

Uji Aktivitas Antidiabetes Kokristal Asam Sinamat- Nikotinamide: Study *in silico*

(*Cinnamic Acid-Nicotinamide Cocrystal Antidiabetic Activity Test: Study in silico*)

Fery Eko Pujiono^{1*}, Tri Ana Mulyati¹

Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri

Jl. KH Wachid Hasyim No.65, Bandar Lor, Kec. Mojoroto, Kota Kediri, Jawa Timur 64114

Email : ferypujiono@gmail.com *

Info artikel:

Diterima:

19/08/23

Direview:

12/09/23

Diterbitkan:

24/10/23

Abstrak

Asam sinamat merupakan senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas biologis sebagai antidiabetes. Asam sinamat memiliki kelarutan yang rendah sehingga perlu dikembangkan sebagai kokristal. Disisi lain, efektivitas kokristal asam sinamat terhadap aktivitas antidiabetes belum pernah dilaporkan. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui aktivitas asam sinamat dan kokristal asam sinamat – nikotinamida sebagai antidiabetes. Penelitian ini diawali dengan penyiapan ligan dengan Chem3D selanjutnya ligan dan logam tersebut disiapkan untuk penambatan molekular dengan AutoDock Tools. Proses penambatan molekular dilakukan dengan AutoDock Vina dan divisualisasikan dengan Discovery Studio. Adapun ligannya 4,6-dideoxy-4-[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-1-yl]amino}-alpha-D-glucopyranosyl-(1->4)-alpha-D-glucopyranosyl-(1->4)-D-glucopyranose (Ligan 1), Asam Sinamat (Ligan 2) dan Kokristal Asam Sinamat – Nikotinamida (Ligan 3). Hasil penambatan menunjukkan asam sinamat dan kokristal asam sinamat-nikotinamida berpotensi sebagai inhibitor enzim DPP-4 berdasarkan nilai energi bebas dan jarak ikatannya. Interaksi yang terbentuk terjadi pada sisi aktif ARG125, ARG125, GLU205, VAL88, ASP96, ILE102, dan ASP96 dengan ikatan yang terjadi adalah ikatan hidrogen. Ligan 3 memiliki sisi aktif untuk ikatan hidrogen dan nilai energi bebas paling negatif yaitu -6,928 Kcal/mol jika dibandingkan ligan 1 (-6,722 Kcal/mol) dan ligan 2 (-6.308 kcal/mol). Ligan 1 memiliki ikatan jarak ikatan terpendek yaitu 2,078 Å sedangkan ligan 3 memiliki jarak ikatan lebih pendek yaitu 2,764 Å jika dibandingkan ligan 2 (2,197 Å). Hasil ini menunjukkan bahwa dengan pembentukan kokristal akan menambah sisi aktif sehingga reaksi yang terjadi lebih spontan dan lebih stabil.

Kata kunci : Asam sinamat, Kokristal, nikotinamide, antidiabetes, *in silico*

Abstract

Cinnamic acid is a secondary metabolite compound with biological activity as an antidiabetic. Cinnamic acid has low solubility, so it needs to be developed as a cocrystal. On the other hand, the effectiveness of cinnamic acid cocrystals for antidiabetic activity has never been reported. This study aimed to determine the activity of cinnamic acid and crystalline cinnamic acid – nicotinamide as antidiabetics. This research began with the ligands with Chem3D, and then the ligands and metals were prepared for molecular docking with AutoDock Tools. The molecular docking process was performed with AutoDock Vina and visualized with Discovery Studio. Based on their free energy value and bond distance, the docking results showed that the cinnamic acid-nicotinamide cocrystal had potential as DPP-4 enzyme inhibitors. The interactions that are formed occur on the active sites of ARG125, ARG125, GLU205, VAL88, ASP96, ILE102, and ASP96, with the bonds that occur are hydrogen bonds. Ligand 3 has an active site for hydrogen bonding, and the most negative free energy value is -6.928 Kcal/mol when compared to ligand 1 (-6.722 Kcal/mol) and ligand 2 (-6.308 kcal/mol). Ligand 1 has the shortest bond distance of 2.078 Å, while ligand 3 has a shorter bond distance of 2.764 Å compared to ligand 2 (2.197 Å). These results indicate that the formation of cocrystals will add active sites so that the occurring reactions are more spontaneous and more stable.

Keyword : Cinnamic acid, Cocrystal, nicotinamide, antidiabetic, *in silico*

I. PENDAHULUAN

Diabetes merupakan kelompok penyakit gangguan metabolisme di mana tubuh tidak dapat mengatur atau menggunakan gula (glukosa) dengan

benar, sehingga terjadi peningkatan glukosa dalam darah. Ada beberapa tipe utama diabetes yaitu Diabetes Tipe 1 dimana tubuh tidak menghasilkan insulin sama sekali, Diabetes Tipe 2 dimana tubuh

tidak menggunakan insulin dengan benar atau tidak menghasilkan cukup insulin, dan Diabetes gestasional dimana terjadi selama kehamilan dan biasanya hilang setelah melahirkan (Lestari, 2021). Diabetes juga dikenal sebagai penyakit menahun yang wajib mengkonsumsi obat-obatan terus menerus untuk mengontrol kadar gula darah. Hal ini menyebabkan banyak pasien diabetes yang mulai menggunakan pengobatan tradisional dalam mencegah penyakit diabetes.

Obat tradisional memiliki peran yang sangat penting dalam kesehatan manusia. Hal ini menyebabkan penelitian dalam pengembangan obat tradisional saat ini banyak dilakukan terutama di Indonesia karena terdapat sekitar 7.500 jenis tanaman obat (Widayarto, 2018). Salah satu obat tradisional yang dikembangkan Asam sinamat merupakan senyawa metabolit sekunder yang banyak ditemukan pada tanaman khas Indonesia seperti getah kemenyan (*Styrax Benzoin*) (Harahap, dkk., 2018) dan Laja Gowah (*Alpinia Malaccensis* (*Burm.f.*)) (Riyanto, dkk., 2012). Asam sinamat terdapat di alam umumnya dalam bentuk *trans* yang berasal dari konversi fenilalanin melalui reaksi deaminasi dari enzim fenilalanin ammoniumlyase pada jalur chiquimate (Zeng, dkk., 2020). Salah satu aktivitas biologis dari asam sinamat adalah antidiabetes (Savych, dkk., 2021). Hal ini sesuai dengan penelitian Ernawati, dkk., (2017) yang melaporkan bahwa aktivitas biologis beberapa senyawa turunan asam sinamat yang diisolasi dari bahan alam berpotensi sebagai agen penghambat α -glukosidase untuk obat antidiabetes.

Asam sinamat memiliki keterbatasan utama untuk dikembangkan sebagai kandidat senyawa obat antidiabetes, yaitu kelarutan air yang rendah

yaitu sebesar 0,5 mg/mL (Dos, dkk., 2021). Hal ini menyebabkan perlu dilakukan upaya dalam memperbaiki nilai kelarutan air dari asam sinamat tersebut. Salah satu cara peningkatan kelarutan asam sinamat adalah kokristal. Kokristal merupakan teknik rekayasa kristal antara Bahan Aktif Farmasi (BAF) dan koformer melalui ikatan intermolekuler seperti interaksi van der Waals, π - π dan hidrogen (Kavanagh, dkk., 2019). Penelitian tentang kokristal untuk meningkatkan kelarutan obat telah banyak dilakukan. Penelitian Fael dkk., (2021) mensintesis kokristal norflosasin dengan koformer resorsinol menunjukkan kelarutan kokristal sepuluh kali lebih besar dibandingkan dengan norflosasin. Disisi lain, penelitian terkait efektivitas kokristal asam sinamat sebagai senyawa obat antidiabetes belum pernah dilaporkan.

II. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian *in silico* dengan metode penambatan molekuler dengan tujuan mengetahui aktivitas asam sinamat dan kokristal asam sinamat – nikotinamida sebagai antidiabetes. Perangkat komputer yang digunakan adalah HP tipe 14-em0015AU dengan spesifikasi prosesor AMD Ryzen™ 5, AMD Radeon, 8 GB DDR4-2666 SDRAM dan 512 GB SSD Hard drive pada Windows 11.

Penambatan molekuler pada penelitian ini menggunakan perangkat lunak Auto Dock Vina, AutoDock tools, Discovery Studio, Chemdraw, dan Chem3D. Bahan-bahan yang digunakan adalah Reseptor Enzim DPP-4 dengan ligan gosolipti diperoleh dari RCSB Protein Data Bank dengan PDB ID: 3F8S, *4,6-dideoxy-4-[(1S,4R,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-3-(hydroxymethyl)cyclohex-2-en-*

1-yl]amino}-alpha-D-glucopyranosyl-(1->4)-alpha-D-glucopyranosyl-(1->4)-D-glucopyranose (Ligan 1), Asam Sinamat (Ligan 2) dan Kokristal Asam Sinamat – Nikotinamida (Ligan 3).

Penelitian ini dimulai dengan penyiapan struktur reseptor menjadi .pdbqt menggunakan software AutoDock Tools. Ligan uji disiapkan menggunakan Chemdraw dan diminimisasi dengan Chem3D dan dibuat .pdbqt menggunakan AutoDock Tools. Proses penambatan dilakukan menggunakan software AutoDock vina dan hasilnya divisualisasikan dengan perangkat lunak Discovery Studio.

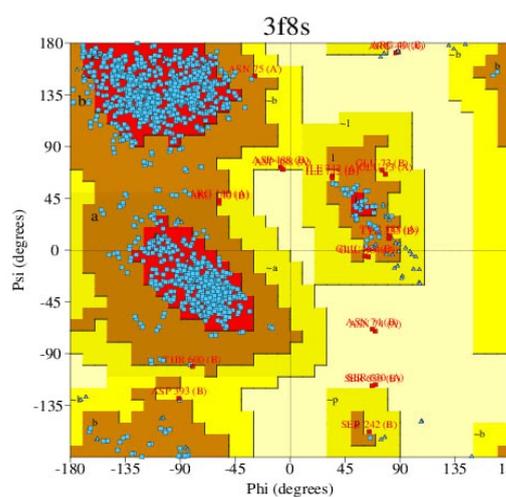
III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini adalah langkah awal dalam memahami efek asam sinamat sebagai agen anti-diabetes, melibatkan analisis bioavailabilitas, toksisitas, dan interaksi molekular ligan-reseptor melalui pendekatan bioinformatika. Penelitian dilakukan studi tentang penambatan asam sinamat baik sebagai senyawa tunggal aktif maupun dalam bentuk kokristal dengan nikotinamida terhadap enzim DPP-4. Reseptor Enzim DPP-4 diperoleh dari RCSB Protein Data Bank dengan PDB ID: 3F8S. Pemilihan Enzim Dpp-4 dikarenakan Enzim DPP-4 adalah enzim utama yang berperan untuk mendegradasi Hormon inkretin yaitu *Glucagon like peptide-1* (GLP-1) dan *glucose-dependent insulintropik peptide* (GIP) (Makrilakis, 2019). Hormon tersebut memiliki efek yang dapat digunakan untuk terapi diabetes, efeknya meliputi efek pada sel β pankreas, inhibisi sekresi glukagon dan menekan nafsu makan (Ahn, dkk. 2023). Sehingga penghambatan pada enzim ini akan meningkatkan konsentrasi plasma GLP-1 dan GIP

endogen. Struktur 3D reseptor Enzim DPP-4 divisualisasikan menggunakan Discovery Studio dan konformasi residu protein dengan diagram Ramachandran yang diperlihatkan pada Gambar 1.



(a)



(b)

Gambar 1. (a) Struktur 3D Anzim DPP-4 (b) Diagram Ramachandran Enzim DPP-4 dimana a = α -helix, b adalah β -sheets dan l adalah Y-turn

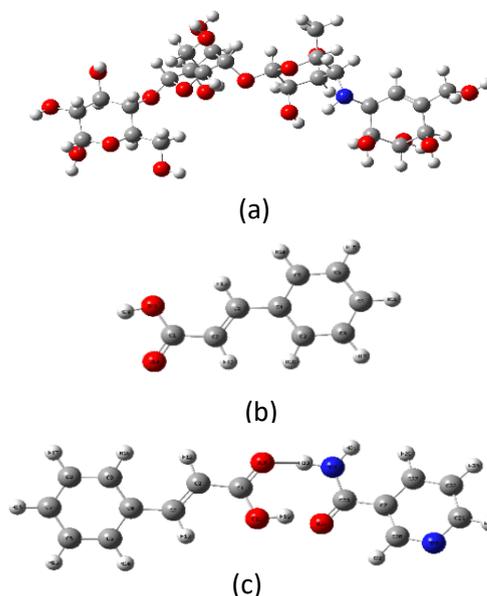
Hasil visualisasi pada Gambar 1A menunjukkan enzim DPP-4 memiliki sisi aktif pada residu asam amino Asn710, Arg125, Glu205, Glu206, Phe357, Tyr662, Ser630, Tyr666, Tyr547, dan Ser209 yang berperan sebagai tempat substrat dan inhibitor berikatan. Berdasarkan penelitian Pantaleao, dkk. (2018) sisi aktif enzim DPP-4 diklasifikasikan 3 zona yaitu triad katalitik pada asam amino Ser630, Asp708, dan His740, ruang

oksitosin pada Asam amino Tyr470, dan Ser631 dan jembatan garam. Disisi lain, konfigurasi residu protein dapat ditentukan dengan diagram Ramachandran yang menggambarkan sudut dihedral dari masing-masing residu. Diagram Ramachandran digunakan untuk mengevaluasi kualitas struktur tiga dimensi dari protein hasil kristalisasi yang telah ditentukan melalui eksperimen dalam koordinat internal (Sinurat dkk., 2021).

Diagram Rahmachandran Enzim DPP-4 yang ditunjukkan gambar 1B menunjukkan konfigurasi paling banyak terdapat pada konfigurasi β -sheets dibandingkan pada konfigurasi α -helix dan γ -turn. Hal ini sesuai dengan penelitian Anita, dkk.(2013) Yang menunjukkan bahwa hasil analisis diagram Rahmachansran diperoleh 92% residu asam amino berada pada daerah *favored*, 7% berada pada daerah *Allowed* dan 1% berada didaerah *outlier* sehingga dapat menunjukkan bahwa enzim DPP-4 memiliki struktur yang sangat baik (sinurat, dkk. 2021). Pada penelitian ini akan dilihat interaksi antara enzim DPP-4 dengan asam sinamat dan kokristal asam sinamat sebagaimana terlihat pada Gambar 2.

Penambatan molekuler antara enzim DPP-4 dengan asam sinamat dan kokristal asam sinamat dilakukan dengan Autodock Vina. Pertama, penambatan dilakukan terhadap enzim Dpp-4 dengan kontrol ligan gosoliptin yang berasal dari PDB ID: 3F8S. Posisi Grid box yang digunakan adalah center_x=18,055, center_y=18,053, dan center_z=33,79, sedangkan ukuran grid box pada size_x=40, size_y=40 dan size_z=40 yang terpusat pada sisi aktif enzim. Hasil pendapatan molekuler

dapat diterima jika nilai RMSD < 2.000 Å. Adapun hasil dari penambatan dapat terlihat pada tabel 1.



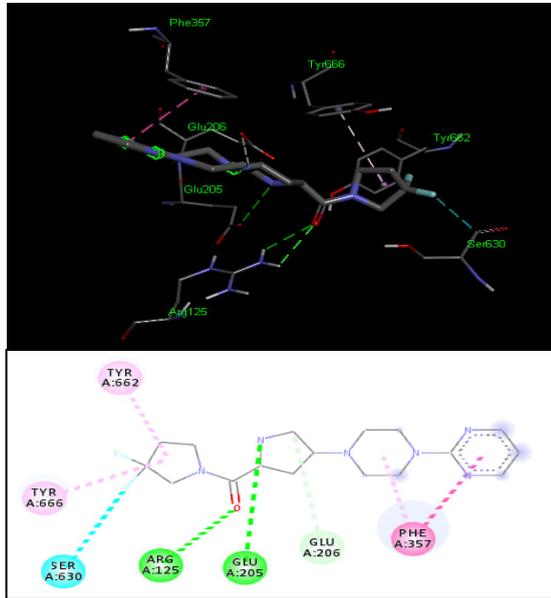
Gambar 2. Ligan yang digunakan untuk penambatan dengan DPP-4: (a) Ligan 1; (b) Ligan 2; (c) Ligan 3

Tabel 1. Hasil Penambatan antara DPP-4 dengan berbagai Ligan

Ligan	Energi Bebas (Kcal/mol)	RMSD (Å)	Residu Asam Amino berikatan Hidrogen	Jarak Ikatan Hidrogen (Å)	Residu Asam Amino Hidrofobik
Kontrol	-8,339	1,325	ARG125 ARG125 GLU205	2,847 2,895 3,337	PHE357 SER630 GLU206 TYR662 TYR666
Ligan 1	-6,722	1,822	VAL88	2,078	SER86 SER87 VAL88 PHE89
Ligan 2	-6.308	1,455	ASP96	2,764	PHE95 LYS71 ILE102
Ligan 3	-6,928	1,251	ILE102 ASP96	2,197	PHE95 LYS71 ILE102

Tabel 1 menunjukkan bahwa ligan kontrol memiliki 8 residu asam amino yang berinteraksi dengan enzim DPP-4 dimana 3 residu asam amino yang memiliki ikatan hidrogen yaitu ARG125,

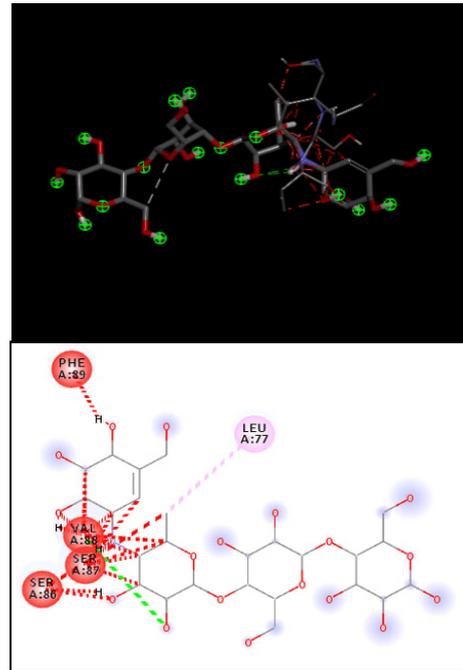
ARG125 dan GLU205 dengan jarak ikatan hidrogen masing-masing 2,847 Å, 2,895 Å, dan 3,337 Å. Adapun hasil visualisasi interaksi antara enzim DPP-4 dengan ligan gosoliptin terlihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Visualisasi Interaksi Antara Ligan DPP-4 dengan Kontrol

Hasil penambatan antara enzim DPP-4 dengan ligan 1 memiliki 4 residu asam amino dengan 1 residu asam amino yang memiliki ikatan hidrogen yaitu VAL88 dengan jarak ikatan 2,078 Å. Hal ini menunjukkan bahwa Ligan 1 memiliki jumlah residu asam amino lebih sedikit dibandingkan kontrol. Disamping itu, residu asam amino yang memiliki ikatan hidrogen jumlahnya juga lebih sedikit dibandingkan kontrol, namun memiliki jarak ikatan lebih hidrogen lebih pendek jika dibandingkan dengan kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa ligan 1 lebih stabil dibandingkan dengan ligan kontrol. Disamping itu, menurut Sinurat, dkk. (2021) bahwa kestabilan tersebut didukung dengan adanya ikatan phi pada LEU77 yang menstabilkan ikatan hidrogen. Adapun visualisasi interaksi antara

enzim DPP-4 dengan ligan 1 dapat terlihat pada Gambar 4.

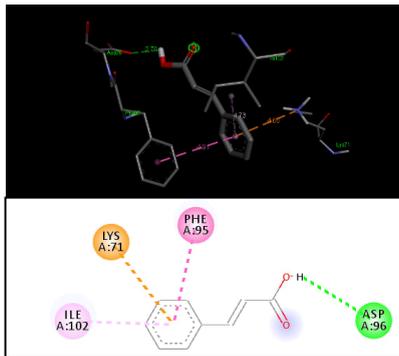


Gambar 4. Visualisasi Interaksi Antara Ligan DPP-4 dengan Ligan 1

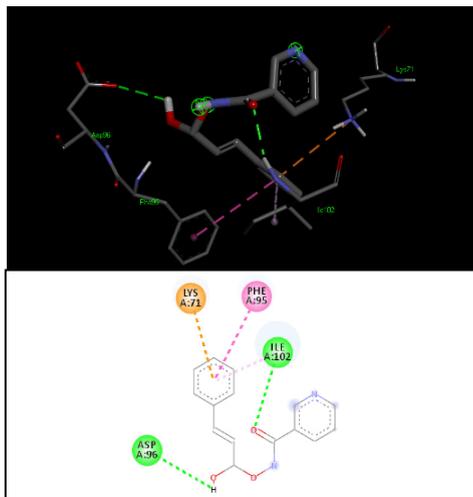
Penambatan antara enzim DPP-4 dengan ligan 2 memiliki 4 residu asam amino dengan 1 residu asam amino yang memiliki ikatan hidrogen dengan jarak ikatan 2,674 Å. Hal ini menunjukkan bahwa ligan 2 memiliki residu asam amino sama dengan ligan 1 namun memiliki jarak ikatan hidrogen lebih panjang dibandingkan dengan ligan 1 yang menunjukkan ligan 1 lebih stabil dibandingkan dengan ligan 2. Adapun visualisasi interaksi antara DPP-4 dengan ligan 2 dapat terlihat pada Gambar 5.

Interaksi antara Enzim DPP-4 dengan ligan 3 memiliki 4 residu asam amino dengan 2 ligan memiliki jenis ikatan hidrogen yaitu ILE102 dan ASP96 dengan jarak ikatan masing-masing 2,197 Å dan 2,746 Å. Hal ini menunjukkan ligan 3 memiliki residu asam

amino yang berikatan hidrogen lebih banyak dibandingkan ligan lainnya dikarenakan pada ligan 3 terdapat tambahan sisi aktif yaitu dari nikotinamida jika dibandingkan dengan ligan 2 yang hanya asam sinamat. Jarak ikatan hidrogen ligan 3 lebih panjang dibandingkan dengan ligan 1 namun lebih pendek dibandingkan ligan 2 yang menunjukkan bahwa ligan 3 lebih stabil dibandingkan ligan 2 karena dengan adanya hidrogen yang lebih banyak. Adapun visualisasi interaksi antara enzim DPP-4 dengan Ligan 3 dapat dilihat pada Gambar 6.

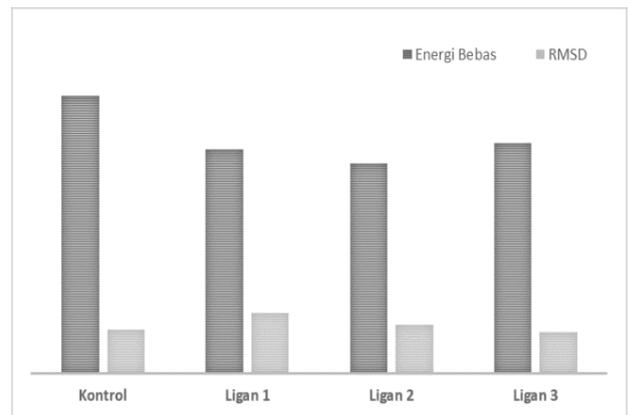


Gambar 5. Visualisasi Interaksi Antara Ligan DPP-4 dengan Ligan 2



Gambar 6. Visualisasi Interaksi Antara Ligan DPP-4 dengan Ligan 3

Disamping memiliki jumlah residu asam amino yang berbeda, seluruh ligan juga memiliki energi bebas yang berbeda juga. Disisi lain, ligan 2, dan 3 memiliki panjang ikatan dan energi bebas yang tidak berbeda secara signifikan dengan ligan 1 yang merupakan obat yang digunakan sebagai antidiabetes saat ini sehingga asam t-sinamat dan kokristal asam t-sinamat berpotensi juga sebagai antidiabetes.



Gambar 7. Grafik Perbedaan Energi Bebas dan RMSD dari Kontrol dan Seluruh Ligan

Gambar 7 menunjukkan bahwa dari ketiga ligan memiliki energi bebas negatif dengan ligan 3 yang memiliki energi bebas paling negatif dibandingkan dengan ligan 1 dan ligan 2. Hasil ini menunjukkan bahwa interaksi antara reseptor DPP-4 dengan ligan 3 adalah yang paling kuat yaitu -6,928 Å dibandingkan dengan ligan 1 dan 2 namun masih kurang negatif jika dibandingkan dengan kontrol. Hal ini sesuai dengan pernyataan Prajapati, dkk. (2022) Nilai bebas Gibbs menunjukkan spontanitas senyawa dalam mengikat reseptor atau protein target sehingga semakin negatif nilai bebas Gibbs interaksi antara ligan dan reseptor akan semakin kuat. Keseluruhan hasil penambatan antara reseptor DPP-4 dengan keseluruhan ligan memiliki nilai RMSD < 2.00 Å yang dapat

disimpulkan bahwa keseluruhan metode penambatan dikatan valin (Xiao, dkk. 2028; Sinurat, dkk. 2021).

IV. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penambatan menunjukkan asam sinamat dan kokristal asam sinamat-nikotinamida berpotensi sebagai inhibitor enzim DPP-4 berdasarkan nilai energi bebas dan jarak ikatannya. Interaksi yang terbentuk terjadi pada sisi aktif ARG125, ARG125, GLU205, VAL88, ASP96, ILE102, dan ASP96 dengan ikatan yang terjadi adalah ikatan hidrogen. Ligan 3 memiliki sisi aktif untuk ikatan hidrogen dan nilai energi bebas paling negatif yaitu -6,928 Kcal/mol jika dibandingkan ligan 1 (-6,722 Kcal/mol) dan ligan 2 (-6.308 kcal/mol). Disamping itu, ligan 1 memiliki ikatan jarak ikatan terpendek yaitu 2,078 Å sedangkan ligan 3 memiliki jarak ikatan lebih pendek yaitu 2,764 Å jika dibandingkan ligan 2 (2,197 Å). Hasil ini menunjukkan bahwa dengan pembentukan kokristal (ligan 3) akan menambah sisi aktif dengan penambahan koformer nikotinamida sehingga reaksi yang terjadi lebih spontan dan lebih stabil jika dibandingkan dengan ligan 2. Namun, perbedaan energi bebas dan jarak dari ligan 1 yang merupakan obat yang digunakan untuk pengobatan diabetes dan ligan 3 yang tidak signifikan menunjukkan potensinya kokristal asam t-sinamat sebagai antidiabetes

V. UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat - Deputi Bidang Penguatan Riset dan Pengembangan - Kementerian Riset dan Teknologi / Badan Riset dan Inovasi Nasional yang telah memberikan dana

hibah pada kegiatan penelitian dengan skema Penelitian Dosen Pemula (PDP). Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Yayasan Bhakti Wiyata dan Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri untuk dukungan kepada penulis.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahn, C. H., Oh, T. J., Min, S. H., & Cho, Y. M. (2023). Incretin and Pancreatic β -Cell Function in Patients with Type 2 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism*, 38(1), 1-9.
- Damayanti, S., Khonsa, K., & Amelia, T. 2021. Antiviral activity and toxicity prediction of compounds contained in figs (*Ficus carica* L.) by *in silico* method. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1):21–33.
- dos Santos JAB, Chaves Júnior JV, de Araújo Batista RS, de Sousa DP, Ferreira GLR, de Lima Neto SA, et al. Preparation, physicochemical characterization and solubility evaluation of pharmaceutical cocrystals of cinnamic acid. *J Therm Anal Calorim*. 2021;145:379–90
- Ernawati, Teni, et al. "Cinnamic acid derivatives as α -glucosidase inhibitor agents." *Indonesian Journal of Chemistry* 17.1 (2017): 151-160.
- Fael H, Barbas R, Prohens R, Ràfols C, Fuguet E. Synthesis and characterization of a new norfloxacin/resorcinol cocrystal with enhanced solubility and dissolution profile. *Pharmaceutics*. 2021;14(1):49.
- Harahap FS, Marpaung H. Perbandingan Kandungan Asam Sinamat Dan Asam

- Benzoat Dalam Kemenyan (Styrax Benzoin) Kualitas I, Iii Dan V Yang Diperoleh Dari Daerah Tapanuli Utara Dengan Metode Kromatografi Gas. vol. 2018;3:42–7.
- Kavanagh ON, Croker DM, Walker GM, Zaworotko MJ. Pharmaceutical cocrystals: from serendipity to design to application. *Drug Discov Today*. 2019;24(3):796–804.
- Lestari, Lestari, and Zulkarnain Zulkarnain. "Diabetes Melitus: Review etiologi, patofisiologi, gejala, penyebab, cara pemeriksaan, cara pengobatan dan cara pencegahan." *Prosiding Seminar Nasional Biologi*. Vol. 7. No. 1. 2021.
- Makrilakis, K. (2019). The role of DPP-4 inhibitors in the treatment algorithm of type 2 diabetes mellitus: when to select, what to expect. *International journal of environmental research and public health*, 16(15), 2720.
- Nursanti, O. (2021, June). Validasi Penambatan Molekul Untuk Mendapatkan Ligan Aktif Pada Reseptor Cyclooxygenase 2. In *Prosiding Seminar Informasi Kesehatan Nasional* (pp. 411-430).
- Prajapati, J., Patel, R., Rao, P., Saraf, M., Rawal, R., & Goswami, D. (2022). Perceiving SARS-CoV-2 Mpro and PLpro dual inhibitors from pool of recognized antiviral compounds of endophytic microbes: an *in silico* simulation study. *Structural Chemistry*, 33(5), 1619-1643.
- Riyanto A, Yunilawati R, Nuraeni C. Isolasi Metil Sinamat dari Minyak Atsiri Laja Gowah (*Alpinia malaccensis* (Burm. f.)). *Jurnal Kimia dan Kemasan*. 2012;34(2):237–42.
- Savych A, Marchyshyn S, Kyrlyliv M, Bekus I. Cinnamic acid and its derivatives in the herbal mixtures and their antidiabetic activity. *Farmacia*. 2021;69(3):595–601.
- Sinurat, M. R., Rahmayanti, Y., & Rizarullah, R. (2021). Uji Aktivitas Antidiabetes Senyawa Baru Daun Yakon (*Smallanthus sonchifolius*) sebagai Inhibitor Enzim DPP-4: Studi *in Silico*. *JUPI (Jurnal IPA & Pembelajaran IPA)*, 5(2), 138-150.
- Widaryanto E, Azizah N. *Perspektif Tanaman Obat Berkhasiat: Peluang, Budidaya, Pengolahan Hasil, dan Pemanfaatan*. Universitas Brawijaya Press; 2018
- Xiao, W., Wang, D., Shen, Z., Li, S., & Li, H. (2018). Multi-body interactions in molecular docking program devised with key water molecules in protein binding sites. *Molecules*, 23(9):1–24.
- Zeng L, Wang X, Tan H, Liao Y, Xu P, Kang M, et al. Alternative pathway to the formation of trans-cinnamic acid derived from L-phenylalanine in tea (*Camellia sinensis*) plants and other plants. *J Agric Food Chem*. 2020;68(11):3415–24.