MASALIQ
Jurnal Pendidikan dan Sains

e-ISSN: 2808-8115
p-ISSN: 2809-1051

Terindeks: Sinta 5, Copernicus, Dimensions, Scilit, Lens, Crossref, Garuda, Google Scholar, Base, etc

https://doi.org/10.58578/masaliq.v6i3.10015

STUDI *MOLECULAR DOCKING* SENYAWA TURUNAN BENZOTIAZOL BERBASIS OKSADIAZOL SEBAGAI INHIBITOR *ALDOSE REDUCTASE*

Molecular Docking Study of Oxadiazole-Based Benzothiazole Derivative Compounds as Aldose Reductase Inhibitors

Ali Farisan Qisthi & Fitri Amelia
Universitas Negeri Padang
alifarisan0904@gmail.com; fitriamelia@fmipa.unp.ac.id

Article Info:

Submitted:	Revised:	Accepted:	Published:
Mar 24, 2026	Apr 21, 2026	May 3, 2026	May 8, 2026

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease that can cause various complications, such as neuropathy, retinopathy, and nephropathy, due to sorbitol accumulation through the polyol pathway. The aldose reductase enzyme plays an important role in this process and is therefore a potential therapeutic target in preventing diabetes complications. This study aimed to evaluate the potential of oxadiazole-based benzothiazole derivative compounds as aldose reductase inhibitors through molecular docking studies and pharmacokinetic analysis. This study was conducted *in silico* using Molecular Operating Environment (MOE) 2019.0102 software. Molecular docking simulations were performed on the aldose reductase protein (PDB ID: 4JIR) and then analyzed based on binding affinity values, RMSD, ligand–protein interactions, and evaluation of Lipinski's Rule of Five using SwissADME. The docking validation results showed an RMSD value of 1.279 Å, indicating that the docking method used was valid. The docking results showed that all ligands had good binding energy values in the range of −7.97 to −8.81 kcal/mol. Compounds 1j, 1m, 1d, 1o, and 1n showed the best binding

Masaliq Journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

affinity and stable interactions with important residues, such as ASP43, TRP111, TYR209, and SER210. Pharmacokinetic evaluation showed that most compounds met Lipinski's Rule of Five, indicating good drug-likeness properties. The conclusion of this study emphasizes that oxadiazole-based benzothiazole derivative compounds have the potential to be developed as aldose reductase inhibitor candidates to support further development of antidiabetic therapy. These findings imply the use of an *in silico* approach as an initial strategy for more efficient screening of antidiabetic compound candidates.

Keywords: Molecular Docking; Aldose Reductase; Benzothiazole; Oxadiazole; Antidiabetic

Abstrak: Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik kronis yang dapat menyebabkan berbagai komplikasi, seperti neuropati, retinopati, dan nefropati, akibat akumulasi sorbitol melalui jalur poliol. Enzim *aldose reductase* berperan penting dalam proses tersebut sehingga menjadi target terapeutik potensial dalam pencegahan komplikasi diabetes. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa turunan benzotiazol berbasis oksadiazol sebagai inhibitor *aldose reductase* melalui studi *molecular docking* dan analisis farmakokinetik. Penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan perangkat lunak Molecular Operating Environment (MOE) 2019.0102. Simulasi *molecular docking* dilakukan terhadap protein *aldose reductase* (PDB ID: 4JIR), kemudian dianalisis berdasarkan nilai *binding affinity*, RMSD, interaksi ligan-protein, serta evaluasi *Lipinski's Rule of Five* menggunakan SwissADME. Hasil validasi *docking* menunjukkan nilai RMSD sebesar 1,279 Å, yang mengindikasikan bahwa metode *docking* yang digunakan valid. Hasil *docking* menunjukkan bahwa seluruh ligan memiliki nilai *binding energy* yang baik pada rentang −7,97 hingga −8,81 kcal/mol. Senyawa 1j, 1m, 1d, 1o, dan 1n menunjukkan afinitas pengikatan terbaik serta interaksi stabil dengan residu penting, seperti ASP43, TRP111, TYR209, dan SER210. Evaluasi farmakokinetik menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memenuhi *Lipinski's Rule of Five* sehingga memiliki sifat *drug-likeness* yang baik. Simpulan penelitian ini menegaskan bahwa senyawa turunan benzotiazol berbasis oksadiazol berpotensi dikembangkan sebagai kandidat inhibitor *aldose reductase* untuk mendukung pengembangan terapi antidiabetes lebih lanjut. Temuan ini berimplikasi pada pemanfaatan pendekatan *in silico* sebagai strategi awal dalam penapisan kandidat senyawa antidiabetes yang lebih efisien.

Kata Kunci: *Molecular Docking*; *Aldose Reductase*; Benzotiazol; Oksadiazol; Antidiabetes

PENDAHULUAN

Diabetes merupakan salah satu penyakit kronis yang berpotensi menyebabkan kematian. International Diabetes Federation (IDF) melaporkan bahwa pada tahun 2021 terdapat sekitar 537 juta penduduk dunia berusia 20–79 tahun yang menderita diabetes, dengan prevalensi sebesar 10,5%. Jumlah tersebut diperkirakan akan terus meningkat hingga mencapai 643 juta orang pada tahun 2030 dan 783 juta orang pada tahun 2045 (Magliano et al., 2021). Di Indonesia, prevalensi diabetes pada kelompok usia 20-79 tahun pada 2021 tercatat sebesar 10,6%.

Diabetes ditandai dengan kadar glukosa darah yang berada di atas nilai normal dalam jangka waktu yang lama. Kondisi hiperglikemia dapat terjadi akibat pankreas tidak mampu memproduksi hormone insulin (Diabetes Melitus Tipe 1) atau karena tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif sehingga terjadi resistensi insulin (Diabetes Melitus Tipe 2) (DeFronzo et al., 2015). Kondisi ini berpotensi menyebabkan komplikasi kronis yang menjadi penyebab utama penurunan kualitas hidup pasien diabetes. Salah satu komplikasi dari diabetes adalah terjadinya kerusakan jaringan akibat akumulasi sorbitol melalui jalur poliol. Pada kondisi hiperglikemia, enzim aldose reductase mengkatalisis reduksi glukosa menjadi sorbitol dengan menggunakan kofaktor NADPH (Sonowal & Ramana, 2020). Akumulasi sorbitol dalam jaringan menyebabkan stres osmotik dan berkontribusi terhadap kerusakan jaringan, seperti retinopati, neuropati, dan nefropati (Balestri et al., 2022).

Inhibitor aldose reductase seperti epalrestat telah banyak digunakan secara klinis. Namun, penggunaan obat ini memiliki keterbatasan seperti gangguan pencernaan, mual, muntah, kelarutan air yang buruk, waktu paruh yang pendek yang dapat membatasi bioavailabilitas dan efektivitas terapeutiknya (Alvi et al., 2021). Untuk itu, diperlukan pengembangan senyawa baru yang lebih efektif dan memiliki profil farmakokinetik yang lebih baik. Dalam proses pengembangan obat baru, metode konvensional melalui metode *in vitro* dan *in vivo* memiliki beberapa keterbatasan, diantaranya membutuhkan waktu yang lama, biaya yang besar, serta tingkat kegagalan yang tinggi pada tahap uji praklinik maupun klink (DiMasi et al., 2016). Oleh karena itu, pendekatan *in silico* seperti *molecular docking* menjadi metode yang efektif untuk memprediksi interaksi antara ligan dan reseptor pada tingkat molekuler, serta mempercepat proses desain obat dengan biaya dan waktu yang lebih efisien (Thandivel et al., 2024).

Senyawa heterosiklik seperti benzotiazol dan oksadiazol telah banyak dikembangkan dalam bidang kimia medisinal karena menunjukkan berbagai aktivitas biologis yang signifikan. Khan et al. (2023) telah berhasil melakukan sintesis turunan benzotiazol berbasis oksadiazol dan menunjukkan aktivitas inhibitor yang baik terhadap enzim α-glukosidase dan urease. Studi *molecular docking* dari senyawa turunan yang disintesis menunjukkan bahwa senyawa tersebut berpotensi sebagai kandidat antidiabetik dan anti-urease. Namun, potensi senyawa turunan benzotiazol berbasis oksadiazol sebagai inhibitor enzim lain yang berperan penting dalam komplikasi diabetes, khususnya aldose reductase belum dievaluasi. Untuk itu,

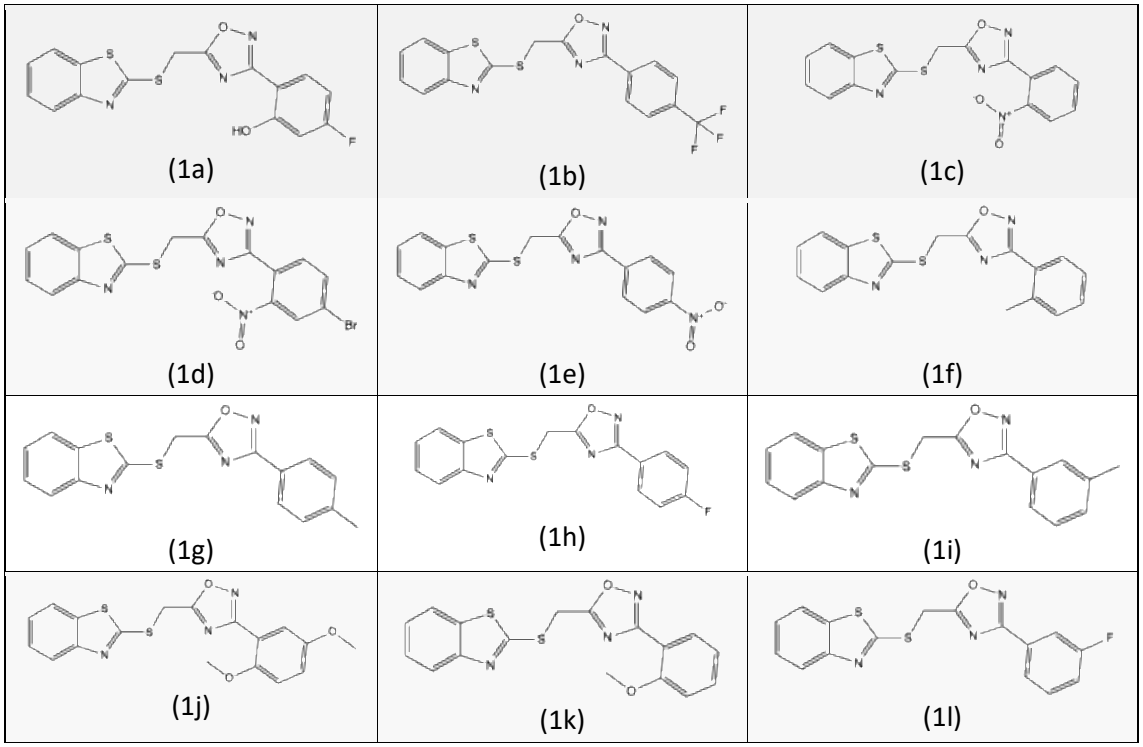
penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi *molecular docking* dan evaluasi farmakokinetik senyawa turunan benzotiazol berbasis oksadiazol sebagai inhibitor enzim aldose reductase.

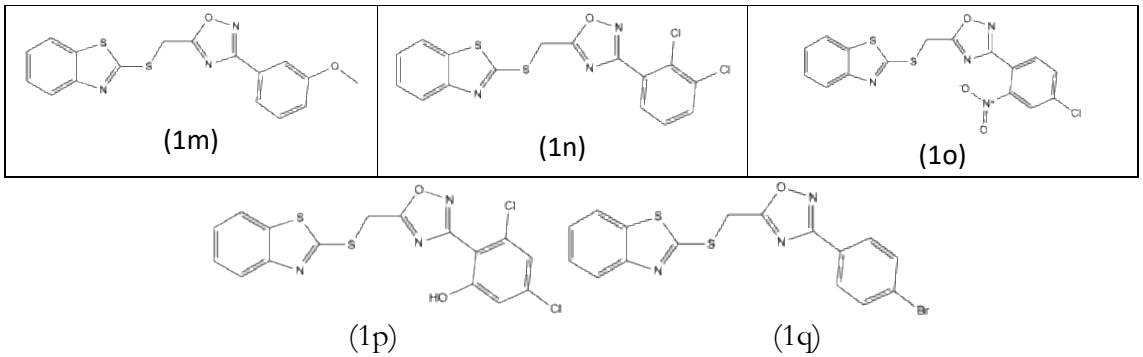
METODE

Alat dan Bahan

Penelitian ini dilakukan menggunakan komputer yang dilengkapi dengan prosesor AMD A4-9125 Radeon 64-bit. Perangkat lunak yang digunakan meliputi Molecular Operating Environment (MOE) 2019.0102 dan ChemDraw Professional 16.0. Selain itu, beberapa database online digunakan seperti Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) Protein Data Bank (https://rcsb.org), PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov), Protein Plus (https://proteins.plus), dan SwissADME (https://www.swissadme.ch).

Bahan yang digunakan pada penelitian ini diantaranya enzim aldose reductase (AKR1B1) (PDB ID: 4JIR). Senyawa turunan benzotiazol berbasis oksadiazol diperoleh dari penelitian yang dilakukan oleh Khan et al. (2023) dapat dilihat pada Gambar 1.





Gambar 1. Struktur Senyawa Turunan Benzotiazol Berbasis Oksadiazol (Khan et al., 2023)

Preparasi Struktur Ligan

Struktur ligan yang digunakan dalam penelitian ini divisualisasikan menggunakan perangkay lunak ChemDraw Professional 16.0, kemudian disimpan dalam format (.mol). Selanjutnya, seluruh struktur ligan diimpor kedalam perangkat lunak MOE 2019.0102 untuk tahap preparasi. Pada tahap preparasi, dilakukan pembersihan struktur dan protonasi pada kondisi pH fisiologis. Penambahan muatan parsial dilakukan menggunakan metode MMFF94s, diikuti dengan proses minimisasi energi hingga mencapai konformasi energi minimum dengan nilai gradien sebesar 0,01. Ligan yang telah dioptimasi kemudian disimpan dalam format database MOE (.mdb) untuk digunakan pada tahap analisis molecular docking (Amelia et al., 2021).

Preparasi Protein

Pada tahap preparasi protein, struktur kristal tiga dimensi dari aldose reductase (AKBR1B1) diperoleh dari RCSB Protein Data Bank (https://rcsb.org) (PDB ID: 4JIR). Preparasi protein meliputi penghilangan molekul air dan ligan asli (*native ligand*), yang kemudian dilanjutkan dengan penambahan muatan parsial, protonasi 3D, serta minimisasi energi. *Binding pocket* protein diidentifikasi berdasarkan data yang diperoleh dari server ProteinPlus(https://proteins.plus) dan dipilih dalam format SEQ pada perangkat lunak MOE untuk digunakan dalam proses molecular docking (Fährrolfes et al., 2017).

Validasi Molecular Docking

Validasi molecular docking dilakukan menggunakan pendekatan redocking pada perangkat lunak MOE 2019.0102. Ligan asli, yaitu epalrestat terlebih dahulu dihilangkan dari struktur kristal aldose reductase (PDB ID: 4JIR). *Binding site* kemudian ditentukan berdasarkan posisi awal ligan asli. Selanjutnya, ligan asli didocking ke dalam *binding site* menggunakan parameter docking yang sama seperti yang digunakan dalam penelitian ini,

dengan fungsi penilaian London dG untuk penempatan awal dan GBVI/dG untuk tahap *refinement*. Akurasi docking dievaluasi berdasarkan nilai root-mean-square deviation (RMSD) antara konformasi ligan asli dan hasil redocking. Metode dinyatakan valid apabila nilai RMSD ≤ 2.0 Å.

Simulasi Molecular Docking

Simulasi molecular docking dilakukan menggunakan modul Dock pada perangkat lunak MOE 2019.0102. Setiap ligan dimasukkan ke dalam situs pengikatan (binding site) protein target yang telah ditentukan berdasarkan residu yang dipilih. Algoritma *Triangle Matcher* dengan fungsi penilaian (*scoring function*) London dG digunakan untuk tahap penempatan awal. Sebanyak 100 pose dihasilkan untuk setiap ligan, kemudian pose terbaik dipilih menggunakan metode *Induced Fit* dengan fungsi penilaian GBVI/WSA dG untuk tahap penyempurnaan (*refinement*). Hasil docking selanjutnya dianalisis menggunakan MOE Database Viewer. Parameter utama yang dievaluasi meliputi afinitas pengikatan (binding affinity) yang dinyatakan sebagai nilai *docking score* (S) dan *root-mean-square deviation* (RMSD). Kompleks ligan-protein terbaik kemudian divisualisasikan untuk mengkaji interaksi pengikatan serta mengidentifikasi konformasi yang paling stabil (Amelia et al., 2024).

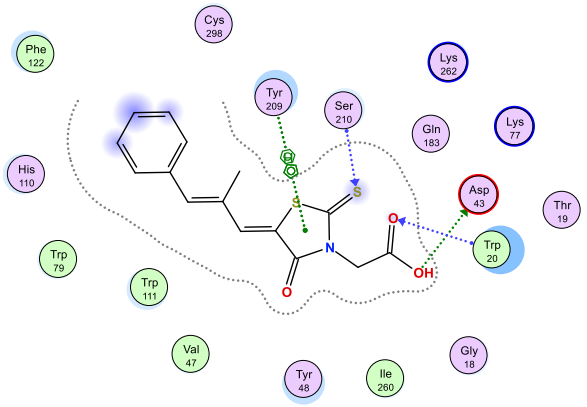
Evaluasi Farmakokinetik

Struktur senyawa yang telah divisualisasikan menggunakan perangkat lunak ChemDraw Professional 16.0 selanjutnya dikonversi ke dalam format SMILES. Data SMILES tersebut kemudian diunggah ke server web SwissADME (https://www.swissadme.ch) untuk dilakukan analisis lebih lanjut.

HASIL

Validasi Molecular Docking

Validasi molecular docking dilakukan untuk memastikan bahwa metode dan parameter yang digunakan mampu memprediksi posisi dan interaksi ligan dalam sisi aktif protein secara akurat, sehingga hasil docking yang diperoleh dapat digunakan untuk analisis lebih lanjut. Hasil redocking dapat dilihat pada Tabel 1 dan visualisasinya pada Gambar 2.



Gambar 2. Visualisasi Interaksi Epalrestat dengan Aldose Reductase (PDB ID: 4JIR)

Tabel 1. Hasil Redocking Epalrestat dengan Aldose Reductase

Ligan	Protein	Binding Energy (kcal/mol)	RMSD (Å)	Residue Involved	Tipe Interaksi
Epalrestat	Aldose Reductase (PDB ID: 4JIR)	-8.064	1.2790	ASP 43 SER 210 SER 210 TRP 20 TYR 209 TYR 209	H-donor H-aceptor H-aceptor H-aceptor pi-H pi-pi

Simulasi Molecular Docking

Hasil simulasi molecular docking senyawa turunan benzotiazol berbasis oksadiazol terhadap aldose reductase (PDB ID: 4JIR) disajikan pada Tabel 2. Parameter yang diamati meliputi nilai binding energy, nilai RMSD, serta jenis interaksi antara ligan dan residu asam amino pada sisi aktif protein.

Tabel 2. Hasil Molecular Docking Senyawa Turunan Benzotiazol Berbasis Oksadiazol dengan Aldose Reductase (PDB ID: 4JIR)

Ligan	Protein	Binding Energy (kcal/mol)	RMSD (Å)	Interaksi Residu
1a	4JIR	-8.1757	2.8175	TYR209 (pi-H, pi-pi)
1b	4JIR	-8.1725	1.2571	LYS21 (H-acceptor), LYS262 (H-acceptor), SER210 (pi-H)
1c	4JIR	-8.3983	3.4919	HIS110 (H-donor), ASP43 (H-donor), TRP111 (H-acceptor), SER210 (pi-H)
1d	4JIR	-8.6120	1.1678	GLN183 (H-donor), ASN160 (H-acceptor), LEU301 (pi-H), LEU401 (pi-H), TRP219 (pi-pi)

Ligan	Protein	Binding Energy (kcal/mol)	RMSD (Å)	Interaksi Residu
1e	4JIR	-8.3005	1.4555	ASP43 (H-donor), LEU301 (H-acceptor), TRP111 (pi-H), TYR209 (pi-H), SER210 (pi-H)
1f	4JIR	-8.0917	2.9594	HIS110 (H-donor), ASP43 (H-donor), TRP111 (H-acceptor), SER210 (pi-H)
1g	4JIR	-8.1870	3.0264	TYR209 (pi-H, pi-pi)
1h	4JIR	-7.9736	1.4532	ILE260 (H-donor), TYR48 (H-acceptor), TRP111 (pi-H), TYR209 (pi-H), SER210 (pi-H)
1i	4JIR	-8.2874	1.1436	ILE260 (H-donor), ASP43 (H-donor), LYS21 (H-acceptor), TYR209 (pi-H, pi-pi), SER214 (pi-H), PRO215 (pi-H), LYS262 (pi-H)
1j	4JIR	-8.8071	1.6624	ASP43 (H-donor), TYR209 (pi-H), TRP20 (pi-pi)
1k	4JIR	-8.2582	1.6270	GLN183 (H-donor), ASP43 (H-donor), SER210 (pi-H), TRP20 (pi-pi)
1l	4JIR	-8.0443	0.9494	ILE260 (H-donor), ASP43 (H-donor), LYS21 (H-acceptor), TYR209 (pi-H, pi-pi), SER214 (pi-H), PRO215 (pi-H)
1m	4JIR	-8.6422	1.7370	GLN183 (H-donor), TRP20 (H-pi), TRP111 (pi-H), TYR209 (pi-H, pi-pi), SER210 (pi-H)
1n	4JIR	-8.5499	1.9713	ASP43 (H-donor), TRP111 (pi-H), TYR209 (pi-H), SER210 (pi-H)
1o	4JIR	-8.5952	1.3820	GLN183 (H-donor), ASN160 (H-acceptor), LEU301 (pi-H), TRP219 (pi-pi)
1p	4JIR	-8.5128	1.7585	GLN183 (H-donor), TRP20 (H-pi), TRP111 (pi-H), TYR209 (pi-H, pi-pi), SER210 (pi-H)
1q	4JIR	-8.1284	1.4878	TRP20 (H-pi), TRP111 (pi-H),

Evaluasi Farmakokinetik

Hasil analisis Lipinski's Rule of Five terhadap senyawa turunan benzotiazol berbasis oksadiazol ditampilkan pada Tabel 3. Parameter yang diamati meliputi berat molekul, jumlah H-bond acceptor, H-bond donor, nilai log p, serta jumlah rotatable bonds. Seluruh senyawa menunjukkan berat molekul <500 g/mol, jumlah H-bond acceptor <10, serta H-bond donor <5. Nilai log p sebagian besar senyawa berada dibawah 5, meskipun terdapat beberapa senyawa yang memiliki nilai sedikit di atas batas tersebut. Selain itu, jumlah rotatable bonds pada seluruh senyawa berada di bawah 10.

Tabel 3. Hasil Analisis Lipinski's Rule of Five

Ligan	Molecular weight (<500 g/mol)	H-bond acceptors (<10)	H-bond donors (<5)	Log P (<5)	Rotatable Bonds (<10)
1a	359.40	6	1	4.60	4
1b	393.41	7	0	5.16	5

Ligan	Molecular weight (<500 g/mol)	H-bond acceptors (<10)	H-bond donors (<5)	Log P (<5)	Rotatable Bonds (<10)
1c	370.41	6	0	3.49	5
1d	449.30	6	0	4.09	5
1e	370.41	6	0	3.53	5
1f	339.43	4	0	4.43	4
1g	339.43	4	0	4.44	4
1h	343.40	5	0	4.42	4
1i	339.43	4	0	4.44	4
1j	385.46	6	0	4.13	6
1k	355.43	5	0	4.12	5
1l	343.40	5	0	4.41	4
1m	355.43	5	0	4.14	5
1n	394.30	4	0	5.14	4
1o	404.85	6	0	3.99	5
1p	410.30	5	1	4.81	4
1q	404.30	4	0	4.73	4

PEMBAHASAN

Validasi Molecular Docking

Redocking ligan epalrestat pada protein target 4JIR dilakukan untuk memvalidasi metode molecular docking yang digunakan. Hasil menunjukkan nilai RMSD sebesar 1,279 Å, yang berada di bawah batas toleransi umum (≤ 2 Å), sehingga menandakan bahwa metode docking mampu mereproduksi posisi ligan secara akurat pada sisi aktif protein (Muslikh et al., 2022). Hal ini menunjukkan bahwa parameter docking yang digunakan telah valid dan dapat digunakan untuk analisis senyawa selanjutnya (Ramírez & Caballero, 2018). Selain itu, nilai energi ikat sebesar −8,064 kcal/mol menunjukkan bahwa epalrestat memiliki interaksi yang stabil dengan protein target, di mana nilai energi yang lebih negatif mencerminkan afinitas pengikatan yang lebih baik (Meng et al., 2011). Analisis interaksi menunjukkan bahwa kompleks distabilkan oleh ikatan hidrogen dengan residu ASP43, SER210, dan TRP20, serta interaksi aromatik π–H dan π–π dengan TYR209. Ikatan hidrogen berperan dalam meningkatkan spesifisitas pengikatan, sedangkan interaksi aromatik membantu menjaga kestabilan kompleks (Bissantz et al., 2010; Salentin et al., 2015).

Hasil redocking ini menunjukkan bahwa metode docking yang digunakan telah tervalidasi dengan baik, yang ditunjukkan oleh nilai RMSD yang rendah dan pola interaksi residu yang sesuai dengan lingkungan sisi aktif protein. Oleh karena itu, parameter docking yang sama dapat digunakan dalam penelitian ini.

Simulasi Molecular Docking

Hasil molecular docking menunjukkan bahwa seluruh ligan uji (1a–1q) mampu berinteraksi dengan protein target aldose reductase (AKR1B1, PDB ID: 4JIR), dengan nilai binding energy berada pada kisaran −7,97 hingga −8,81 kcal/mol. Nilai energi ikat yang negatif menunjukkan bahwa proses pengikatan ligan berlangsung secara spontan dan stabil secara termodinamika (Politzer & Murray, 2013). Ligan dengan nilai binding energy yang lebih rendah, seperti 1j, 1m, 1d, 1o, dan 1n, menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih kuat dibandingkan ligan lainnya dalam sistem yang sama.

Evaluasi parameter RMSD menunjukkan bahwa sebagian besar ligan memiliki nilai RMSD < 2 Å, yang menandakan bahwa pose pengikatan yang dihasilkan stabil dan dapat diterima secara struktural. Nilai RMSD yang rendah mencerminkan konsistensi konformasi ligan di dalam kantong aktif protein. Ligan 1l menunjukkan nilai RMSD terendah (0,949 Å), yang mengindikasikan kestabilan pose yang sangat baik, meskipun nilai binding energy-nya tidak termasuk yang paling rendah.

Analisis interaksi residu menunjukkan bahwa ligan-ligan uji berikatan pada kantong aktif utama enzim dengan melibatkan residu-residu kunci seperti ASP43, HIS110, TRP111, TYR209, SER210, dan TRP20. Interaksi yang terbentuk meliputi ikatan hidrogen serta interaksi aromatik pi–pi dan pi–H. Ikatan hidrogen, terutama dengan residu ASP43 dan HIS110, berperan dalam menentukan spesifisitas dan orientasi pengikatan ligan. Sementara itu, interaksi aromatik dengan residu seperti TRP111, TYR209, dan TRP20 berkontribusi terhadap stabilisasi kompleks melalui interaksi nonkovalen berbasis sistem aromatik.

Berdasarkan hasil yang diperoleh, ligan 1j, 1m, 1d, 1o, dan 1n menunjukkan kombinasi nilai binding energy yang lebih rendah, RMSD yang memenuhi kriteria, serta keterlibatan residu aktif yang relevan. Temuan ini mengindikasikan bahwa ligan-ligan tersebut memiliki potensi yang lebih baik sebagai kandidat inhibitor aldose reductase dan layak untuk ditindaklanjuti pada studi lanjutan, seperti simulasi molecular dynamics dan pengujian aktivitas biologis.

Analisis Lipinski's Rule of Five

Analisis Lipinski's Rule of Five dilakukan untuk mengevaluasi kelayakan sifat drug-likeness dari ligan uji (1a–1q) sebagai kandidat obat oral. Parameter yang dianalisis meliputi berat molekul (<500 g/mol), jumlah hydrogen bond donor (<5), hydrogen bond acceptor (<10), nilai log P (<5), serta jumlah rotatable bonds (<10) (Hamley & Jimonet, 2015). Berdasarkan hasil yang diperoleh pada Tabel 3, seluruh ligan memenuhi kriteria berat molekul, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen, serta jumlah rotatable bonds, yang menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut secara umum memiliki karakteristik fisikokimia yang mendukung penyerapan secara oral.

Namun demikian, beberapa ligan menunjukkan sedikit penyimpangan pada parameter lipofilisitas (log P). Ligan 1b dan 1n memiliki nilai log P masing-masing sebesar 5,16 dan 5,14, yang sedikit melebihi batas yang direkomendasikan (<5). Nilai log P yang tinggi mengindikasikan sifat lipofilik yang lebih besar, yang dapat meningkatkan permeabilitas membran, tetapi berpotensi menurunkan kelarutan dalam air. Meskipun demikian, pelanggaran tunggal terhadap aturan Lipinski masih dapat ditoleransi, sehingga kedua ligan tersebut tetap dapat dipertimbangkan sebagai kandidat obat potensial.

Sebagian besar ligan lainnya memiliki nilai log P dalam rentang yang sesuai, yaitu antara 3,49 hingga 4,81, yang menunjukkan keseimbangan yang baik antara kelarutan dan permeabilitas. Selain itu, jumlah hydrogen bond donor yang rendah (0–1) dan hydrogen bond acceptor yang berada dalam batas yang diizinkan menunjukkan bahwa ligan memiliki potensi yang baik untuk melewati membran biologis tanpa mengalami hambatan yang signifikan akibat interaksi polar yang berlebihan (Coimbra et al., 2020; Desai et al., 2012). Berdasarkan hasil tersebut, sebagian besar ligan uji tidak menunjukkan pelanggaran signifikan terhadap aturan Lipinski, sehingga dapat dikategorikan memiliki sifat drug-likeness yang baik. Temuan ini menunjukkan bahwa ligan-ligan tersebut berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat oral dan layak untuk dilanjutkan ke tahap analisis selanjutnya.

KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa turunan benzotiazol berbasis oksadiazol memiliki potensi sebagai inhibitor aldose reductase. Validasi metode docking menghasilkan RMSD sebesar 1,279 Å (<2 Å), yang menandakan metode yang digunakan valid. Nilai *binding energy* ligan berada pada kisaran −7,97 hingga −8,81 kcal/mol, dengan ligan

1j (−8,8071 kcal/mol), 1m (−8,6422 kcal/mol), 1d (−8,6120 kcal/mol), 1o (−8,5952 kcal/mol), dan 1n (−8,5499 kcal/mol) sebagai kandidat terbaik. Seluruh ligan memenuhi kriteria Lipinski, dengan berat molekul <500 g/mol, H-bond donor ≤1, dan log P umumnya 3,49–4,81 (kecuali 1b dan 1n sedikit >5)

DAFTAR PUSTAKA

Alvi, Z., Akhtar, M., Mahmood, A., Ur-Rahman, N., Nazir, I., Sadaquat, H., Ijaz, M., Syed, S. K., Waqas, M. K., & Wang, Y. (2021). Enhanced oral bioavailability of epalrestat SBE7-β-CD complex loaded chitosan nanoparticles: Preparation, characterization and in-vivo pharmacokinetic evaluation. *International Journal of Nanomedicine, 16*, 8353–8373. https://doi.org/10.2147/IJN.S339857

Amelia, F., Basultan, H., & Iryani. (2021). Hydrophobic pocket of SARS-CoV-2 spike glycoprotein are potential as binding pocket. *Journal of Physics: Conference Series, 1788*(1), Article 012021. https://doi.org/10.1088/1742-6596/1788/1/012021

Amelia, F., Parbuntari, H., Iryani, Sudji, I. R., Rahmayani, S., Ramadhani, A. N., & Ananda, S. (2024). Phytoconstituents of *Terminalia catappa* Linn fruits extract exhibit promising antidiabetic activities against α-amylase and α-glucosidase in vitro and in silico. *Informatics in Medicine Unlocked, 47*, Article 101509. https://doi.org/10.1016/j.imu.2024.101509

Balestri, F., Moschini, R., Mura, U., Cappiello, M., & Del Corso, A. (2022). In search of differential inhibitors of aldose reductase. *Biomolecules, 12*(4), Article 485. https://doi.org/10.3390/biom12040485

Bissantz, C., Kuhn, B., & Stahl, M. (2010). A medicinal chemist's guide to molecular interactions. *Journal of Medicinal Chemistry, 53*(14), 5061–5084. https://doi.org/10.1021/jm100112j

Coimbra, J. T. S., Feghali, R., Ribeiro, R. P., Ramos, M. J., & Fernandes, P. A. (2021). The importance of intramolecular hydrogen bonds on the translocation of the small drug piracetam through a lipid bilayer. *RSC Advances, 11*(2), 899–908. https://doi.org/10.1039/D0RA09995C

DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Raz, I., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A., & Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers, 1*, Article 15019. https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.19

Desai, P. V., Raub, T. J., & Blanco, M. J. (2012). How hydrogen bonds impact P-glycoprotein transport and permeability. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22*(21), 6540–6548. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.08.059

DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics, 47*, 20–33. https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012

Fährrolfes, R., Bietz, S., Flachsenberg, F., Meyder, A., Nittinger, E., Otto, T., Volkamer, A., & Rarey, M. (2017). Proteins Plus: A web portal for structure analysis of macromolecules. *Nucleic Acids Research, 45*(W1), W337–W343. https://doi.org/10.1093/nar/gkx333

Hamley, P., & Jimonet, P. (2015). Advances in the understanding of drug properties in medicinal chemistry. In W. Czechtizky & P. Hamley (Eds.), *Small molecule medicinal chemistry: Strategies and technologies* (pp. 305–322). John Wiley & Sons. https://doi.org/10.1002/9781118771723.ch11

Khan, Y., Maalik, A., Rehman, W., Hussain, R., Khan, S., Alanazi, M. M., Asiri, H. H., & Iqbal, S. (2023). Identification of novel oxadiazole-based benzothiazole derivatives as potent inhibitors of α-glucosidase and urease: Synthesis, in vitro bio-evaluation and their in silico molecular docking study. *Journal of Saudi Chemical Society, 27*(4), Article 101682. https://doi.org/10.1016/j.jscs.2023.101682

Magliano, D. J., Boyko, E. J., & IDF Diabetes Atlas 10th Edition Scientific Committee. (2021). *IDF Diabetes Atlas* (10th ed.). International Diabetes Federation. https://idf.org/about-diabetes/resources/idf-diabetes-atlas-2021/

Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design, 7*(2), 146–157. https://doi.org/10.2174/157340911795677602

Muslikh, F. A., Samudra, R. R., Ma'arif, B., Ulhaq, Z. S., Hardjono, S., & Agil, M. (2022). In silico molecular docking and ADMET analysis for drug development of phytoestrogens compound with its evaluation of neurodegenerative diseases. *Borneo Journal of Pharmacy, 5*(4), 357–366. https://doi.org/10.33084/bjop.v5i4.3801

Politzer, P., & Murray, J. S. (2013). Enthalpy and entropy factors in gas phase halogen bonding: Compensation and competition. *CrystEngComm, 15*(16), 3145–3150. https://doi.org/10.1039/C2CE26883C

Ramírez, D., & Caballero, J. (2018). Is it reliable to take the molecular docking top scoring position as the best solution without considering available structural data? *Molecules, 23*(5), Article 1038. https://doi.org/10.3390/molecules23051038

Salentin, S., Schreiber, S., Haupt, V. J., Adasme, M. F., & Schroeder, M. (2015). PLIP: Fully automated protein-ligand interaction profiler. *Nucleic Acids Research, 43*(W1), W443–W447. https://doi.org/10.1093/nar/gkv315

Sonowal, H., & Ramana, K. V. (2021). Development of aldose reductase inhibitors for the treatment of inflammatory disorders and cancer: Current drug design strategies and future directions. *Current Medicinal Chemistry, 28*(19), 3683–3712. https://doi.org/10.2174/0929867327666201027152737

Thandivel, S., Rajan, P., Gunasekar, T., Arjunan, A., Khute, S., Kareti, S. R., & Paranthaman, S. (2024). In silico molecular docking and dynamic simulation of anti-cholinesterase compounds from the extract of *Catunaregam spinosa* for possible treatment of Alzheimer's disease. *Heliyon, 10*(7), Article e27880. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27880