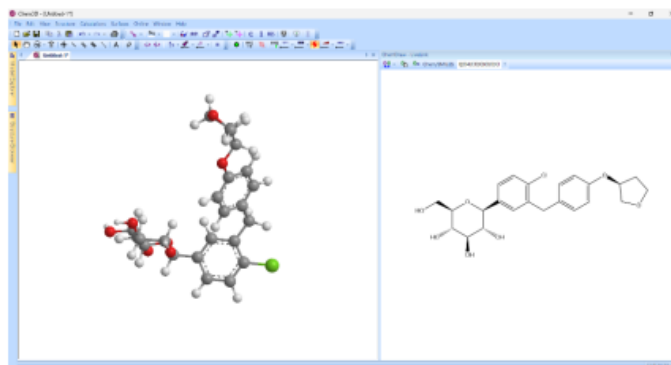
SGLT-2 sebagai protein atau makromolekul dalam penelitian ini diperoleh melalui website *Protein Data Bank* (PDB) dengan ID: 7VSI (sumber: www.rcsb.org) yang ditampilkan pada Gambar 1. 7VSI dipilih karena memiliki ikatan langsung dengan empaglifozin (7R3) sebagai kontrol positif dan merupakan bagian transport protein pada manusia (*Homo sapiens*) sehingga relevan dengan efek yang diinginkan (Niu dkk., 2022). Struktur protein dianalisis menggunakan *electron microscopy* dengan resolusi 2.95 Å karena mampu memberikan informasi yang memadai tentang situs pengikatan untuk digunakan dalam *molecular docking* (Lee dkk., 2023).



Gambar 1. 7VSI (RCSB: PDB, 2025)

Struktur protein dari PDB masih terikat dengan ligan natif, sehingga harus dilakukan optimasi terlebih dahulu dengan aplikasi BIOVIA untuk menghilangkan residu dan ligan natif agar tidak mengganggu proses *docking*. Adanya ligan yang terikat pada sisi aktif makromolekul akan menghalangi interaksi ligan yang ditambahkan pada proses docking (Listyani dan Azizah, 2025).

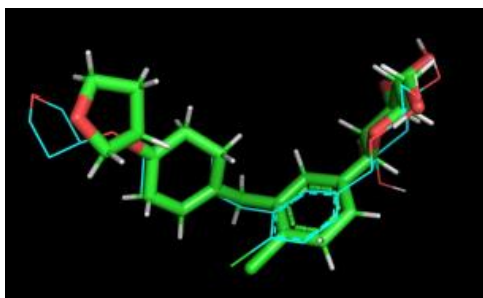
Ligan uji yang digunakan pada penelitian ini adalah 30 senyawa daun alpukat (*Persea americana* Mill.) dalam bentuk 3D, struktur empaglifozin (7R3) sebagai kontrol positif, dan paracetamol sebagai kontrol negatif. Ligan yang digunakan dibentuk dalam format 2D menggunakan aplikasi ChemDraw Professional 15.0. kemudian dikonversi menjadi bentuk 3D untuk keperluan proses *docking* menggunakan Chem3D 15.0.



Gambar 2. Struktur 2D dan 3D Ligan Uji

Ligan uji dalam bentuk 3D dioptimasi menggunakan aplikasi VegaZZ. Optimasi geometri dilakukan untuk menghasilkan energi molekul terendah yang menunjukkan kestabilan terbaik pada struktur dengan lipatan yang berbeda dengan struktur awal (Pratama dkk., 2021).

Validasi metode *docking* terhadap ligan natif dilakukan untuk menemukan konformasi ligan natif. Konformasi hasil *docking* yang diperoleh lalu dibandingkan dengan konformasi ligan natif dari kristalografi yang dinyatakan dalam nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) untuk menentukan prediksi modulus ikatan senyawa uji apakah berhasil dan penting untuk validasi *docking*. Nilai RMSD yang diperoleh menggunakan aplikasi PyMOL adalah 0.089 dan hasil dari *docking* menggunakan aplikasi PyRx adalah 1.699. Hasil ini menunjukkan bahwa validasi metode dapat digunakan untuk pengujian *molecular docking* karena nilai RMSD baik ($\leq 2 \text{ \AA}$) (Listyani dan Azizah, 2025). Informasi terkait dengan nilai RMSD, nilai *binding affinity*, dan pose tumpang tindih antara ligan natif hasil *redocking* ditampilkan pada gambar dan tabel berikut.

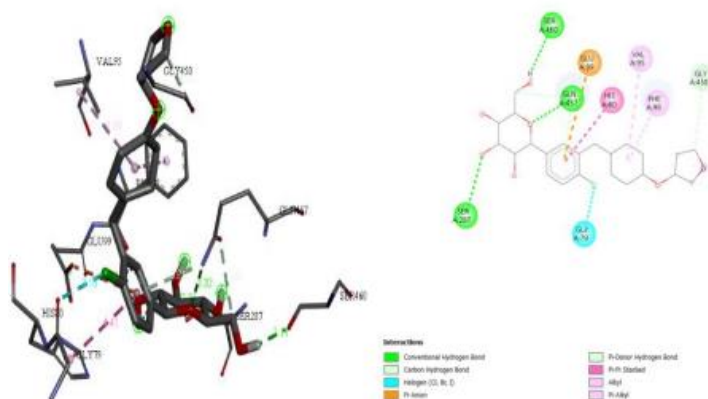


Gambar 3. Gambar Tumpang Tindih Antara Ligan Natif Hasil *Redocking*

Tabel 1. Nilai RMSD dan *binding affinity* validasi metode *docking*

Ligan natif	Aplikasi	<i>Binding affinity</i> (<i>kcal/mol</i>)	RMSD
Empaglifozin (7R3)	PyRx	-10.1	1.699
	PyMOL	-	0.089

Hasil validasi *molecular docking* divisualisasikan menggunakan aplikasi BIOVIA untuk mengetahui interaksi residu asam amino yang akan digunakan sebagai pembanding terhadap ligan uji senyawa daun alpukat untuk mengetahui aktivitasnya sebagai antidiabetes melalui *inhibitor* SGLT-2. Hasil visualisasi senyawa empaglifozin dengan protein SGLT-2 yaitu SER A460, SER A287, GLN A457, GLU A99, HIS A80, HIS A80, VAL A95, PHE A98, GLY A450, dan GLY A89 yang ditampilkan pada gambar berikut.



Gambar 4. Visualisasi Hasil Interaksi Empaglifozin dan SGLT 2

Analisis hasil *docking* dalam penelitian ini berfokus pada nilai energi bebas ikatan (ΔG), nilai RMSD, karakteristik ikatan hidrogen, dan polainteraksi ligan dengan residu asam amino pada situs pengikatan protein target. Berdasarkan hasil *molecular docking*, empaglifozin memiliki nilai ΔG paling rendah (-10.1 kkal/mol). Hal ini sesuai dengan penelitian Bhupal dan Asati (2022) yang menggunakan empaglifozin sebagai kontrol positif, sehingga menunjukkan afinitas ikatan yang sangat kuat terhadap situs pengikatan target. Beberapa senyawa daun alpukat menunjukkan nilai ΔG yang relatif mendekati empaglifozin, antara lain *phloridzin* (9.9 kkal/mol), *apigenin* (-9.2 kkal/mol), *4,5-dicaffeoylquinic acid* (8.9 kkal/mol), serta rutin dan *cinchonain* (8.6 kkal/mol). Sebaliknya paracetamol sebagai kontrol negatif memiliki nilai ΔG yaitu 6.1 kkal/mol menunjukkan interaksi yang lebih lemah dan kurang stabil sehingga sesuai dengan karakteristiknya sebagai ligan non aktif terhadap target antidiabetes.

Empaglifozin dan paracetamol menunjukkan hasil RMSD berturut-turut 1.699 Å dan 2.263 Å. Senyawa *trans-Cinnamic acid* (1.089), *pyragallol* (1.006), *4-Coumaric acid* (1.13) dan *ellagic acid* (1.197) menunjukkan RMSD yang paling rendah dibandingkan dengan empaglifozin sebagai kontrol positif. Hal mendukung interpretasi bahwa kompleks yang terbentuk stabil secara geometrik (Halder dkk., 2023). Hasil analisis ini menunjukkan bahwa sejumlah senyawa daun alpukat memiliki potensi interaksi yang kuat dan stabil terhadap reseptor SGLT-2, mendekati profil empaglifozin sebagai kontrol positif (Manno dan Utami, 2023).

Interaksi ligan hasil *docking* dianalisis lebih lanjut menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer* BIOVIA untuk mengidentifikasi residu asam amino yang berperan dalam proses pengikatan, terutama melalui pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi nonkovalen lain di dalam pengikatan reseptor SGLT-2 (Baroroh dkk., 2023). Pola interaksi setiap ligan uji dibandingkan dengan empaglifozin sebagai ligan natif sekaligus kontrol positif. Berdasarkan pola interaksi residu asam amino, sejumlah senyawa uji menunjukkan kesesuaian ikatan *conventional hydrogen bond* dengan empaglifozin. Senyawa yang memiliki residu ikatan amino yang spesifik dengan empaglifozin meliputi *quinic acid*, *4,5-dicaffeoylquinic acid*, *syringic acid*, *4-coumaric acid*, dan *querciturone*. Kesamaan ini mendukung interpretasi bahwa ligan-ligan tersebut berpotensi mengakses situs aktif yang sama dan memanfaatkan residu serupa dengan empaglifozin dalam proses pengikatan, sebagaimana konsep bahwa sebagian besar Class III asam amino yang sama dengan ligan kontrol positif maka semakin besar peluang ligan uji memiliki aktivitas yang mirip (Baroroh dkk., 2023).

Uji farmakokinetika atau prediksi ADME dilakukan untuk menilai potensi senyawa sebagai kandidat obat oral menggunakan situs SwissADME. Salah satu parameter yang digunakan adalah *Lipinski's rule of five* yang berfungsi mengkategorikan senyawa obat dan non-obat berdasarkan sifat fisikokimianya. Aturan ini memprediksi kemampuan senyawa untuk berdifusi pasif menembus membran sel melalui parameter kelarutan dan permeabilitas. Kriteria *Lipinski's rule of five* meliputi berat molekul ≤ 500 g/mol, nilai $\log P < 5$, jumlah akseptor ikatan hidrogen < 10 , serta donor ikatan hidrogen < 5 (Listyani dan Azizah., 2025)

Uji farmakokinetika atau prediksi ADME dilakukan untuk menilai kemungkinan suatu senyawa menjadi obat oral atau mirip dengan obat oral. Prediksi farmakokinetika dan ADME senyawa polifenol daun alpukat dilakukan menggunakan SwissADME berdasarkan parameter *Lipinski's rule of five*. Aturan Lipinski menyatakan bahwa berat molekul tidak boleh lebih dari 500 g/mol, nilai koefisien partisi ($\log P$, terkait dengan kelarutan dalam minyak atau air) kurang dari 5, jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, serta jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5 (Listyani dan Azizah., 2025).

Dalam penelitian ini, ligan yang tidak memenuhi aturan Lipinski adalah senyawa *rutin* dan *4,5-dicaffeoylquinic acid*. Kedua senyawa tersebut tidak memenuhi persyaratan kriteria berat molekul pada hukum Lipinski (>500 g/mol) dan diprediksi memiliki permeabilitas membran yang lebih rendah. Sementara itu, ligan yang tidak memenuhi kriteria donor hidrogen <5 adalah *querciturone*, *pelargonidin 3-o-glucoside*, *neochlorogenic acid*, *rutin*, *4,5-dicaffeoylquinic acid*, *chlorogenic acid*, *vitexin*, *cinchonain*, dan *phloridzin*. Sedangkan senyawa yang tidak memenuhi kriteria akseptor hidrogen <10 adalah senyawa *rutin* dan *4,5-dicaffeoylquinic acid*. Jumlah *H-bond acceptors* dan *H-bond donors* yang tinggi biasanya meningkatkan kelarutan karena memperbanyak peluang interaksi dengan molekul air, tetapi jika terlalu banyak dapat membuat molekul terlalu polar dan menyulitkan permeabilitas membran (Nhlapho dkk., 2024). Hasil tersebut menunjukkan permeabilitas membran rendah dan absorpsi gastrointestinal buruk. Sehingga berpotensi rendah sebagai kandidat obat oral meskipun kelarutan air tinggi akibat terlalu polar.

Parameter lain yang diprediksi pada situs ADME adalah *GI absorption*, *BBB permeant*, *P-gp substrate*, *CYP1A2 inhibitor*, *CYP2C19 inhibitor*, *CYP2C9 inhibitor*, *CYP3A4 inhibitor* dan *bioavailability score* (Listyani dkk., 2022). Senyawa-senyawa yang diujikan memiliki nilai *GI absorption* yang tinggi kecuali *querciturone*, *pelargonidin 3-o-glucoside*, *neochlorogenic acid*, *taxifolin*, *rutin*, *3-o-p-coumaroylquinic acid*, *4,5-dicaffeoylquinic acid*, *chlorogenic acid*, *vitexin*, *cinchonain*, *quinic acid*, *phloridzin*, dan *ellagic acid* hal ini dikarenakan senyawa tersebut memiliki jumlah gugus hidroksil yang banyak dan ukuran molekul besar sehingga diprediksi memiliki absorpsi rendah (Lee dkk., 2025).

Semua senyawa yang diujikan diprediksi tidak dapat menembus *BBB permeant* selain *trans-cinnamic acid*, *4-coumaric acid*, *guaiacol*, *anthocyanins*, dan *herniarin*. Hasil tersebut dapat disebabkan karena senyawa-senyawa tersebut berukuran lebih kecil, lebih lipofilik, dan kurang polar masih berada dalam rentang sifat fisikokimia yang mendukung penetrasi *BBB* sehingga diprediksi dapat mencapai (Cornelissen dkk., 2023). Sementara itu dari 30 senyawa uji daun alpukat (*Persea americana* Mill.) yang akan dihalangi atau dipompa keluar oleh p-glikoprotein dari dalam sel adalah senyawa *5-hydroxyferulic acid*, *neochlorogenic acid*, *apigenin*, *eriodictyol*, *anthocyanins*, *taxifolin*, *rutin*, *3-o-p-coumaroylquinic acid*, *chlorogenic acid*, *quercetin*, *kaempferol*, *catechin*, dan *ellagic acid*. Senyawa-senyawa tersebut merupakan golongan polifenol yang pada penelitian sebelumnya telah dinyatakan sering berinteraksi dengan P-Gp, sehingga berpotensi dipompa keluar dari sel usus dan menurunkan jumlah senyawa yang akhirnya masuk ke sirkulasi sistemik (Singh dkk., 2021).

Enzim CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, dan CYP3A4 merupakan isoenzim utama sitokrom P450 di hepar yang secara kolektif bertanggung jawab terhadap metabolisme oksidatif sebagian besar obat yang digunakan secara klinis, sehingga perubahan aktivitasnya akan sangat memengaruhi klirens, waktu paruh, dan efektivitas senyawa aktif. Seluruh senyawa tidak menghambat isoenzim utama sitokrom P450 hal ini menunjukkan senyawa pada daun alpukat memiliki risiko interaksi obat yang rendah. Parameter *bioavailability score* dalam SwissADME menunjukkan kemungkinan suatu senyawa memiliki bioavailabilitas oral lebih dari 10%. Di mana skor yang lebih tinggi (≥ 0.55) umumnya diartikan sebagai indikasi bahwa senyawa memiliki peluang yang lebih baik untuk diserap secara oral dan mencapai sirkulasi sistemik dalam konsentrasi yang cukup, sehingga sering digunakan sebagai kriteria seleksi awal kandidat obat dalam studi *in silico* (Riyadi dkk., 2021). Dari hasil uji tersebut, seluruh senyawa memiliki nilai bioavailabilitas yang baik kecuali *querciturone*, *neochlorogenic acid*, *rutin*, *4,5-dicaffeoylquinic acid*, dan *chlorogenic acid*.

Uji toksisitas terhadap 30 senyawa polifenol daun alpukat (*Persea americana* Mill.) dilakukan menggunakan aplikasi Toxtree dengan parameter *cramer rules*, *carcinogenicity*, dan *mutagenicity*. Berdasarkan klasifikasi *cramer rules*, sebagian besar senyawa termasuk kategori toksisitas tinggi (*Class III*), seperti *querciturone*, *pelargonidin 3-O-glucoside*, *neochlorogenic acid*, *apigenin*, *eriodictyol*, *guaiacol*, *anthocyanins*, *taxifolin*, *rutin*, hingga *ellagic acid*. Kategori ini menunjukkan adanya gugus struktural reaktif seperti heterosiklik dan laktone yang berpotensi meningkatkan toksisitas (Bahi dkk., 2020). Senyawa-senyawa tersebut masih dapat dikembangkan sebagai *lead compound* melalui modifikasi struktur seperti pada pengembangan senyawa alam lainnya.

Beberapa senyawa lain, seperti *4-coumaric acid*, *caffeic acid*, *pyrogallol*, dan *gallic acid* berada pada kategori *intermediate (Class II)* yang menandakan tingkat toksisitas menengah sehingga masih dapat dipertimbangkan dengan pengaturan dosis dan evaluasi lanjutan (Patlewicz dkk., 2018). Sementara itu, senyawa dalam kategori *Low (Class I)* diprediksi memiliki toksisitas rendah karena struktur kimia yang lebih sederhana sehingga relatif lebih aman sebagai kandidat obat (Listiyani dan Azizah., 2025).

Parameter *carcinogenicity* dan *mutagenicity* menunjukkan seluruh senyawa bernilai negatif, baik genotoksik maupun non-genotoksik. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa uji tidak diprediksi menyebabkan kerusakan DNA maupun memicu kanker melalui mekanisme lain (Patlewicz dkk., 2018).

Parameter toksisitas *in vitro mutagenicity* (Ames test) digunakan untuk memprediksi potensi mutasi DNA bakteri, umumnya menggunakan *Salmonella typhimurium*. Seluruh senyawa uji menunjukkan hasil *no alert for S. typhimurium mutagenicity* yang mengindikasikan tidak adanya sinyal struktural penyebab mutase (Patlewicz dkk, 2018).

KESIMPULAN

Senyawa polifenol daun alpukat (*Persea americana* Mill.) menunjukkan potensi sebagai *inhibitor* SGLT-2 berdasarkan hasil *molecular docking* dengan *syringic acid* terpilih sebagai kandidat terbaik (ΔG -6,4 kkal/mol; RMSD 1,274 Å), pola interaksi residu asam amino yang spesifik, memenuhi kriteria farmakokinetika, serta menunjukkan profil toksisitas yang rendah. Hasil ini berpotensi untuk dapat divalidasi secara *in vitro* atau *in vivo* guna pengembangan kandidat antidiabetes baru.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada seluruh pihak yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini, baik dalam bentuk dukungan akademik, teknis, maupun moral. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada Fakultas Farmasi Universitas Duta Bangsa yang telah memberikan fasilitas dan sarana pendukung selama proses penelitian berlangsung.

DAFTAR PUSTAKA

- Bahi, R.R.R., Herowati, R. dan Harmastuti, N., 2020. Studi biokemoinformatika kandungan kimia daun sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees) sebagai antihiperqlikemia serta prediksi parameter farmakokinetik dan toksisitas. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*.466-477.
- Baroroh, U., Biotek, M., Muscifa, Z.S., Destiarani, W., Rohmatullah, F.G. dan Yusuf, M., 2023. Molecular interaction analysis and visualization of proteinligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)*. 2(1): 22-30.
- Bhujade, P.R., Shedame, K.G., Hatwar, P.R., Bakal, R.L., Nehar, K.N. dan Gawai, A.Y., 2024. A Review on Computer Aided Drug Design in Silico. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 12(6):80-85.
- Bhupal, R. dan Asati, V., 2022. In Silico Studies for The Identification of Potential SGLT2 *Inhibitors*. *Pharmaspire*. 14:135-140.
- Cornelissen, F.M., Markert, G., Deutsch, G., Antonara, M., Faaij, N., Bartelink, I., Noske, D., Vandertop, W.P., Bender, A. dan Westerman, B.A., 2023. Explaining blood–brain barrier permeability of small molecules by integrated analysis of different transport mechanisms. *Journal of Medicinal Chemistry*.66(11):7253-7267.
- Abd Elkader AM, Labib S, Taha TF, Althobaiti F, Aldhahrani A, Salem HM, Saad A, Ibrahim FM. 2022. Phytogetic compounds from avocado (*Persea americana* L.) extracts; antioxidant activity, amylase inhibitory activity, therapeutic potential of type 2 diabetes. *Saudi J Biol Sci*. 29(3):1428-1433.
- Gliozzi, M., Macrì, R., Coppoletta, A.R., Musolino, V., Carresi, C., Scicchitano, M., Bosco, F., Guarnieri, L., Cardamone, A., Ruga, S. dan Scarano, F., 2022. From Diabetes Care to Heart Failure Management: A Potential Therapeutic Approach Combining SGLT2 *Inhibitors* and Plant Extracts. *Nutrients*. 14(18):3737.
- Halder, S.K., Sultana, I., Shuvo, M.N., Shil, A., Himel, M.K., Hasan, M.A. dan Shawan, M.M.A.K., 2023. In Silico Identification and Analysis of Potentially Bioactive Antiviral Phytochemicals against SARS-CoV-2: A Molecular Docking and Dynamics Simulation Approach. *BioMed Research International*.
- International Diabetes Federation. 2021. IDF Diabetes Atlas 10th edition. *IDF*.
- Lee, D.H., Kim, J.W., Cong, R., Park, J.S., Nguyen, C.H.B., Park, K., Kang, K. dan Shim, S.M., 2025. Exploring absorption indices for a variety of polyphenols through Caco-2 cell model: insights from permeability studies and principal component analysis. *Journal of the Science of Food and Agriculture*.
- Listyani, T.A. dan Azizah, D., 2025. Analisis Docking Molekuler Beserta Prediksi Adme Derivat Flavonoid Senyawa Komposisi Kimia Ekstrak Bunga Rosela (*Hisbiscus Sabdariffa* L.) Sebagai Antiobesitas. *Duta Pharma Journal*.5(2):141-158.
- Manno, M.R. dan Utami, D., 2023. Senyawa Aktif Kelautan Indonesia Sebagai *Inhibitor* Protease Utama SARS-CoV-2: Studi Docking Molekuler. *Jurnal Ilmiah Farmasi*. 19(2):182-194.
- Nhlapho, W., Atemkeng, M., Brima, Y. dan Ndogmo, J. Bridging the gap: exploring interpretation in deep learning models for the detection and diagnosis of brain tumors from imagery MRI. *Inform* . 15 (4): 182.

- Niu, L, Rustamova, M., Ning, H., Paerhati, P., Lu, C dan Yili, A. 2022. Diversity and Biological Activities of Endophytic Fungi from the Flowers of the Medicinal Plant *Vernonia Anthelmintica*. *International Journal of Molecular Sciences*.23(19).
- Patlewicz, G., Wambaugh, J.F., Felter, S.P., Simon, T.W. dan Becker, R.A., 2018. Utilizing threshold of toxicological concern (TTC) with high throughput exposure predictions (HTE) as a risk-based prioritization approach for thousands of chemicals. *Computational Toxicology*. 7:58-67.
- Pratama, A.B., Herowati, R. dan Ansory, H.M., 2021. Studi Docking Molekuler Senyawa dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* H.) dan Senyawa Turunan Miristisin Terhadap Target Terapi Kanker Kulit. *Majalah Farmaseutik*. 17(2):233-242.
- Rahmadhita, E., Iqbal, M., Oktoba, Z., Nurmasuri, N. dan Triyandi, R., 2024. Review Artikel: Aktivitas Farmakologi Daun Alpukat (*Persea americana* Mill.). *Medical Profession Journal of Lampung*.14(7):1249-1252.
- Ramani, J., Shah, H., Vyas, V.K. dan Sharma, M., 2022. A Review on The Medicinal Chemistry of Sodium Glucose Co-Transporter 2 *Inhibitors* (SGLT2- I): Update from 2010 to present. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, 6, p.100074.
- Riyadi, P.H., Sari, I.D., Kurniasih, R.A., Agustini, T.W., Swastawati, F., Herawati, V.E. dan Tanod, W.A., 2021. SwissADME predictions of pharmacokinetics and drug-likeness properties of small molecules present in *Spirulina platensis*. In *IOP conference series: earth and environmental science*.890(1).
- Shashank, M., Manu, G., ramya, C., rajashekara, S., Sudhanva, M. dan Saravanan P.R.R., 2025. Exploring Jackfruit Flour Polyphenols as Promising SGLT-2 *Inhibitors* for Hyperglycemia Management. *Int J App Pharm*.17(1):199-208.
- Singh, K., Tarapcsák, S., Gyöngy, Z., Ritter, Z., Batta, G., Bosire, R., Remenyik, J. dan Goda, K., 2021. Effects of polyphenols on P-glycoprotein (ABCB1) activity. *Pharmaceutics*. 13(12).