

Studi Penambatan Senyawa Dari Tanaman Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray) Terhadap Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR γ) Untuk Penyakit Diabetes Melitus

Nur Rahma Rumata, Nursamsiar, Maghfirah Putri Arifin

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Jl.Perintis Kemerdekaan, Kec. Biringkanaya, Kota Makassar, Sulawesi Selatan 90242, Indonesia

Artikel info

Diterima : 12 Okt 2022
Direvisi : 14 Nov 2021
Disetujui : 28 Nov 2021

Keyword

Kembang Bulan
Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR γ)
Molecular docking.

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit yang prevalensinya terus mengalami peningkatan baik di dunia maupun negara berkembang sehingga dikatakan bahwa diabetes melitus menjadi masalah bagi kesehatan masyarakat global. Salah satu reseptor yang berperan dalam merangsang penyimpanan insulin sehingga tidak terjadi resistensi adalah reseptor PPAR γ . Tujuan penelitian ini untuk mengetahui simulasi interaksi senyawa kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray) dengan beberapa protein pada reseptor PPAR γ dalam desain obat anti diabetes dengan metode *molecular docking*. Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa semua senyawa kembang bulan dapat berinteraksi dengan sisi aktif PPAR γ . Ligan dengan interaksi terbaik ditunjukkan oleh senyawa interaksi terbaik ditunjukkan oleh senyawa 27, senyawa 29 dan senyawa 31 dengan nilai binding energi berturut-turut yaitu, -8,03 kkal/mol, -6,85 kkal/mol, -8,20 kkal/mol. Sedangkan Thiazolidindion sebagai kontrol positif menunjukkan nilai ΔG -9.71 kkal/mol. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa kembang bulan diprediksi berpotensi sebagai terapi anti diabetes.

The study of the binding of compounds from the Kembang Bulan (*Tithonia Diversifolia* (Hemsley) A.Gray) to Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR γ) for Diabetes Mellitus

ABSTRACT

Kata kunci

Moon Flower
Tithonia diversifolia
Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma
Molecular Docking

Diabetes mellitus is a disease whose prevalence continues to increase both in the world and developing countries, so it is said that diabetes mellitus is a problem for global public health. One of the receptors that play a role in stimulating insulin storage so that resistance does not occur is the PPAR γ receptor. The purpose of this study was to simulate the interaction of moonflower compounds with several proteins at the PPAR γ receptor in the design of antidiabetic drugs by molecular docking method. The docking results showed that all moonflower compounds could interact with the active site of PPAR γ . The ligands with the best interactions were indicated by compounds with the best interactions shown by compounds 27, compounds 29 and compounds 31 with binding energy values, respectively, namely, -8.03 kcal/mol, -6.85 kcal/mol, -8.20 kcal/mol. Meanwhile, Thiazolidinediones as a positive control showed G value of -9.71 kcal/mol. These results indicate that the compound *T. diversifolia* is predicted to have potential as antidiabetic therapy.

Koresponden author

Nur Rahma Rumata
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Jl.Perintis Kemerdekaan, Kec. Biringkanaya, Kota Makassar, Sulawesi Selatan 90242, Indonesia
Email : maghfirahputriarifin@gmail.com

PENDAHULUAN

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronis akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Terdapat diantaranya 2 kategori diabetes melitus yaitu tipe 1 dan 2. Diabetes tipe 1 ditandai dengan pankreas yang tidak bisa memproduksi insulin dikarenakan reaksi autoimun yang menyerang sel β pankreas (Eizirik *et al.*, 2020) sedangkan diabetes tipe 2 disebabkan pankreas yang tidak sensitif sehingga tidak dapat merangsang produksi insulin atau disebut dengan resistensi insulin (Marusic *et al.*, 2021). Salah satu reseptor yang berperan dalam merangsang penyimpanan insulin sehingga tidak terjadi resistensi adalah reseptor *Peroxisome Proliferator Activated Receptor – Gamma* (PPAR γ) (ADA, 2018).

PPAR γ merupakan faktor transkripsi ligan reseptor nuklir protein dan memiliki peran penting dalam mengendalikan banyak proses dalam tubuh salah satunya berperan dalam homeostasis glukosa dan sensitivitas insulin (Wu *et al.*, 2020). Jika PPAR γ teraktivasi maka glukosa yang berlimpah di plasma dapat diperantai dan diantarkan ke dalam sel sehingga kadar glukosa menjadi normal (Frkic *et al.*, 2021). Obat anti diabetes golongan tiazolidindion bekerja dengan terikat pada PPAR γ sehingga meningkatkan perangsangan insulin oleh Glucose Transporter 4 (GLUT 4) yang menyebabkan peningkatan sinyal insulin dan sensitivitas insulin. Peran penting PPAR γ dalam perkembangan diabetes melitus membuat PPAR γ menjadi target obat yang menarik untuk pengobatan diabetes melitus (Fitriyanto *et al.*, 2020; Holm *et al.*, 2020).

Salah satu senyawa alam yang memiliki banyak khasiat terutama pada pengobatan diabetes yaitu kembang bulan (*Tithonia diversifolia* (Hemsley) A. Gray). Kandungan kimia pada kembang bulan yang berpotensi menurunkan kadar glukosa darah antara lain flavonoid, polifenol dan saponin (Parawansah 2012; Sintowati *et al.*, 2021). Berdasarkan hal tersebut, maka menarik untuk mengetahui aktivitas senyawa kembang bulan sebagai anti diabetes dengan pendekatan *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Metode ini dapat meningkatkan efisiensi dan efektivitas dalam penelitian penemuan obat baru (Pratiwi, 2021; Saudale *et al.*, 2020). Oleh sebab itu, maka dilakukan penelitian *molecular docking* senyawa *Thitonia diversifolia* terhadap reseptor PPAR γ untuk penyakit diabetes melitus.

METODE PENELITIAN

Struktur reseptor

Struktur reseptor PPAR γ (pdb id : 2prg) diperoleh dari <http://www.rcsb.org>. Selain itu, disiapkan sampel struktur 3 dimensi dari senyawa kembang bulan.

Persiapan ligan

Persiapan ligan diawali dengan membuat struktur 2D dengan menggunakan program *ChemDraw Ultra 8.0* dilanjutkan dengan struktur 3D ligan yang dibangun menggunakan *Chem3D v.8.0* pada paket program *ChemOffice v.8.0* dan disimpan dalam format file *.mol. Struktur 3D tersebut selanjutnya dilakukan optimasi geometri menggunakan program *HyperChem Release v8.07*. Dengan menggunakan paket program *AutoDock*

Tools v.4.2 senyawa ligan diberi *All hydrogen*, lalu dimasukkan *Compute Gasteiger* dan *Merge Non Polar*, file tersebut disimpan dalam format *.pdbq dilanjutkan dengan *input torsion*, *set number of torsion* dan dipilih *fewest* atom lalu disimpan dalam format *.pdbqt.

Persiapan molekul reseptor 2PRG

Molekul yang digunakan adalah PPAR γ dengan kode 2PRG merupakan molekul dimer yang terdiri dari *chain A* dan *chain B*. Untuk preparasinya dilihat kesesuaian antara *sequence* dari masing-masing rantai. *Chain* yang dipilih pada penelitian ini adalah *chain A*. Perangkat lunak *Discovery Studio* digunakan untuk memisahkan ligan natif dari protein sehingga memperoleh berkas ligan natif, protein tanpa ligan dengan mengabaikan keberadaan air dalam ekstensi pdb. Perangkat lunak *discovery studio 2016* digunakan untuk memisahkan ligan alami dari reseptor *peroxisome proliferator activated-gamma* sehingga memperoleh berkas ligan alami, protein tanpa ligan dengan mengabaikan keberadaan air dalam ekstensi pdb. Pada program *AutoDock Tools 4.2*, struktur *Chain* yang telah terpisah kemudian diberi atom hidrogen polar sedangkan muatan parsial tiap atom dihitung menggunakan *add Kollman* yang sudah tersedia di dalam paket program *Autodock Tools 4.2* kemudian struktur *Chain* disimpan dalam file berformat *.pdbqt.

Validasi metode docking

Validasi dilakukan dengan menggunakan *redocking* ligan alami ke dalam sisi aktif reseptor. *Docking* dilakukan dengan kondisi *software default*, tidak ada perubahan *run* atau *grid*. Besar *grid box* adalah (20x22x24) Å yang digunakan untuk mengatur posisi kotak agar berada pada sisi aktif enzim, dengan koordinat kotak *grid x, y, z* (17,789 Å; -8,179 Å; 16,900 Å).

Simulasi docking ligan

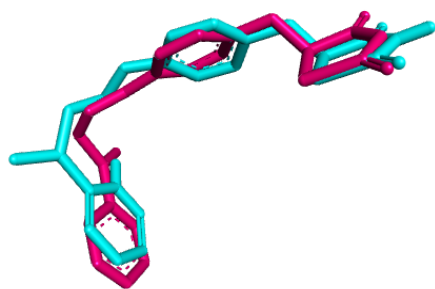
Paket *AutoDock 4.2*; *grid* dibentuk dengan dimensi (20x22x24) Å agar dapat melingkupi seluruh residu asam amino yang berperan dalam ikatan ligan dengan reseptor PPAR γ . *Grid* dibentuk dilokasi struktur ligan yang terikat. Kemudian informasi mengenai protein target dan ligan dan dimensi *grid* disimpan dalam file berformat *.gpf. Peta potensial elektrostatika, peta *grid* *AutoGrid 4.2*. Hasil perhitungan akan tersimpan dalam file berformat *.glg. Selanjutnya dipilih *tools docking*, dipilih *Lamarckian GA*, kemudian disimpan dalam file berformat *.dpf. Hasil simulasi *docking* tersimpan dalam format *.dlg.

Analisis hasil simulasi docking

Parameter evaluasi berupa orientasi struktur ligan, ikatan hidrogen yang terbentuk, residu asam amino, nilai energi bebas dari proses penambatan molekul masing-masing ligan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Molecular docking merupakan salah satu metode yang dapat memprediksi interaksi antar molekul yaitu antara suatu senyawa uji dengan reseptor biologis. Suatu prosedur *docking* digunakan sebagai acuan untuk menentukan orientasi terbaik dari satu senyawa terhadap senyawa lainnya yang bersifat relatif. *Docking* dikerjakan dengan menggunakan beberapa



Gambar 1. Overlay ligan asli (hijau toska) dengan ligan copy (merah muda) PPAR γ

aplikasi yang merupakan prosedur otomatis untuk memprediksi interaksi antara ligan dan reseptor atau protein (Pratiwi, 2021).

Sebanyak 34 senyawa kembang bulan disiapkan, diawali dengan menggambar struktur 2D dan dilanjutkan ke struktur 3D. Kemudian masing-masing senyawa uji dioptimasi untuk memperoleh konfirmasi paling stabil (Apriani, 2015). Optimasi dilanjutkan dengan perhitungan semi empirikal AM1 (Austin Model 1). Keuntungan utama dari AM1 adalah kemampuannya untuk membentuk ikatan-ikatan hidrogen dan memberikan perkiraan energi aktivasi yang lebih baik selama reaksi (Liao *et al.*, 2013). Tahap selanjutnya dilakukan protonasi senyawa untuk menambahkan muatan atom hidrogen (Fikry, 2014).

Setelah penyiapan senyawa uji, dilakukan pemilihan reseptor, reseptor yang dipilih adalah PPAR γ dengan kode 2PRG. setelah itu dilakukan pemisahan *native* ligan dan protein target. Pemisahan *native* ligan dari protein target ditujukan untuk menyediakan ruang yang akan menjadi tempat berikatan ligan uji pada protein target. Pada struktur protein target yang diperoleh, senyawa air dihilangkan karena air dapat mempengaruhi proses dalam menemukan posisi pengikatan dan perhitungan afinitas ikatan antara ligan dan protein target.

Validasi metode *docking* dilakukan dengan cara *redocking* masing-masing ligan asli pada sisi aktif reseptor. Validasi parameter *docking* dievaluasi berdasarkan nilai *Root Mean Squared Deviation* (RMSD). Dari hasil validasi diperoleh nilai RMSD dari reseptor PPAR γ adalah berturut turut 1.15 Å yang berarti parameter *docking* yang digunakan memenuhi syarat. Hasil konformasi pada ligan *copy* yang mendekati ligan asli dapat terjadi karena hasil nilai RMSD yang diperoleh. Parameter dikatakan valid apabila nilainya $\leq 2\text{Å}$, sehingga menampilkan ligan *copy* dengan posisi atom-atom yang tidak jauh berbeda dengan posisi ligan asli (Aswad *et al.*, 2020).

Berdasarkan hasil *overlay* konformasi *native* ligan yang baik pada saat validasi selanjutnya dilakukan simulasi *docking* pada tiap ligan uji dengan protein target dengan menggunakan posisi dan koordinat *grid box* yang sama. Besar *grid box* adalah (50 x 50 x 50) Å dengan kalkulasi sumbu x (50,806), y (-38,214), dan z (19,575) dan yang digunakan untuk mengatur posisi kotak agar berada pada sisi aktif reseptor dan melingkupi residu-residu asam amino yang berperan dalam ikatan antara ligan dengan reseptor.

Tabel 1. Hasil ikatan afinitas masing-masing senyawa uji

Ligan	Energi Ikatan (kkal/mol)
Ligan Alami	-9,71
Senyawa 27	-8,03
Senyawa 29	-6,85
Senyawa 31	-8,20

Ikatan afinitas atau *Binding affinity* merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor. Semakin kecil nilai *binding affinity* maka, afinitas antara reseptor dengan ligan akan semakin tinggi begitu pula sebaliknya jika semakin besar nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin rendah (Saputri *et al.*, 2016).

Berdasarkan hasil docking reseptor PPAR γ diperoleh energi bebas ikatan sebesar -9,71 kkal/mol dapat dilihat pada Tabel 1. Semua senyawa uji dapat berinteraksi dengan reseptor PPAR γ . Terdapat 3 senyawa yang memiliki nilai energi bebas ikatan yang mendekati ligan alami yaitu senyawa 31 dengan nilai energi bebas ikatan -8,20 kkal/mol, kemudian diikuti senyawa 27 dengan nilai energi bebas ikatan -8,03 kkal/mol, dan senyawa 29 dengan nilai energi bebas ikatan -6,85 kkal/mol. Semakin kecil nilai *binding affinity* maka, afinitas antara reseptor dengan ligan akan semakin tinggi begitu pula sebaliknya jika semakin besar nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin rendah (Saputri *et al.*, 2016).

Berdasarkan Tabel 2 tentang interaksi antara senyawa uji dengan reseptor, menunjukkan semua senyawa kembang bulan memiliki kemiripan interaksi residu asam amino disekitar ligan asli PPAR γ namun ada 3 senyawa yang memiliki jumlah interaksi paling banyak dengan ligan alami yaitu senyawa 27, senyawa 29, dan senyawa 31. Residu penting atau asam amino kunci pada reseptor PPAR γ yaitu Cys285, Ser289, His323, Leu330, Ile341, His449, dan Tyr473 (Jabbar, 2020). Pada senyawa 27 memiliki 6 interaksi dengan asam amino kunci dari PPAR γ hasil interaksinya yaitu His449, Tyr473, His323, Leu330, Ser289, Cys285 kemudian senyawa 29 memiliki 7 interaksi yang sama yaitu Tyr473, Ile341, Ser289, His323, Leu330, His449, Cys285 dan terakhir senyawa 31 memiliki 7 interaksi yang sama yaitu Cys285, His323, Ser289, Tyr473, His449, Ile341, Leu330. Senyawa terbaik tersebut dibandingkan antara ikatan hydrogen, van der Waals, dan pi-pi interaction yang ada pada senyawa uji dan ligan alami (Apriani, 2015).

Selain itu senyawa 27, senyawa 29, dan senyawa 31 juga memiliki banyaknya senyawa kunci asam amino yang hampir sama dengan ligan alami (Rosiglitazon) yang dalam hal ini diprediksi berarti memiliki aktivitas yang sama yakni bertindak sebagai aktivator (Apriani, 2015). Rosiglitazon merupakan salah satu obat golongan tiazolidion yang bekerja dengan terikat pada PPAR γ sehingga meningkatkan perangsangan insulin oleh GLUT 4 yang menyebabkan peningkatan sinyal insulin dan sensitivitas insulin (Fitriyanto dkk., 2020; Holm *et al.*, 2020).

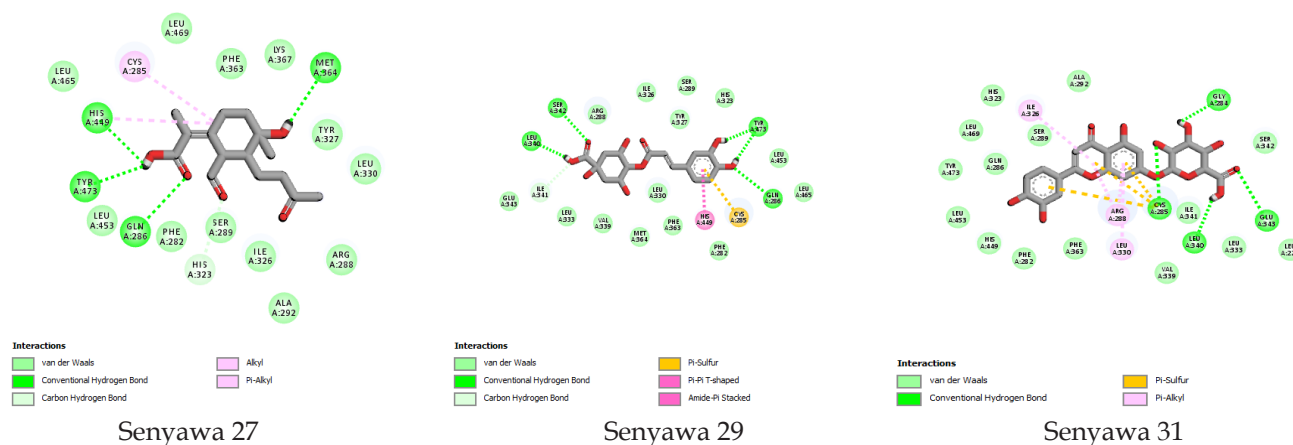
Tabel 2. Informasi residu asam amino di sekitar ligan asli reseptor

Ligan	Residu asam amino yang terlibat berdasarkan model interaksi		
	Ikatan Hidrogen	Ikatan Van der waals	Interaksi π - π
Ligan asli : 2,4-thiazolidiinedione, 5-[[4-[2-(methylpyridinylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-(9cl)	LEU300, TRP111, TYR48	GLY284, ILE326, ILE281, HIS323, LEU269, MET348, LEU465, LEU353, VAL339, TYR327, PHE282, HIS449, LEU453, PHE363	ILE341, LEU330, CYS285, MET364
Senyawa 27	HIS449, MET364, TYR473, GLN286, HIS323	LEU465, LEU469, PHE363, LYS367, TYR327, LEU330, LEU453, PHE282, SER289, ILE326, ALA292, ARG288	CYS285
Senyawa 29	LEU340, SER342, TYR473, GLN286, ILE341	ARG288, ILE326, SER289, HIS323, TYR327, LEU453, LEU330, LEU465, PHE282, PHE363, MET364, VAL339, LEU333, GLU343	HIS449, CYS285
Senyawa 31	GLY284, CYS285, LEU340, GLU343	ALA292, HIS323, LEU469, SER289, TYR473, GLN286, LEU453, HIS449, PHE282, PHE363, VAL339, ILE341, LEU333, LEU228, SER342	ILE326, ARG288, LEU330

Pada bagian tanaman yang menghasilkan efek untuk senyawa 29 dan 31 yaitu bagian daun, didalamnya terdapat flavonoid yang diketahui memiliki aktivitas antioksidan yang berkaitan dengan anti diabetes. Flavonoid bersifat protektif terhadap kerusakan sel β -pankreas sebagai penghasil insulin serta dapat mengembalikan sensitivitas reseptor insulin pada sel dan bahkan meningkatkan sensitivitas insulin (Sasmita dkk., 2017). Kemudian untuk senyawa 27 bagian tanaman yang menghasilkan efek adalah bagian bunga, didalamnya terdapat seskuiterpen. Seskuiterpen secara signifikan mampu meningkatkan metabolisme glukosa tanpa efek toksik pada adiposit. Seskuiterpen dapat

menghambat faktor inflamasi pada sel mesangial ginjal manusia dalam kondisi hiperglikemia.

Selain itu dalam hasil ini dihasilkan energi bebas ikatan yang menunjukkan kestabilan interaksi ligan dengan reseptor PPAR γ pada *binding site*. Semakin besar nilai energi bebas semakin stabil ikatan ligan dengan reseptor (Apriani, 2015). Studi *docking* ligan senyawa kembang bulan dengan reseptor PPAR γ menunjukkan bahwa senyawa 27, senyawa 29 dan senyawa 31 dengan nilai *binding* energi berturut-turut yaitu, -8,03 kkal/mol, -6,85 kkal/mol, dan -8,20 kkal/mol sehingga diprediksi dapat digunakan untuk regulasi glukosa darah.

Gambar 2. Interaksi senyawa terbaik dengan reseptor PPAR γ

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil *molecular docking* didapatkan hasil 34 senyawa kembang bulan yang diujikan, semua dapat berinteraksi dengan reseptor PPAR γ dengan interaksi terbaik ditunjukkan oleh senyawa 27, senyawa 29 dan senyawa 31 dengan nilai binding energi berturut-turut yaitu, -8,03 kkal/mol, -6,85 kkal/mol, -8,20 kkal/mol sehingga diprediksi berpotensi sebagai terapi anti diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- American Diabetes Association. Standard Medical Care In Diabetes. *The Journal of Clinical and Applied Research and Education*. 2018 : 1-150.
- Apriani, F. Studi Penambatan Molekul Senyawa-Senyawa Amidasi Etil Para Metokisinamat Pada Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (Ppar γ). *Skripsi*. 2015 : 1-121.
- Aswad, M., Christine, L., Nursamsiar, N., & Hardianti, B. Studi Penambatan Molekul Senyawa-Senyawa Bioaktif Dari Kulit Akar Murbei (*Morus Sp.*) Terhadap Reseptor TNF- α . *Majalah Farmasi Dan Farmakologi*. 2020; 23(3) : 85-100.
- Eizirik, L., D., Pasquali, Lorenzo, Cnop, & Miriam. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nature Reviews Endocrinology*. 2020; 16(7) : 349-362.
- Fikry, M. A.. Studi Penambatan Molekul Senyawa - Senyawa Flavonoid Dari Buah Mengkudu (*Morinda Citrifolia L*) Pada Peroxisome Proliferator-Activated Receptor - Gamma (PPAR γ). *Skripsi*. 2014 : 1-46.
- Fitriyanto, Edi, R., Sugiarto, Sugiarto, Ardiyanto, & Tonang, D. Effects of methanol extractsof insulin leaves (*Tithonia diversifolia* (hemsl.) A. Gray) on insulin resistance and secretion of alloxan induced-obese diabetic rats. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Indonesia*. 2020 ; 11(2) : 180-190.
- Frkic, L., R., Richter, Katharina, Bruning, & B., J. The therapeutic potential of inhibiting PPAR γ phosphorylation to treat type 2 diabetes. *Journal of Biological Chemistry*. 2021; 297(3)
- Holm, J., L., Monsted, Ogaard, M., Haupt-Jorgensen, Martin, Buschard, & Karsten. PPARs and the development of type 1 diabetes. *PPAR Research*. 2020 : 30-41
- Jabbar, F. I. A. *Program Of Computaitonal Biology And Bioinformatics In Silico Screening Of Potential Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (Alpha- Gamma) Ppars a / γ For The Treatment Of Human Diabetic Mellities (DM)*. *Skripsi*. 2020 ; 1-89
- Liao, C., Peach, M. L., Yao, R., & Nicklaus, M. C. Molecular docking and structure-based virtual screening. *In Silico Drug Discovery and Design*. 2013 : 6-20.
- Marusic, Marinko, Paic, Matej, Knobloch, Mia, Prso, L., & Marija, A. NAFLD, Insulin Resistance, and Diabetes Mellitus Type 2. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021.
- Pratiwi, D. Studi Molecular Docking Senyawa Dari Tanaman Ciplukan (*Physalis Angulata Linn.*) Sebagai Antidiabetes Pada Reseptor Ppar- γ . *Jurnal Farmagazine*. 2021; 8(1) : 61.
- Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., & Santoso, B. Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-Vina. *Chimica et Natura Acta*. 2016 ; 4(1): 16.
- Sasmita, F. W., Susetyarini, E., Husamah, H., & Pantiwati, Y. Efek Ekstrak Daun Kembang Bulan (*Tithonia diversifolia*) terhadap Kadar Glukosa Darah Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) yang Diinduksi Alloxan. *Biosfera*. 2017 ; 34(1) : 22.
- Saudale, Z, F., Tokan, B, M., Leo, Y, S., Ati, & P, S. Ffar4 / Gpr120 Sebagai Target Desain Dan Pengembangan Obat Diabetes Melitus Tipe 2 in Silico : Suatu Tinjauan. *Chem Notes*. 2020 ; 1(1) :12-35.
- Wu, Liwei, Guo, Chuanyong, Wu, & Jianye. Therapeutic potential of PPAR γ natural agonists in liver diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020 ; 24(5) : 2736-2748.