

**Studi *In Silico* Potensi Antikanker Kolorektal Senyawa Zerumbone dan Derivatnya terhadap Protein P38-MAPK**

**Study of *In Silico* Anticancer Colorectal Potential of Zerumbone Compounds and Their Derivatives Against on P38-MAPK Protein**

**Ihza Adzkiya Mubarak Al-Husni, Ade Shinta Maria Br Napitu, Yana Putri Amelia Melki, Zahara Azti, Winda Tiara Ahmad, Ratna Dewi Primasty, Marsa Jannatul Fida, Anjar Hermadi Saputro, Winni Nur Auli\***

Program Studi Farmasi, Fakultas SAINS, Institut Teknologi Sumatera, Lampung, Indonesia

\*Email Korespondensi: [winni.auli@fa.itera.ac.id](mailto:winni.auli@fa.itera.ac.id)

**Abstrak**

Kanker kolorektal (colorectal cancer, CRC), salah satu jenis penyakit dengan tingkat kejadian tertinggi di Indonesia juga di dunia. Pengobatan kanker sering menggunakan senyawa alami sebagai pengobatan alternatif seperti zerumbone pada rimpang lempuyang. P38-Protein kinase teraktivasi mitogen (MAPK) menjadi target utama karena dapat mengatur berbagai program seluler. Penelitian dilakukan untuk menganalisis interaksi zerumbone dan derivatnya terhadap protein P38-MAPK sebagai potensi anti kanker kolorektal. Metode yang digunakan secara *in silico* menggunakan web pkCSM, ProTox-II, Pubchem, SwissADME, dan *software* seperti Avogadro, AutoDockTools, BIOVIA Discovery Studio Visualizer. Hasil *In Silico* senyawa Dibenzosuberone sebagai ligan alami dengan nilai binding energy -13,05 kkal/mol, Sedangkan ligan uji terbaik yaitu Derivat 21 dengan nilai binding energy -10,94 kkal/mol. Derivat 21 berikatan pada sisi aktif yang sama dengan ligan alami yaitu: LEU104, LYS53, ALA51, ILE 84. ASP168, MET109, dan ASP112. Sehingga Derivat 21 memiliki potensi sebagai obat anti kanker kolorektal yang lebih efektif dan aman dibandingkan dengan senyawa lainnya.

**Kata Kunci:** Zerumbone, Kanker Kolorektal, P38-MAPK, *In Silico*

**Abstract**

Colorectal cancer (CRC) is one of the diseases with the highest incidence rate in Indonesia and the world. Cancer treatment often uses natural compounds as an alternative treatment such as zerumbone in lempuyang rhizome. P38-Mitogen-activated protein kinase (MAPK) becomes the main target because it can regulate various cellular programs. Research was conducted to analyze the interaction of zerumbone and its derivatives against P38-MAPK proteins as potential anti-colorectal cancer. The

method used was in silico using the pkCSM web, ProTox-II, Pubchem, SwissADME, and software such as Avogadro, AutoDockTools, BIOVIA Discovery Studio Visualizer. In Silico results of Dibenzosuberone compound as a natural ligand with a binding energy value of -13.05 kcal/mol, while the best test ligand is Derivat 21 with a binding energy value of -10.94 kcal/mol. Derivat 21 binds to the same active side as the natural ligand, namely: LEU104, LYS53, ALA51, ILE 84. ASP168, MET109, and ASP112. So that Derivat 21 has the potential as an anti-colorectal cancer drug that is more effective and safe compared to other compounds.

**Keywords:** Zerumbone, Colorectal Cancer, P38-MAPK, *In silico*

---

**Diterima:** 08 Juni 2024

**Disetujui:** 24 Mei 2025

---

**DOI:** <https://doi.org/10.25026/jsk.v7i3.2469>



Copyright (c) 2025, Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.).  
Published by Faculty of Pharmacy, University of Mulawarman, Samarinda, Indonesia.  
This is an Open Access article under the CC-BY-NC License.

#### Cara Sitasi:

Al-Husni, I. A. M., Napitu, A. S. M. B., Melki, Y. P. A., Azti, Z., Ahmad, W. T., Primasty, R. D., Fida, M. J., Saputro, A. H., Auli, W. N., 2025. Studi *In Silico* Potensi Antikanker Kolorektal Senyawa Zerumbone dan Derivatnya terhadap Protein P38-MAPK. *J. Sains Kes.*, 7(3). 227-238. DOI: <https://doi.org/10.25026/jsk.v7i3.2469>

## 1 Pendahuluan

Kanker didefinisikan sebagai penyakit yang timbul karena terjadinya penyebaran sel yang pertumbuhannya tidak dapat dikendalikan dan sangat cepat. Kanker kolorektal merupakan tumor ganas yang terjadi pada usus besar dan rektum bagian dalam [1]. Kanker kolorektal (CRC) merupakan suatu penyakit dengan peringkat tertinggi yaitu sekitar 19.292.789 kasus kanker di seluruh dunia pada tahun 2020, dengan 9.958.133 kematian akibat penyakit tersebut Di Indonesia sendiri, terdapat 396.914 kasus kanker yang dilaporkan dengan 234.511 kasus kematian menurut WHO (*world health organization*) [2].

Senyawa alami sering dianggap sebagai alternatif dalam pengobatan kanker, terutama dalam konteks pengobatan tradisional di Asia, di mana obat-obatan herbal, termasuk yang berasal dari famili Zingiberaceae, digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit, salah satunya kanker ganas [3]. Studi sebelumnya

menunjukkan bahwa zerumbone, yang ditemukan dalam rimpang lempuyang, memiliki potensi untuk mencegah metastasis kanker usus besar [4].

Zerumbone, yang diekstraksi dari Zingiber zerumbet Smith, memiliki beragam sifat farmakologis seperti antioksidan, antibakteri, antipiretik, antiinflamasi, imunomodulator, dan antitumor. Zerumbone telah terbukti menghambat proliferasi, kelangsungan hidup, angiogenesis, dan invasi sel kanker dengan mengatur berbagai jalur sinyal seperti NF- $\kappa$ B, Akt, IL-6/JAK2/STAT3, MAPK, dan protein target terkait. Sebagai agen anti kanker kolorektal, zerumbone menginduksi apoptosis pada sel kanker usus besar dengan cara mengganggu fungsi mitokondria, translokasi fosfatidilserin, dan kondensasi kromatin [5].

Jalur sinyal P38-Mitogen-activated protein kinase (MAPK) terbukti berkaitan dengan kanker kolorektal, memiliki peranan penting pada proliferasi, diferensiasi, serta apoptosis sel.

Inhibitor protein P38-MAPK memiliki peranan sebagai pengembangan anti-apoptosis pada kanker kolorektal dan mampu meningkatkan efek sitotoksik terhadap sel kanker kolorektal [6].

Salah satu ligan alami yang berpasangan dengan protein P38-MAPK adalah Dibenzosuberone (DBS). Dibenzosuberone adalah komponen penting dalam sintesis beberapa obat aktif yang banyak digunakan, seperti Amitriptyline, Nortriptyline, Noxiptiline, dan Cyproheptadine, yang digunakan dalam pengobatan gangguan saraf dan sebagai agen antikanker seperti suberenil klorida. DBS termasuk dalam kelompok obat antidepresan trisiklik yang dikenal sebagai TCA, sering digunakan untuk mengatasi berbagai masalah kesehatan seperti migrain, sakit kepala tegang, kecemasan, dan skizofrenia. Obat-obatan ini juga menunjukkan aktivitas terhadap transporter serotonin dan norepinefrin [7].

Untuk mengetahui potensi anti kanker kolorektal Zerumbone dan turunannya pada protein P38-MAPK dapat dilakukan studi *in silico* dengan teknik *molecular docking*. Istilah *in silico* yaitu sebuah eksperimen yang dilakukan secara komputasi. Hal ini berupaya untuk memprediksi interaksi antara senyawa dengan molekul target [8]. *Molecular docking* adalah metode paling umum dalam uji *in silico* yang mempersingkat waktu dan meminimalisir biaya yang dikeluarkan selama proses penelitian [9]. Aktivitas senyawa sebelum uji *in vitro* atau *in vivo* dapat diprediksi dengan *molecular docking*.

Pada penelitian sangat penting untuk mengukur validitas algoritma program, ditentukan posisi konformasi reseptor dan senyawa pada hasil *docking*. Penilaian validitas metode dilakukan dengan mengukur nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dari hasil *docking*. Metode *molecular docking* dianggap valid ketika nilainya  $\leq 2 \text{ \AA}$  dan proses *docking* senyawa uji pada protein reseptor dapat dilanjutkan, di mana stabilitas yang lebih tinggi ditunjukkan oleh nilai energi yang semakin negatif dan kecil [10].

Penelitian ini bertujuan untuk menilai potensi zerumbone dan turunannya sebagai obat oral antikanker kolorektal melalui mekanisme penghambatan protein target P38-MAPK.

## 2 Metode Penelitian

### 2.1 Alat dan Bahan

*Hardware* yang digunakan berupa komputer pribadi, Windows 10 64-bit sistem operasi yang digunakan dalam penelitian ini. Akses situs yang digunakan berupa: PubChem, RCSB PDB, SwissADME, Molview, dan pkCSM. Serta perangkat lunak yang digunakan mencakup Avogadro, MGLTools AutodockTools 1.5.6, ChemDraw, dan *BIOVIA Discovery Studio 2021*. Struktur tiga dimensi makromolekul untuk penelitian *docking* adalah P38 MAPK, diambil dalam format .pdb dari situs resmi RCSB PDB (<http://www.rcsb.org/>) dengan Kode PDB ID: 3UVQ. Struktur ligan, termasuk Capecitabine, Zerumbone, dan 29 turunannya, diperoleh dalam format 2D .sdf dari website PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

### 2.2 Profil Farmakokinetika dan Lipinski

Senyawa zerumbone dan derivatnya dibuat strukturnya kemudian disalin kode smiles tiap struktur senyawa dan derivatnya ke situs ([www.SwissADME.ch](http://www.SwissADME.ch)), *dirunning* dan akan muncul tabel keterangan mengenai aturan Lipinski seperti MW (*Molecular Weight*), HBA, HBD, Log P, RB, dan PSA. Pada pengujian toksisitas menggunakan web pkCSM dan ProTox-II, lalu pilih "*tox prediction*" dan memasukkan kode smiles struktur dan akan muncul perkiraan toksisitasnya. Data farmakokinetik ADME diperoleh dari situs (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>) dan memasukkan kode smile. Selanjutnya dipilih ADMET, maka akan tercantum data ADMET.

### 2.3 Penyiapan protein

Proses persiapan protein reseptor dimulai dengan mengunduh struktur protein P38 MAPK (PDB ID: 3UVQ) dalam format .pdb dari situs resmi RCSB PDB (<http://www.rcsb.org/>) yang memiliki resolusi 1,90 Å. AutodockTools (1.5.6) digunakan untuk preparasi protein dan ligan Dibenzosuberone (FS8). Protein yang bagiannya tidak digunakan dihilangkan, menghilangkan muatan air, selanjutnya ditambahkan *hidrogen polar only* serta muatan. Setelah itu protein reseptor dipisahkan dari ligan alaminya, yaitu Dibenzosuberone (FS8).

dan disimpan dalam bentuk .pdbqt untuk simulasi *docking*.

## 2.4 Validasi metode (re-docking)

AutoDockTools (versi 1.5.6) digunakan dalam validasi metode *molekuler docking*. Dilakukan validasi pada ligan Dibenzosuberone terhadap protein P38 MAPK. Penilaian validitas metode dilakukan dengan mengukur nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) dari hasil *docking*. Metode *molekuler docking* dianggap valid ketika nilainya  $\leq 2$  Å. Terdapat empat langkah dalam melakukan proses validasi, yaitu menyiapkan protein/reseptor dan ligan, menyiapkan mesh, menyiapkan parameter *docking*, dan melakukan *docking* [11].

## 2.5 Penyiapan ligan

Obat capecitabine, Zerumbone, Derivat 1A (Azazerumbone 4), 1B (Azazerumbone 5), 2A (Azazerumbone Oxide 9), 2B (Azazerumbone Oxide 10), 3 (6-Diethylaminomethyl-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,10-trienone), 4 (N,N-Bis[6-(1-oxo-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,10-trienone)], 5 (6-Hydroxymethyl-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,10-trienone), 6A (Acetoxymethyl-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,10-trienone), 6B (6-Propyonyloxymethyl-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,10-trienone), 6C (6-Butanoyloxymethyl-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,20-trienon), 6D (6-Octanoyloxymethyl-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,20-trienone), 7A (N,N-Bis[6-(1-oxo-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,10-trienyl)methyl]methylamin), 7B (6-Hydroxymethyl-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,10-trienone), 8 (6-Butanoyloxymethyl-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,10-trienone), 9A (6-Dodecanoyloxymethyl-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,10-trienon), 9B (6-hexadecanoyloxymethyl-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,10-trienon), 9C (6-Icosanoyloxymethyl-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,10-trienone), 10 (R-trimethylcycloundeca-R-trienone), 11 (6-icosanoyloxymethyl-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,10-trienone), 12, 13, 14 (R-2-(10 $\beta$ -dihydroarteminoxy)ethyl bromide), 15, 16 (R-N-(5-(bromomethyl)-4-(4-fluorophenyl)-6-isopropylpyrimidin-2-yl)-Nmethylmethanesulfonamide), 17 (N-(4-Chloromethylbenzoyl)azazerumbone), 18 (N-[4-(Benzotriazolyl)-2]metilbenzoil)

azazerumbone), 19 (6-kloroasetoksimetil-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,10-trienone), 20 (Metilmaloniloksimetil-2,9,9-trimethylcycloundeca-2,6,10-trienone) [12], 21 (Zerumbone pendant derivative) [13]. Struktur dari Capecitabine dan Zerumbone dapat diunduh melalui situs molview (<https://molview.org>), dan senyawa turunan zerumbone digambar melalui ChemDraw [11].

## 2.6 Optimasi Struktur Senyawa

Optimasi struktur geometri dilakukan menggunakan perangkat lunak Avogadro. Proses ini dilakukan agar mendapatkan struktur yang lebih stabil, selanjutnya format struktur diubah menjadi file .pdbqt agar dapat diproses *docking* pada AutoDock 1.5.6.

## 2.7 Molecular Docking terhadap Senyawa Target

Proses *docking* untuk tiga puluh satu senyawa pada protein P38 MAPK dilakukan dengan menggunakan *software* AutoDockTools versi 1.5.6 dan algoritma genetika Lamarckian. Langkah-langkahnya yaitu memasukkan file ligan dan protein berformat .pdbqt ke dalam AutoDockTools. Ukuran grid disesuaikan dengan hasil validasi yaitu 32 × 44 × 26, dengan nilai X = -2,744; Y = 0,537; Z = -21,382. Disimpan hasilnya dalam format GPF, tahapannya: *Grid-Output-SaveGPF*. Kemudian mengatur parameter *docking*, tahapannya: *Docking-Macromolecule-SetRigidFilename-Choose-Makromolekul*, Ligan format pdbqt dipilih, tahapannya: *Docking-Ligand-Choose-OpenLigand-Accept*. Penyesuaian energi, tahapannya: *Docking-SearchParameter-GeneticAlgorithm-Number of GA Runs(100)-Accept*. Lalu, hasil di *save* dengan format dock.dpf. Langkah terakhir yaitu *docking* dengan AutoDockTools (1.5.6.) dengan *copy file* AutoGrid4 dan AutoDock4. Format hasil berupa file dlq. Perangkat lunak berupa notepad digunakan untuk membuka hasil *docking* senyawa kemudian bandingkan hasil *docking* dengan senyawa lainnya [11].

## 2.8 Visualisasi Interaksi

BIOVIA Discovery Studio 2021 digunakan sebagai *software* untuk mengetahui interaksi antara ligan dengan proteinnya. Hasil *docking* antara ligan dan protein dibuat Kompleks ligan-protein menggunakan *software* AutoDockTools

(versi 1.5.6). *BIOVIA Discovery Studio 2021* digunakan untuk mengamati interaksi 2D kompleks ligan dengan protein [14].

### 3 Hasil dan Pembahasan

Penelitian eksperimental menggunakan pendekatan komputasi untuk mengeksplorasi potensi senyawa zerumbone dan derivatnya dalam mengatasi kanker kolorektal dengan melakukan *molecular docking* pada protein target P38 MAPK. Metode ini tidak hanya berfungsi sebagai alat pemodelan obat, tetapi juga memfasilitasi optimalisasi senyawa dan penemuan obat baru melalui screening virtual. Pendekatan ini menjadi bagian integral dari upaya pengembangan obat di industri farmasi modern [15].

P38 MAPK, yang merupakan jalur sinyal utama dalam regulasi berbagai proses seluler seperti proliferasi, diferensiasi, dan respons

terhadap stres, memainkan peran penting dalam perkembangan kanker dan resistensi terhadap kemoterapi. Pemahaman yang lebih mendalam tentang interaksi antara senyawa-senyawa tersebut dengan P38 MAPK dapat memberikan wawasan yang berharga dalam upaya pengembangan terapi yang lebih efektif dalam pengobatan kanker [16].

P38 MAPK merupakan salah satu jenis dari subkeluarga MAPK yang terutama diaktifkan oleh berbagai jenis stres lingkungan dan stres genotoksik, seperti panas, stres oksidatif, dan radiasi UV. Terdapat empat isoform p38 MAPK yang memiliki kekhususan substrat dan distribusi jaringan yang berbeda: p38 $\alpha$ , p38 $\beta$ , p38 $\gamma$ , dan p38 $\delta$ . Aktivasi p38 MAPK melibatkan fosforilasi ganda oleh MAP3K pada motif Thr-Gly-Tyr (TGY) dan menghasilkan regulasi berbagai target transkripsi seperti PAX6, ETS1, dan NF- $\kappa$ B [17].

**Tabel 1.** Hasil prediksi sifat fisikokimia senyawa berdasarkan aturan Lipinski.

| Senyawa         | MW     | Log P | HBA | HBD | RB | PSA    | Aturan Lipinski |
|-----------------|--------|-------|-----|-----|----|--------|-----------------|
| Dibenzosuberone | 208,26 | 3,02  | 1   | 0   | 1  | 17,07  | ✓               |
| Capecitabine    | 359,35 | 0,67  | 8   | 3   | 8  | 122,91 | ✓               |
| Zerumbone       | 218,33 | 4,21  | 1   | 0   | 0  | 17,07  | ✓               |
| 1A              | 233,35 | 3,34  | 1   | 1   | 0  | 29,10  | ✓               |
| 1B              | 233,35 | 3,34  | 1   | 1   | 0  | 29,10  | ✓               |
| 2A              | 249,35 | 2,55  | 2   | 1   | 0  | 41,63  | ✓               |
| 2B              | 249,35 | 2,55  | 2   | 1   | 0  | 41,63  | ✓               |
| 3               | 289,46 | 4,54  | 2   | 0   | 4  | 20,31  | ✓               |
| 4               | 463,69 | 7,33  | 3   | 0   | 4  | 37,38  | ✓               |
| 5               | 234,33 | 3,19  | 2   | 1   | 1  | 37,30  | ✓               |
| 6A              | 276,37 | 3,76  | 3   | 0   | 3  | 43,37  | ✓               |
| 6B              | 292,41 | 3,94  | 3   | 1   | 4  | 46,53  | ✓               |
| 6C              | 304,42 | 4,54  | 3   | 0   | 5  | 43,37  | ✓               |
| 6D              | 304,42 | 4,54  | 3   | 0   | 5  | 43,37  | ✓               |
| 7A              | 237,38 | 3,46  | 2   | 1   | 0  | 43,09  | ✓               |
| 7B              | 291,47 | 4,66  | 2   | 1   | 4  | 29,10  | ✓               |
| 8               | 293,49 | 4,45  | 2   | 2   | 4  | 32,26  | ✓               |
| 9A              | 234,33 | 3,43  | 2   | 0   | 0  | 29,60  | ✓               |
| 9B              | 251,36 | 2,44  | 3   | 1   | 0  | 55,62  | ✓               |
| 9C              | 237,30 | 2,19  | 1   | 1   | 0  | 29,10  | ✓               |
| 10              | 245,36 | 4,19  | 2   | 0   | 0  | 40,86  | ✓               |
| 11              | 510,88 | 12,11 | 1   | 0   | 20 | 17,07  | X               |
| 12              | 560,80 | 8,33  | 6   | 0   | 2  | 63,22  | X               |
| 13              | 557,76 | 6,29  | 6   | 0   | 4  | 69,76  | X               |
| 14              | 575,78 | 5,51  | 7   | 1   | 2  | 89,99  | X               |
| 15              | 526,71 | 7,39  | 5   | 0   | 3  | 74,78  | X               |
| 16              | 562,78 | 7,70  | 5   | 2   | 8  | 87,13  | X               |
| 17              | 385,93 | 5,48  | 2   | 0   | 3  | 37,38  | ✓               |
| 18              | 464,64 | 6,15  | 2   | 0   | 4  | 3,14   | ✓               |
| 19              | 310,82 | 4,32  | 3   | 0   | 3  | 43,37  | ✓               |
| 20              | 316,39 | 3,47  | 4   | 0   | 1  | 60,44  | ✓               |
| 21              | 632,87 | 8,70  | 6   | 0   | 9  | 78,90  | X               |

Keterangan:

✓ Memenuhi  
X Tidak memenuhi

Aturan Lipinski digunakan untuk memperkirakan permeabilitas dan kelarutan senyawa, serta untuk menilai apakah senyawa tersebut layak sebagai kandidat obat oral [18]. Aturan ini membantu membedakan senyawa mirip obat dari yang tidak, dengan kriteria: berat molekul < 500 Dalton, akseptor ikatan-H berjumlah < 10, donor ikatan-H berjumlah < 5, dan Log P < 4,15. Dikenal sebagai "Aturan 5 Lipinski" karena batas parameter mendekati atau kelipatan 5 [19]. Senyawa dengan lebih dari satu pelanggaran aturan ini dianggap tidak cocok sebagai obat oral [20].

Berdasarkan aturan ini, derivat zerumbone 21 melanggar dua parameter: berat molekul dan Log P, sehingga tidak memenuhi syarat sebagai obat oral. Konsentrasi senyawa pada permukaan epitel usus berkurang, jika bobot molekul tinggi. Sedangkan Log P > 5 menandakan senyawa terlalu lipofilik dan sulit mengenali enzim target serta berpotensi toksik. Sebaliknya, nilai Log P terlalu rendah tidak ideal karena senyawa sukar menembus membran lipid bilayer [20].

Jika derivat zerumbone 21 akan dijadikan obat oral, diperlukan modifikasi untuk meningkatkan penyerapan dan kelarutannya dalam air guna meningkatkan bioavailabilitas. Salah satu strategi adalah penggunaan agen pelarut untuk membentuk dispersi halus obat dalam saluran pencernaan melalui emulsifikasi [21]. Surfaktan sering digunakan karena dapat mengurangi tegangan permukaan dan meningkatkan penyerapan obat dengan berinteraksi pada membran plasma [22]. Surfaktan non-ionik biasanya dipilih karena lebih aman dan dapat secara reversibel memodulasi permeabilitas mukosa usus [23].

Penghantaran nanopartikel adalah metode lain yang dapat meningkatkan penyerapan obat, di mana senyawa dengan molekul besar dimodifikasi menjadi nanopartikel untuk meningkatkan efisiensi dan kecepatan absorpsi, serta kadar senyawa dalam darah [24].

Perangkat lunak AutoDockTools 1.5.6. digunakan untuk *molecular docking* senyawa zerumbone, derivat zerumbone, dan juga salah satu obat yang sudah dipasarkan untuk antikanker Colorectal yaitu Capecitabine terhadap protein P38-MAPK, untuk mengetahui afinitas dari senyawa tersebut terhadap target protein. Zerumbone adalah senyawa

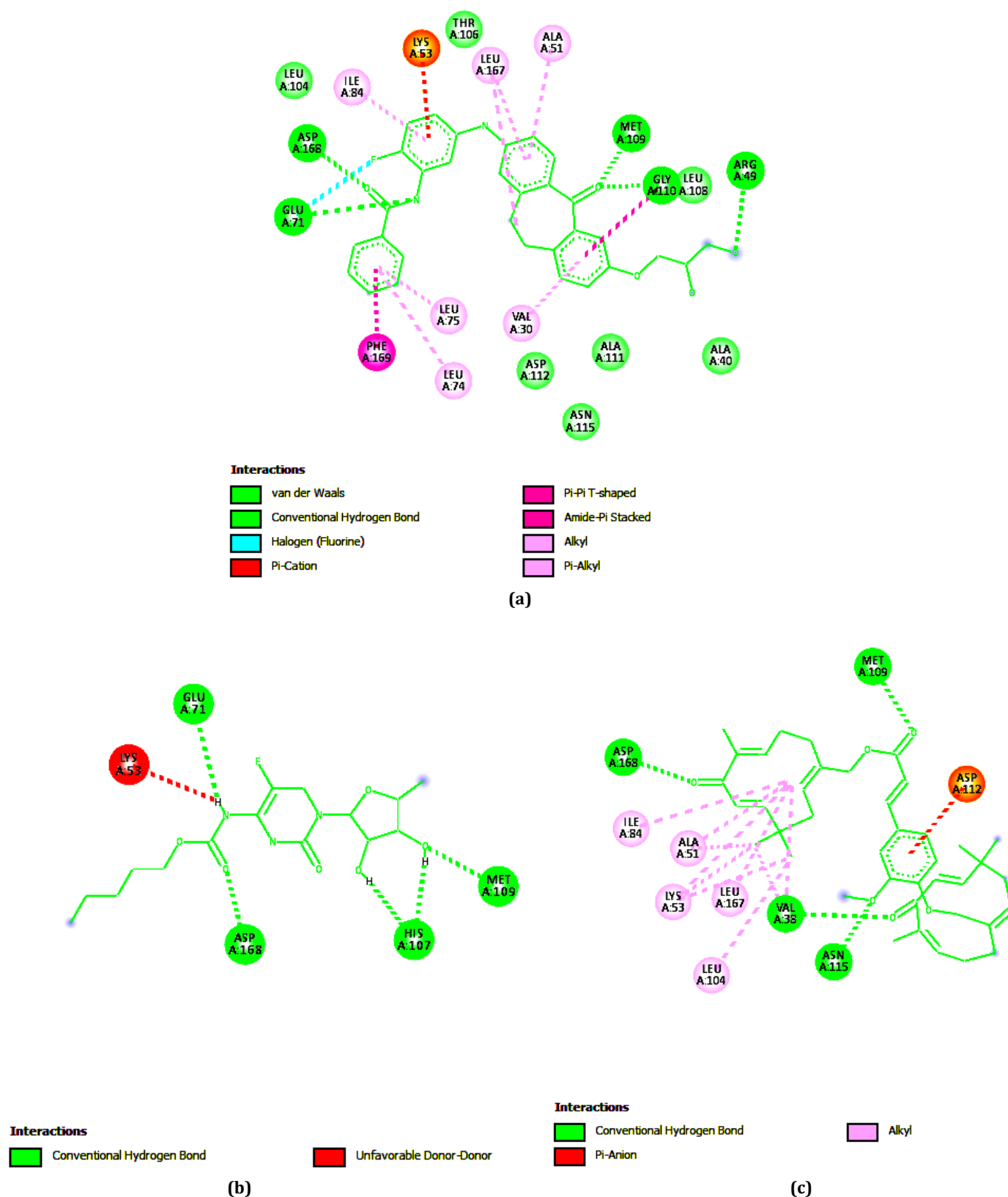
seskuiterpenoid monosiklik yang mempunyai aktivitas antikanker [25].

**Tabel 2.** Hasil energi ikatan validasi ligan alami dan *docking* capecitabine, zerumbone dan derivatnya terhadap protein P38 MAPK

| Protein Target           | Ligan           | Energi Ikatan (kkal/mol) |
|--------------------------|-----------------|--------------------------|
| P38-MAPK                 | Dibenzosuberone | -13,05                   |
| (PDB ID: 3UVQ)           | Capecitabine    | -7,16                    |
| Grid Box:                | Zerumbone       | -6,63                    |
| (X=20, Y=37, Z=53)       | 1A              | -6,84                    |
| Grid Center:             | 2A              | -6,39                    |
| (-2.744, 0.537, -21.382) | 2B              | -6,53                    |
| RMSD = 0.79              | 3               | -7,36                    |
|                          | 4               | -9,91                    |
|                          | 5               | -6,76                    |
|                          | 6A              | -7,09                    |
|                          | 6B              | -7,70                    |
|                          | 6C              | -8,24                    |
|                          | 6D              | -8,91                    |
|                          | 7A              | -6,48                    |
|                          | 7B              | -6,69                    |
|                          | 8               | -6,0                     |
|                          | 9A              | -7,06                    |
|                          | 9B              | -7,30                    |
|                          | 9C              | -7,82                    |
|                          | 10              | -7,68                    |
|                          | 11              | -9,66                    |
|                          | 12              | -9,35                    |
|                          | 13              | -4,47                    |
|                          | 14              | -4,47                    |
|                          | 15              | -8,52                    |
|                          | 16              | -4,47                    |
|                          | 17              | -7,34                    |
|                          | 18              | -4,47                    |
|                          | 19              | -8,02                    |
|                          | 20              | -8,32                    |
|                          | 21              | -10,94                   |

Pada tabel 2, dapat dilihat bahwa validasi 3UVQ memperoleh nilai RMSD sebesar 0,79 Å yang mana nilai RMSD tersebut telah memenuhi persyaratan RMSD yaitu  $\leq 2$  Å. Oleh karena itu, situs aktif protein secara 3D yang digambarkan dengan koordinat x, y, dan z dimana hasil validasinya dapat digunakan untuk proses docking protein terhadap ligan dari senyawa Zerumbone dan derivatnya.

Berdasarkan hasil dari *molecular docking* ikatan ligan alami dengan P38 MAPK dengan kode PDB 3UVQ didapatkan nilai ikatan seperti pada (Tabel 2) Diperoleh nilai binding energy yang paling kecil pada Derivat 21 -10,94 kkal/mol yang memiliki potensi afinitas lebih besar dibandingkan derivat lainnya, dan obat capecitabine, tetapi tidak lebih besar dari ligan alami yaitu Dibenzosuberone -13,05 kkal/mol.



Gambar 1. Visualisasi 2D (dua dimensi) interaksi *docking molekuler* ligan dengan protein P38-MAPK (PDB ID 3UVQ) (a) Ligan asli (Dibenzosuberone), (b) Capecitabine, (c) Derivat 21

Pada gambar 1 (a). Visualisasi 2D (dua dimensi) ligan alami terhadap asam amino P38 MAPK 11. Terdapat 21 interaksi asam amino yang terbentuk yaitu 7 ikatan van der Waals, 5 ikatan hidrogen, 1 ikatan halogen (F), 1 ikatan pi-cation, 1 ikatan pi-pi t-shaped, amide-pi stacked, dan 6 ikatan alkil, pi-alkil. Terdapat tujuh ikatan van der Waals yang terlibat dengan residu asam amino LEU 108, LEU104, THR106, ASP112, ALA111, ALA40, ASN115. Lima ikatan hidrogen yang terlibat dengan residu asam amino ASP168, MET109, GLY110, ARG49, pada gugus-O dan GLU71 pada gugus-N. Satu ikatan Halogen (F) yang terlibat dengan residu asam amino GLU71 pada gugus-F. Satu Ikatan Pi-Cation yang terlibat dengan residu asam amino LYS53. Satu ikatan Pi-Pi T-shaped dan Amide-Pi Stacked yang terlibat dengan residu asam amino PHE169. Terdapat enam Interaksi Pi-Alkil dan Alkil dengan residu asam amino LEU74, LEU75, LEU167, ILE84, ALA51, dan VAL30.

Pada gambar 1 (b). Visualisasi 2D (dua dimensi) obat Capecitabine terhadap asam amino P38 MAPK. Terdapat 5 interaksi asam amino yang terbentuk, yaitu 4 ikatan hidrogen dan 1 interaksi donor-donor yang tidak menguntungkan. Terdapat empat interaksi ikatan hidrogen dengan residu asam amino HIS107, GLU 71 pada gugus-H, MET109, ASP168 pada gugus-O, dan terdapat 1 interaksi donor-donor yang tidak menguntungkan dengan residu asam amino LYS53 pada gugus-H.

Pada gambar 1 (c). Visualisasi 2D (dua dimensi) derivat 21 terhadap asam amino P38 MAPK. Terdapat 10 interaksi asam amino yang terbentuk yaitu 4 ikatan hidrogen, 1 ikatan pi-aion, dan 5 ikatan alkil. Terdapat empat interaksi dari ikatan hidrogen dengan asam amino yang berikatan yaitu: ASP168, MET109, VA38, ASN115, pada gugus-O. Terdapat satu ikatan Pi-Anion dengan asam amino yang berikatan yaitu: ASP112. Terdapat lima interaksi alkil dengan asam amino yang berikatan yaitu: LEU104, LEU167, LYS53, ALA51, dan ILE 84.

Hasil visualisasi menunjukkan bahwa senyawa derivat 21 adalah yang paling poten dalam pengikatan dengan P38 MAPK, dengan nilai afinitas terendah sebesar -10,94 kkal/mol. Interaksi yang teramati pada ikatan hidrogen dan alkil pada derivat 21 menunjukkan

keterlibatan residu asam amino pada sisi aktif enzim, sesuai dengan temuan penelitian sebelumnya. Lebih lanjut, analisis menunjukkan bahwa derivat 21 menghasilkan interaksi residu paling banyak dibandingkan dengan senyawa lain yang diuji, dengan sepuluh residu asam amino yang berinteraksi, termasuk empat interaksi ikatan hidrogen pada gugus-O, lima interaksi alkil, dan satu interaksi Pi-Anion. Banyaknya interaksi asam amino dengan ligan mempengaruhi afinitas pengikatan yang dihasilkan, khususnya antara ligan dan protein target. Ikatan kuat antara ligan dan protein target apabila residu asam amino banyak yang terlibat. [26] [27].

Situs aktif enzim P38-MAPK terdiri dari VAL38, ALA51, LYS53, LEU74, LEU75, ILE84, LEU104, THR106, HIS107, LEU108, MET109, GLY110, ALA111, ASP112, ALA157, LEU167, ASP168, PHE169, dan LEU171 [28]. Berdasarkan hasil visualisasi 2D, Derivat 21 dan Dibenzosuberone menunjukkan bahwa terdapat kesamaan ikatan asam amino yang terjadi yaitu LEU104, LEU167, LYS53, ALA51, ILE 84. ASP168, MET109, ASN115, dan ASP112. Tidak jauh berbeda antara Derivat 21 dengan Dibenzosuberone dalam jumlah ikatan hidrogen yang terlibat yaitu secara berturut-turut 4 dan 5. Terdapat asam amino yang bertanggung jawab pada situs aktif pada Derivat 21 dan Dibenzosuberone yaitu LEU104, LYS53, ALA51, ILE 84. ASP168, MET109, dan ASP112.

Prediksi profil farmakokinetika dilakukan secara *in silico* dengan situs web pkCSM untuk menilai senyawa rujukan dibenzosuberone, senyawa pembanding capecitabine, zerumbone, dan derivat zerumbone 21. Situs pkCSM memprediksi sifat ADMET (absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas) dengan akurasi tinggi.

Dalam prediksi ini, parameter absorpsi seperti persentase absorpsi usus dan permeabilitas CaCO diukur untuk keempat senyawa tersebut. Hasilnya menunjukkan persentase absorpsi usus untuk dibenzosuberone, capecitabine, zerumbone, dan derivat zerumbone 21 masing-masing adalah 99.318%, 68.027%, 95.781%, dan 95.443%. Absorpsi dianggap baik jika >80% dan kurang baik jika <30% [29].

Tabel 3. Hasil prediksi farmakokinetika senyawa secara *in silico*.

| Kategori Prediksi |                                                                  | DBS    | Capecitabine | ZER    | Derivat 21 |
|-------------------|------------------------------------------------------------------|--------|--------------|--------|------------|
| Absorbsi          | % Absorbsin usus                                                 | 99,318 | 68,027       | 95,781 | 95,443     |
|                   | Permeabilitas CaCO <sub>2</sub> (Log Papp 10 <sup>-6</sup> cm/s) | 1,583  | 0,255        | 1,432  | 0,94       |
| Distribusi        | VDss ( Log L/kg)                                                 | 0,623  | -0,396       | 0,279  | 0,194      |
|                   | BBBP (Log BB)                                                    | 0,517  | -1,448       | 0,522  | -0,57      |
| Metabolisme       | Substrat CYP2D6                                                  | X      | X            | X      | X          |
|                   | Substrat CYP3A4                                                  | ✓      | X            | X      | ✓          |
|                   | Inhibitor CYP1A2                                                 | ✓      | X            | X      | X          |
|                   | Inhibitor CYP2C19                                                | X      | X            | X      | X          |
|                   | Inhibitor CYP2C9                                                 | ✓      | X            | X      | X          |
|                   | Inhibitor CYP2D6                                                 | X      | X            | X      | X          |
|                   | Inhibitor CYP3A4                                                 | X      | X            | X      | X          |
| Ekskresi          | Klirens total (log ml/min/kg)                                    | 0,13   | 1,054        | 1,314  | 0,503      |
|                   | Substrat OCT2                                                    | X      | X            | X      | X          |

## Keterangan:

|      |                                                               |
|------|---------------------------------------------------------------|
| VDss | Volume Distribusi pada keadaan <i>Steady State</i> (Log L/kg) |
| BBBP | <i>Blood Brain Barrier Permeability</i> (Log BB)              |
| CYP  | <i>Cytochrome P450</i>                                        |
| ✓    | Iya                                                           |
| X    | Tidak                                                         |

Sel CaCO<sub>2</sub> (*Human colon adenocarcinoma*) digunakan dalam uji *in vitro* untuk memprediksi penyerapan obat secara oral. Berdasarkan prediksi pkCSM, permeabilitas tinggi pada sel CaCO<sub>2</sub> ditandai dengan nilai >0,90 Log Papp 10<sup>-6</sup> cm/s [30]. Hasil prediksi menunjukkan permeabilitas CaCO<sub>2</sub> untuk dibenzosuberone, capecitabine, zerumbone, dan derivat zerumbone 21 masing-masing adalah 1,583; 0,255; 1,432; dan 0,94. Dengan demikian, dibenzosuberone, zerumbone, dan derivat zerumbone 21 memiliki potensi penyerapan yang lebih baik melalui membran sel usus.

*Volume of Distribution at steady state* (VDss) mengukur seberapa luas obat tersebar di jaringan dibandingkan dengan plasma. Nilai VDss yang tinggi menunjukkan distribusi obat yang lebih banyak di jaringan. Jika Log VDss < -0,15 maka nilai Volume distribusi rendah dan jika Log VDss > 0,45 maka Volume distribusi tinggi. Nilai VDss untuk dibenzosuberone, capecitabine, zerumbone, dan derivat zerumbone 21 masing-masing adalah 0,623; -0,396; 0,279; dan 0,194. Dari prediksi ini, derivat zerumbone 21 memiliki VDss moderat, artinya konsentrasi obat di jaringan lebih rendah dibandingkan di plasma.

*Blood Brain Barrier* (BBB) adalah sistem pelindung yang terdiri dari sel endotel rapat yang menyaring zat yang masuk ke otak dari darah. Senyawa dianggap dapat menembus BBB jika logBB > 0,3 dan tidak terdistribusikan dengan baik jika log BB < -1. Nilai BBBP untuk dibenzosuberone, capecitabine, zerumbone,

dan derivat 21 berturut-turut adalah 0,517; -1,448; 0,522; dan -0,57. Dari prediksi ini, diketahui bahwa zerumbone diperkirakan mampu menembus BBB dengan baik.

Prediksi metabolisme menunjukkan bahwa senyawa rujukan adalah substrat CYP3A4 serta inhibitor CYP1A2 dan CYP2C9. Senyawa pembanding tidak menjadi substrat atau inhibitor untuk berbagai enzim CYP. Senyawa ZER juga tidak menjadi substrat atau inhibitor enzim CYP. Metabolisme derivat 21 hanya melibatkan enzim CYP3A4. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa ZER dan 21 memiliki kemungkinan interaksi obat di fase metabolisme yang lebih rendah dibandingkan senyawa rujukan.

*Clearance total* (CLTOT) adalah gabungan dari metabolisme di hati dan ekskresi melalui ginjal, yang penting untuk menentukan dosis dan konsentrasi steady-state serta terkait dengan bioavailabilitas. Hasil nilai BBBP untuk dibenzosuberone, capecitabine, zerumbone, dan derivat zerumbone 21 berturut-turut adalah 0,13; 1,054; 1,314; dan 0,503. CLTOT mencerminkan kecepatan ekskresi suatu senyawa. Dari hasil tersebut, diketahui bahwa zerumbone memiliki CLTOT tertinggi.

Pada ginjal proses disposisi dan *clearance* obat dan senyawa endogen dipengaruhi oleh Organic Cation Transporter 2 (OCT2). Namun, berdasarkan prediksi, tidak ada senyawa yang berpotensi menyebabkan interaksi yang tidak diinginkan jika dikonsumsi bersamaan dengan inhibitor OCT2.

Tabel 4. Hasil Prediksi toksisitas senyawa secara *in silico*

| Senyawa         | Uji mutagenik Ames* | Toksistas hepar | LD <sub>50</sub> (mg/kg)** | Kelas toksistas** |
|-----------------|---------------------|-----------------|----------------------------|-------------------|
| Dibenzosuberone | Tidak               | Ya              | 1600                       | 4                 |
| Capecitabine    | Tidak               | Ya              | 1000                       | 4                 |
| Zerumbone       | Tidak               | Tidak           | 4590                       | 5                 |
| Derivat 21      | Tidak               | Tidak           | 900                        | 4                 |

Keterangan:

\* Menggunakan situs web pkCSM

\*\* Menggunakan situs web ProTox-II

LD<sub>50</sub> Letal Dose 50

Secara *in silico* digunakan website pkCSM dan ProTox-II untuk prediksi toksisitas dari senyawa. Parameter yang diujikan yaitu uji mutagenik Ames dan *hepatotoxicity* dengan menggunakan pkCSM dan LD<sub>50</sub> dan kelas toksistas senyawa diujikan melalui situs web ProTox-II. Berdasarkan hasil (Tabel 4) senyawa perbandingan tidak menunjukkan toksistas terhadap bakteri, tetapi toksik terhadap hati, sedangkan untuk senyawa potensi derivat 21 tidak menunjukkan toksistas terhadap bakteri dan tidak toksik terhadap hati, derivat 21 memiliki profil toksistas yang rendah.

#### 4 Kesimpulan

Hasil penambatan molekul menunjukkan bahwa Derivat 21 adalah senyawa paling optimal di antara berbagai turunan zerumbone berdasarkan afinitasnya terhadap protein P38-MAPK, dengan nilai  $\Delta G$  terkecil mencapai -10.94 kkal/mol. Derivat ini juga menunjukkan interaksi yang paling banyak dengan sepuluh residu asam amino, termasuk ikatan hidrogen, menunjukkan profil yang potensial dalam pengobatan kanker kolorektal. Namun, jika dilakukan perbandingan antara ligan alamai dan dibenzosuberone dengan nilai energi ikatan sebesar -13.05 kkal/mol, Derivat 21 memiliki kestabilan yang lebih rendah. Meskipun demikian, Derivat 21 diprediksi memiliki profil toksistas yang rendah. Namun, ketidaksesuaian dengan dua parameter Lipinski's Rule of Five. Untuk meningkatkan potensi derivat 21 sebagai inhibitor P38-MAPK diperlukan modifikasi struktural seperti nanopartikel, dan penambahan surfaktan untuk memperkuat interaksi lipofilik yang dimiliki oleh Derivat 21. Sehingga senyawa ini memiliki potensi sebagai obat oral anti-kanker kolorektal.

## 5 Pernyataan

### 5.1 Penyandang Dana

Penelitian ini tidak didanai oleh pihak manapun.

### 5.2 Kontribusi Penulis

Seluruh penulis berpartisipasi dalam penyusunan naskah ini.

### 5.3 Konflik Kepentingan

Penulis mengutarakan tidak memiliki konflik kepentingan

## 6 Daftar Pustaka

- [1] C. Mattiuzzi and G. Lippi, "Current cancer epidemiology," *J Epidemiol Glob Health*, vol. 9, no. 4, pp. 217–222, Dec. 2019, doi: 10.2991/jegh.k.191008.001.
- [2] J. S. Brown, S. R. Amend, R. H. Austin, R. A. Gatenby, E. U. Hammarlund, and K. J. Pienta, "Updating the Definition of Cancer," *Molecular Cancer Research*, vol. 21, no. 11, pp. 1142–1147, 2023, doi: 10.1158/1541-7786.MCR-23-0411.
- [3] M. B. O. Rastini, N. K. M. Giantari, K. D. Adnyani, and N. P. L. Laksmiani, "Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuersetin Terhadap Kanker Payudara Secara In Silico," *Jurnal Kimia*, p. 180, Jul. 2019, doi: 10.24843/jchem.2019.v13.i02.p09.
- [4] A. Murakami *et al.*, "Zerumbone, a Southeast Asian ginger sesquiterpene, markedly suppresses free radical generation, proinflammatory protein production, and cancer cell proliferation accompanied by apoptosis: the  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl group is a prerequisite," 2002.
- [5] S. Lallo *et al.*, "Analisis Zerumbone Dalam Zingiber zerumbet Dan Aktivitas Penghambatannya Terhadap Bakteri Mycobacterium tuberculosis," *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, vol. 4, no. 2, pp. 126–132, Nov. 2018, doi: 10.22487/j24428744.2018.v4.i2.11138.
- [6] K. Tariq and K. Ghias, "Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms," *Cancer Biology and Medicine*, vol. 13, no. 1. Cancer Biology and Medicine, pp. 120–135, Mar. 01, 2016. doi: 10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0103.
- [7] V. Nori *et al.*, "A Sustainable and Catalytic Synthesis of Dibenzosuberone," *ChemCatChem*, vol. 15, no. 14, Jul. 2023, doi: 10.1002/cctc.202300642.
- [8] F. F. Setiawan and P. Istyastono, "Uji In Silico Senyawa 2,6-Dihidroksiantraquinon Sebagai

- Ligan Pada Reseptor Estrogen Alfa," vol. 12, no. 2, 2015.
- [9] M. B. O. Rastini, N. K. M. Giantari, K. D. Adnyani, and N. P. L. Laksmiani, "Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuersetin Terhadap Kanker Payudara Secara In Silico," *Jurnal Kimia*, p. 180, Jul. 2019, doi: 10.24843/jchem.2019.v13.i02.p09.
  - [10] H. Noviardi, P. Studi Farmasi, and S. Tinggi Teknologi Industri dan Farmasi Bogor, "Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrien A4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara In Silico," 2015. [Online]. Available: <http://www.rscb.org/pdb/>
  - [11] D. Dwirosalia *et al.*, "Studi In Silico Potensi Anti Kanker Senyawa Turunan Kumarin Terhadap Protein Bcl-2" *Original Article MFF*, vol. 25, no. 2, pp. 84–87, 2021, doi: 10.20956/mff.v25i2.13648.
  - [12] R. Fauziyya *et al.*, "Bioinformatic and Molecular Docking Study of Zerumbone and Its Derivates against Colorectal Cancer," *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, 2023, [Online]. Available: <https://www.ncbi.>
  - [13] J. Saranya, B. P. Dhanya, G. Greeshma, K. V. Radhakrishnan, and S. Priya, "Effects of a new synthetic zerumbone pendant derivative (ZPD) on apoptosis induction and anti-migratory effects in human cervical cancer cells," *Chem Biol Interact*, vol. 278, pp. 32–39, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.cbi.2017.10.006.
  - [14] R. Prasetiawati, B. Permana, D. Soni, and S. N. Agung, "Molecular Docking Study Of Xanthone Derivative Compounds Of Mangosteen Rind (*Garcinia Mangostana* L.) To Er-A (Estrogen Receptor Alfa) And Er-B (Estrogen Receptor Beta) As Anti-Breastcancer" *Journal Ilmiah Farmako Bahari*, vol. 10, no. 1, pp. 45–52, 2018, [Online]. Available: <http://www.rscb.org/pdb/>,
  - [15] A. Tiara Perdana *et al.*, "MOLECULAR DOCKING SENYAWA POTENSIAL ANTICOID-19 SECARA IN SILICO," 2021. [Online]. Available: <http://www.rcsb.org/pdb>
  - [16] T. Phan, X. H. Zhang, S. Rosen, and L. G. Melstrom, "P38 kinase in gastrointestinal cancers," *Cancer Gene Therapy*, vol. 30, no. 9. Springer Nature, pp. 1181–1189, Sep. 01, 2023. doi: 10.1038/s41417-023-00622-1.
  - [17] L. J. W. Pua *et al.*, "Functional Roles of JNK and p38 MAPK Signaling in Nasopharyngeal Carcinoma," *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 23, no. 3. MDPI, Feb. 01, 2022. doi: 10.3390/ijms23031108.
  - [18] Z. Ya'u Ibrahim, A. Uzairu, G. Shallangwa, and S. Abechi, "Molecular docking studies, drug-likeness and in-silico ADMET prediction of some novel  $\beta$ -Amino alcohol grafted 1,4,5-trisubstituted 1,2,3-triazoles derivatives as elevators of p53 protein levels," *Sci Afr*, vol. 10, Nov. 2020, doi: 10.1016/j.sciaf.2020.e00570.
  - [19] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, and P. J. Feeney, "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development q settings," 2001. [Online]. Available: [www.elsevier.com/locate/drugdeliv](http://www.elsevier.com/locate/drugdeliv)
  - [20] Y. Y. Liu, X. Y. Feng, W. Q. Jia, Z. Jing, W. R. Xu, and X. C. Cheng, "Identification of novel PI3K $\delta$  inhibitors by docking, ADMET prediction and molecular dynamics simulations," *Comput Biol Chem*, vol. 78, pp. 190–204, Feb. 2019, doi: 10.1016/j.compbiolchem.2018.12.002.
  - [21] R. Savla, J. Browne, V. Plassat, K. M. Wasan, and E. K. Wasan, "Review and analysis of FDA approved drugs using lipid-based formulations," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 43, no. 11. Taylor and Francis Ltd., pp. 1743–1758, Nov. 02, 2017. doi: 10.1080/03639045.2017.1342654.
  - [22] M. Sánchez-Navarro, J. Garcia, E. Giralt, and M. Teixidó, "Using peptides to increase transport across the intestinal barrier," *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 106. Elsevier B.V., pp. 355–366, Nov. 15, 2016. doi: 10.1016/j.addr.2016.04.031.
  - [23] M. Azman, A. H. Sabri, Q. K. Anjani, M. F. Mustaffa, and K. A. Hamid, "Intestinal Absorption Study: Challenges and Absorption Enhancement Strategies in Improving Oral Drug Delivery," *Pharmaceuticals*, vol. 15, no. 8. MDPI, Aug. 01, 2022. doi: 10.3390/ph15080975.
  - [24] R. Martien, I. D. K Irianto, V. Farida, and D. Purwita Sari, "Perkembangan Teknologi Nanopartikel Sebagai Sistem Penghantaran Obat Technology Developments Nanoparticles As Drug Delivery Systems," 2012.
  - [25] S. Lallo *et al.*, "Analisis Zerumbone Dalam Zingiber zerumbet Dan Aktivitas Penghambatannya Terhadap Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*," *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, vol. 4, no. 2, pp. 126–132, Nov. 2018, doi: 10.22487/j24428744.2018.v4.i2.11138.
  - [26] C. M. Prasada Rao, "Insights from the molecular docking and simulation analysis of P38 MAPK phytochemical inhibitor complexes," *Bioinformation*, vol. 19, no. 3, pp. 323–330, Mar. 2023, doi: 10.6026/97320630019323.
  - [27] S. R. Rena, N. Nurhidayah, and R. Rustan, "Analisis Molecular Docking Senyawa *Garcinia Mangostana* L Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2," *Jurnal Fisika Unand*, vol. 11, no. 1, pp. 82–88, Feb. 2022, doi: 10.25077/jfu.11.1.82-88.2022.
  - [28] A. Agrawal, R. Awasthi, and G. T. Kulkarni, "A bioinformatic approach to establish P38 $\alpha$

- MAPK inhibitory mechanism of selected natural products in psoriasis,” 2022.
- [29] S. Chander *et al.*, “Synthesis and study of anti-HIV-1 RT activity of 5-benzoyl-4-methyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazepin-2-one derivatives,” *Bioorg Chem*, vol. 72, pp. 74–79, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.bioorg.2017.03.013.
- [30] D. E. V. Pires, T. L. Blundell, and D. B. Ascher, “pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures,” *J Med Chem*, vol. 58, no. 9, pp. 4066–4072, May 2015, doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.