



Study Molecular Docking of Pigment Compounds Derived from *Monascus* sp as Hepatitis B Inhibitors

Study Molecular Docking Pigmen Senyawa Turunan Monascus sp sebagai *Inhibitor* Hepatitis B

Anna Yuliana¹, Dikri Fadhlorrohan^{2*}

*¹Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, Jl. Cilolohan 36 Tasikmalaya, Indonesia, dikrif66@gmail.com

INFO ARTIKEL

ARTICLE HISTORY:

Artikel diterima: 27 Oktober 2022
Artikel direvisi: 9 November 2022
Artikel disetujui: 25 November 2022

KORESPONDEN

Dikri Fadhlorrohan, dikrif66@gmail.com,
Orcid ID:

ORIGINAL ARTICLE

Halaman: 290 - 299
DOI:
<https://doi.org/10.30989/mik.v11i3.882>

Penerbit:
Universitas Jenderal Achmad Yani
Yogyakarta, Indonesia.
Artikel terbuka yang berlisensi CC-BY-SA



ABSTRACT

Background: Pigment is a dye derived from the mold of *Monascus* sp which is known to have antiviral activity, hepatitis B is an inflammation of the liver organs caused by the hepatitis B virus.

Objective: This study aims to find out whether the five pigments of *Monascus* sp derivative compounds have the potential to be inhibitors of hepatitis B

Methods: The method used in this study is molecular docking, with hepatitis B virus protein samples with the PDB code 5GMZ to be used as docking targets.

Results: The results of docking showed that monascin compounds had the best inhibitor activity with energy binding of -7.96 kcal / mol and an inhibition constant of 1.46 uM, the formation of hydrogen and hydrophobic bonds. The results of the RMSD chart from MD showed that the Monascin compound was stable at the beginning of the simulation with an average RMSD of 2.1 Å, on the RMSF chart it showed the lowest fluctuation when the compound bound to the amino acid PHE103.

Conclusion: Of the five test ligands used, the potential as an inhibitor of hepatitis B is the compound Monascin.

Keywords: *Drugscan; hepatitis B; molecular docking; pharmacokinetic parameters; pigment monascus sp.*

ABSTRAK

Latar Belakang: Pigmen adalah pewarna yang berasal dari kapang *Monascus* sp yang diketahui memiliki aktivitas antivirus, hepatitis B merupakan peradangan pada organ hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah kelima pigmen senyawa turunan *Monascus* sp berpotensi menjadi inhibitor hepatitis B

Metode: Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah molecular docking, dengan sampel protein virus hepatitis B dengan kode PDB 5GMZ yang akan digunakan sebagai target docking.

Hasil: Hasil docking menunjukkan bahwa senyawa monascin memiliki aktivitas inhibitor terbaik dengan pengikatan energi -7,96 kkal/mol dan konstanta penghambatan 1,46 uM, pembentukan ikatan hidrogen dan hidrofobik. Hasil grafik RMSD dari MD menunjukkan bahwa senyawa Monascin stabil pada awal simulasi dengan RMSD rata-rata 2,1 Å, pada grafik RMSF menunjukkan fluktuasi terendah ketika senyawa terikat pada asam amino PHE103.

Kesimpulan: Dari kelima ligan uji yang digunakan, yang berpotensi sebagai *inhibitor* hepatitis B adalah senyawa *Monascin*.

Kata kunci: *Drugscan; hepatitis B; Molecular Docking; Parameter farmakokinetik; pigmen Monascus sp.*

PENDAHULUAN

Monascus sp merupakan salah satu jamur yang termasuk ke dalam golongan kapang (1), kapang ini biasa digunakan sebagai penghasil angkak atau beras merah. Pigmen merupakan salah satu metabolit sekunder dari kapang *Monascus* sp yang terdiri atas tiga pigmen utama yaitu pigmen warna kuning, merah dan jingga (2,3). Hepatitis B merupakan penyakit yang dapat menyebabkan peradangan pada organ hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B (4) hepatitis B dapat menyebabkan sirosis dan *karsinoma hepatoseluler* (5).

In silico merupakan metode yang memanfaatkan teknologi komputasi komputasi dan *data base* untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut, kelebihan dari metode ini adalah lebih murah dan lebih cepat dalam menghasilkan hasil (6). Salah satu dari metode *in silico* adalah *molecular docking*, *molecular docking* merupakan sebuah metode untuk memprediksi posisi yang terbaik dari sebuah molekul ketika sedang terikat satu sama lain agar dapat membentuk suatu kompleks yang stabil (7,8).

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu sebuah laptop HP dengan spesifikasi *processor Intel(R) core(TM) i5-10210U 10th CPU @ 1.60GHz RAM 8GB* dengan sistem operasi *Windows 11 64 bit*. Dilengkapi dengan *software* pendukung pada penelitian ini seperti *autodocktools - 1.5.6*, *molegro molecular viewer 7*, *BIOVIA discovery studio visualizer v20.1. 0.19295*, *ambertools 16*,

marvinskech 21.18, *notepad++ V8.1.9.3* dan *software* lainnya yang harus diakses melalui internet yaitu *pkCSM* dan *Lipinski's rule of five*.

Bahan yang digunakan untuk penelitian ini yaitu protein virus hepatitis B dengan kode PDB 5GMZ resolusi dari protein ini adalah 1.7 Å dan ligan alami dari protein virus hepatitis B ini adalah "(2S) - 4,4 - difluoro - 1 - [[(4S) - 4 - (4 - fluorophenyl) - 5 - methoxycarbonyl - 4 - methyl - 2- (1,3 - thiazol - 2 - yl)1H-pyrimidin-6 - yl]methyl] pyrrolidine - 2 - carboxylic acid", protein ini diunduh dari *website: https://rscb.org* dan kelima pigmen senyawa turunan *Monascus* sp (*Ankaflavin*, *Monascin*, *Monascopyridine A*, *Monascopyridine B* dan *Monascuspiloin*) yang diambil dari penelitian (9,10).

Analisis Protein Target

Digunakan parameter plot ramachandran untuk mengidentifikasi kualitas dari protein virus hepatitis B, dikatakan kualitasnya baik apabila pada daerah favorit memperoleh nilai di atas 90% dan pada daerah terlarang harus di bawah 15% (11).

Preparasi Protein Virus Hepatitis B

Dilakukan preparasi protein virus hepatitis B menggunakan *software autodocktools 1.5.6* untuk menambahkan atom hidrogen dan *molegro molecular viewer 7* untuk memisahkan antara ligan alami dan proteinnya(12).

Validasi Metode *Molecular Docking*

Dilakukan validasi metode untuk meminimalisir kesalahan dengan melihat nilai parameter RMSD harus < 2 Å (13), pada

validasi metode ini dilakukan *re - docking* antara ligan alami dan proteinnya.

Drugscan

Dilakukan *drugscan* untuk mengetahui kesamaan suatu senyawa dengan obat sediaan oral yang ada (14), dengan mengakses *website* dari *drugscan Lipinski's rule of five* http://www.scfbio-ijt.d.res.in/software/drug_design/lipinski.jsp. Parameter yang digunakan yaitu berat molekul < 500 g/mol, lipofilitas < 5 log P, donor hidrogen < 5, akseptor hidrogen < 10 dan *refractory molar* 40 -130.

Parameter Farmakokinetik

Dilakukan prediksi parameter farmakokinetik menggunakan *pkCSM* untuk mengetahui profil ADMET dari senyawa uji, dengan mengakses *website* dari *pkCSM* <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>.

Preparasi Ligan Pigmen *Monascus sp*

Dilakukan preparasi ligan uji menggunakan *software marvinskech* 21, dengan dilakukan konformasi untuk mencari senyawa yang paling stabil dengan energi terendah(15).

Molecular Docking

Ligan Uji dan Pemandangan terhadap Virus Hepatitis B

Docking dilakukan menggunakan *software autodocktools* 1.5.6. hasil *docking* diambil dengan nilai binding energi paling terkecil dan disimpan dengan format "pdb"(16).

Diskusi Komprehensif

Ligan terbaik hasil dari *molecular docking* dilakukan analisis hasil *docking* dan

visualisasi menggunakan *software BIOVIA discovery studio viewer* 21(17).

Molecular Dynamic

Preparasi Ligan Uji Hasil Molecular Docking

Kompleks ligan protein dari hasil *docking* dilakukan pemisahan antara ligan dengan protein menggunakan *software molegro molecular viewer* 7(18).

Simulasi Molecular Dynamic

Simulasi MD menggunakan *software ambertools* 16, menurut (19) dilakukan terlebih dahulu beberapa penyesuaian seperti persiapan berkas, minimisasi energi, ekuilibrasi dan tahap akhir dilakukan produksi.

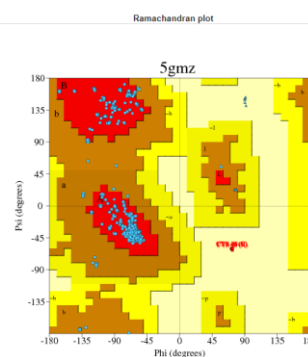
Analisis Molecular Dynamic

Dilakukan analisis hasil dari MD yaitu nilai RMSD, nilai RMSF dan visualisasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis Protein Target

Dilakukan analisis protein virus hepatitis B menggunakan plot ramachandran.



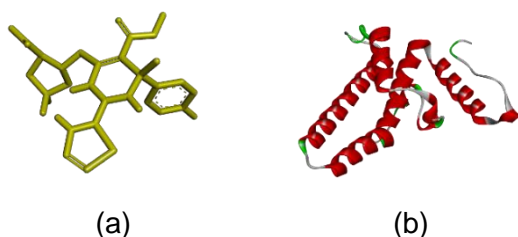
Gambar 1. Hasil plot ramachandran

Pada Gambar 1. menunjukkan hasil plot ramachandran dari protein virus hepatitis B, berdasarkan hasil plot ramachandran

memperoleh hasil pada daerah favorit 95.5% dan pada daerah terlarang 0.8% maka dapat disimpulkan bahwa protein memiliki kualitas yang baik.

Preparasi Protein Virus Hepatitis B

Pada Gambar 2. menunjukkan hasil dari preparasi protein virus hepatitis B menggunakan *software autodocktools 1.5.6* dan *molegro molecular viewer 7*.



Gambar 2. Visualisasi ligan alami (a) dan protein (b) sesudah dipisahkan

Validasi Metode Docking

Tabel bawah ini merupakan hasil validasi *metode docking* protein virus hepatitis B.

Tabel 1. Hasil Validasi Metode

Kode	Energi ikatan	RMSD	Gridbox
5GMZ	-6.71 kkal/mo I	0.99 Å	X = -45.054 Y = 9.613 Z = 28.578

Pada Tabel 1. menunjukkan hasil dari validasi metode protein virus hepatitis B yang memperoleh nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) 0.99 Å, hal ini menunjukkan bahwa protein yang digunakan telah memenuhi parameter dari RMSD yaitu harus < 2 Å.

Drugscan

Dibawah ini merupakan tabel hasil *drugscan* dari kelima ligan uji.

Tabel 2. Hasil Drugscan Lipinski's Rule of Five

Senyawa	BM	Lipofilitas	Donor hidrogen	Akseptor hidrogen	Refractory molar
	< 500 g/mol	< 5 Log P	< 5	< 10	40 - 130
Ankaflovin	356.00	0.678	0	5	84.492
Monascin	332.00	0.682	0	5	76.716
Monascopyridine A	330.00	0.853	0	5	76.825
Monascopyridine B	354.00	0.849	0	5	84.601
Monascuspiloin	332.00	0.553	0	5	78.419

Pada Tabel 2. menunjukkan hasil dari *drugscan* menggunakan parameter *Lipinski's rule of five* yang bertujuan untuk mengetahui kesamaan senyawa dengan obat oral, pada berat molekul kelima senyawa uji telah memenuhi parameter tersebut dengan memperoleh nilai kurang dari 500 gram/mol hal ini menunjukkan bahwa kelima senyawa mudah didistribusikan. Pada parameter lipofilitas kelima senyawa menunjukkan hasil yaitu kurang dari 5 log P, hal ini menunjukkan bahwa kelima senyawa memiliki kelarutan yang baik dalam lemak. Pada parameter donor dan akseptor hidrogen menunjukkan kelima senyawa memenuhi parameter tersebut, hal ini menunjukkan kelima senyawa memiliki absorpsi yang baik. Pada parameter

Tabel 3. Hasil Prediksi Parameter Farmakokinetik

Senyawa	Absorpsi		Distribusi		Metabolisme	Ekskresi
	<i>Caco-2 Permeability</i>	<i>Human Intestinal Absorption</i>	<i>BBB Permeability</i>	<i>VDss</i>	CYP 450	Renal OCT2 Substrat
	> 0.90%	< 30%	logBB > 0.3 logBB < -1	log VDss < -0.15 (rendah) log VDss > 0.45 (tinggi)		
Ankaflavin	0.97	99.89 %	-0.45	-0.12	CYP3A4 substrate	Ya
Monascin	1.28	100 %	-0.41	-0.07	CYP3A4 substrate CYP3A4 substrate	Ya
Monascopyridine A	1.42	99.85 %	-0.48	0.07	CYP3A4 substrate; CYP1A2 inhibithor; CYP2C19 inhibithor	Tidak
Monascopyridine B	1.40	98.97 %	-0.52	0.14	CYP3A4 substrate; CYP2C19 inhibithor	Tidak
Monascuspiloin	1.17	97.11 %	-0.21	-0.04	Tidak ada	Tidak

refractory molar kelima senyawa memenuhi parameter tersebut dengan memperoleh nilai berkisar antara 76.716 sampai 84.601.

Parameter Farmakokinetik

Pada Tabel 3. menunjukkan hasil dari prediksi parameter farmakokinetik menggunakan *pkCSM* yang bertujuan untuk mengetahui ADMET dari senyawa uji. Pada profil absorpsi bagian *CaCo-2 permeability* kelima ligan uji memperoleh hasil di atas 0.90 % hal ini menunjukkan kelima senyawa memiliki penetrasi yang baik terhadap *lipid bilayer*, pada bagian *Human Intestinal Absorption* kelima ligan uji memperoleh nilai di atas 30 %, hal ini menunjukkan bahwa kelima senyawa memiliki penyerapan yang baik pada usus. Pada profil distribusi bagian *BBB permeability* kelima senyawa memperoleh nilai yang berkisar pada -0.52 sampai -0.21,

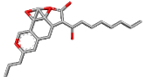
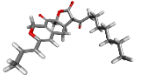
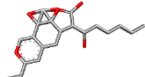
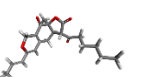
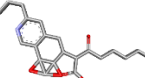
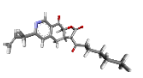
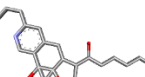
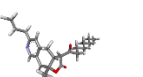
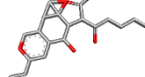
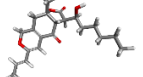
hal ini menunjukkan kelima senyawa dapat menembus sawar otak.

Pada bagian profil *VDss* kelima senyawa memperoleh nilai berkisar pada -0.12 sampai 0.14 hal ini menunjukkan kelima senyawa memiliki distribusi yang sama pada plasma darah. Pada profil metabolisme dari kelima senyawa hanya satu senyawa yang tidak di metabolisme yaitu senyawa *Monascuspiloin* sedang keempat senyawa lainnya berpotensi dapat menjadi *inhibitor* atau substrat dari isoenzim CYP450. Pada profil ekskresi yaitu substrat renal OCT2 menunjukkan hasil yaitu dari kelima senyawa hanya dua yang dapat menjadi substrat renal OCT2 yaitu senyawa *Ankaflavin* dan *Monascin*, kedua senyawa tersebut diprediksi dapat menyebabkan efek samping.

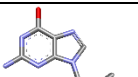
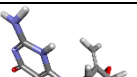
Preparasi Ligan Pigmen *Monascus sp*

Di bawah ini merupakan hasil dari preparasi ligan uji menggunakan *software marvinskech* 21.

Tabel 4. Hasil Konformasi Ligan Uji

Senyawa	Energi	Sebelum konformasi	Sesudah konformasi
Ankaflavin	12.33 kkal/mol		
Monascin	6.2 kkal/mol		
Monascopyridine A	44.94 kkal/mol		
Monascopyridine B	43.65 kkal/mol		
Monascuspiloin	5.53 kkal/mol		

Tabel 5. Hasil Konformasi Pembandingan

Pembandingan	Energi	Sebelum konformasi	Sesudah konformasi
Entecavir	-7.63 kkal/mol		

Berdasarkan Tabel 4. Menunjukkan hasil dari konformasi kelima senyawa uji yaitu *Ankaflavin* (12.33 kkal/mol), *Monascin* (6.2 kkal/mol), *Monascopyridine A* (44.94 kkal/mol), *Monascopyridine B* (43.65 kkal/mol) dan *Monascuspiloin* (5.53 kkal/mol), lalu pada

hasil konformasi pembandingan yaitu *Entecavir* memperoleh nilai -7.63 kkal/mol.

Molecular Docking

Ligan Uji dan Pembandingan terhadap Virus Hepatitis B

Di bawah ini merupakan hasil *molecular docking* ligan uji dan pembandingan terhadap protein virus hepatitis B.

Tabel 6. Hasil Molecular Docking Ligan Uji

Kode	Senyawa	Binding energi	Konstanta inhibisi	Asam amino
5GMZ	Ankaflavin	-7.23 kkal/mol	5.03 uM	PRO25, PHE23, TYR118, ILE105, LEU30, TRP102, LEU30, PRO25, PHE122, PHE23, LEU140, TRP102
	Monascin	-7.96 kkal/mol	1.46 uM	PRO25, PHE122, PHE23, LEU140, TRP102
	Monascopyridine A	-7.39 kkal/mol	3.81 uM	PRO25, LEU30, SER106, TRP102, LEU140, PHE122, PHE23
	Monascopyridine B	-7.28 kkal/mol	4.65 uM	LEU140, PHE122, PHE23, ILE105, LEU30, PRO25, TRP102
	Monascuspiloin	-7.06 kkal/mol	6.7 uM	LEU140, PHE110, ILE105, LEU30, TRP102, PHE23, PHE122, TYR118

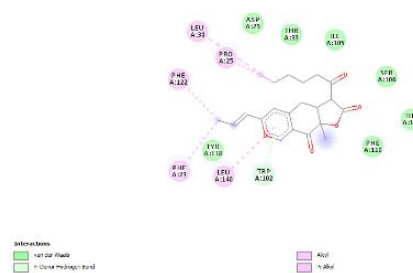
Tabel 7. Hasil Molecular Docking Pembandingan

Kode	Pembandingan	Konstan	Asam amino
------	--------------	---------	------------

		Bindi ng energi	ta inhi bisi
5GMZ	Entecavi r	-7.15 kcal/m ol	5.75 uM
			SER141, LEU140, TYR118, PRO138, PRO25, PHE23, TRP102

Diskusi Komprehensif

Pada Tabel 6. dan Tabel 7. menunjukkan hasil dari *molecular docking* kelima ligan uji dan pembanding terhadap protein virus hepatitis B, berdasarkan hasil tersebut senyawa *Monascin* memiliki nilai binding energi serta konstanta inhibisi terendah dibandingkan dengan keempat senyawa lainnya dan pembanding. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa *Monascin* memiliki potensi sebagai *inhibitor* hepatitis B, menurut (19) apabila senyawa memiliki nilai binding energi lebih kecil dibandingkan dengan ligan pembandingnya maka senyawa tersebut memiliki aktivitas lebih baik dibandingkan dengan ligan pembandingnya. Selain binding energi, konstanta inhibisi dari senyawa *Monascin* merupakan yang paling kecil dibandingkan dengan keempat senyawa dan pembanding, hal ini menunjukkan senyawa tersebut memiliki keterikatan yang kuat antara ligan dengan protein (7).



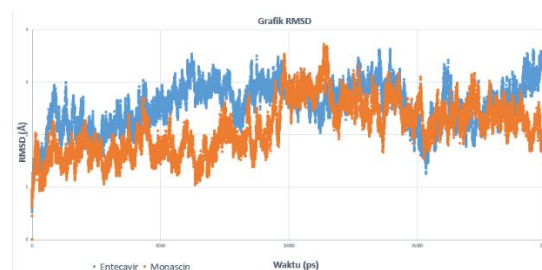
Gambar 3. Visualisasi 2D senyawa *Monascin*

Pada Gambar 3. Terbentuk adanya interaksi antara asam amino dengan senyawa *Monascin* yaitu adanya ikatan hidrogen (TRP102) dan ikatan hidropobik (LEU30, PRO25, PHE122, PHE23, LEU140), dan terdapat asam amino yang sama dengan pembanding yaitu TRP102, PRO25, PHE122, PHE23, LEU140,

Molecular Dynamic

Analisis Molecular Dynamic

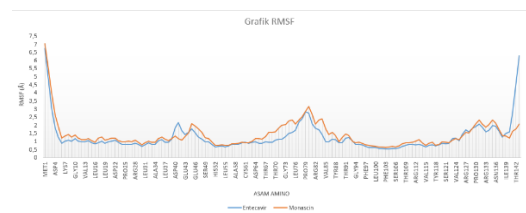
Gambar grafik RMSD di bawah ini merupakan hasil dari *molecular dynamic* menggunakan *ambertools* 16.



Gambar 4. Grafik RMSD

Berdasarkan Gambar 4. Grafik RMSD menunjukkan bahwa senyawa *Monascin* mengalami kestabilan dari waktu 0 ps sampai kurang lebih pada waktu 6000 ps dan pada waktu seterusnya grafik mengalami ketidakstabilan atau fluktuatif sampai akhir

simulasi *molecular dynamic* dengan rata - rata nilai RMSD 2.1 Å, sedangkan pada grafik RMSD dari perbandingan yaitu *Entecavir* menunjukkan ketidakstabilan dari awal hingga akhir simulasi *molecular dynamic* dengan rata - rata nilai RMSD 2.5 Å. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa *Monascin* cenderung lebih konstan dibandingkan dengan perbandingannya yaitu *Entecavir* akan tetapi senyawa *Monascin* tidak dapat bertahan lama dalam mempertahankan kestabilan strukturnya. Grafik di bawah ini merupakan hasil *molecular dynamic*.



Gambar 5. Grafik RMSF

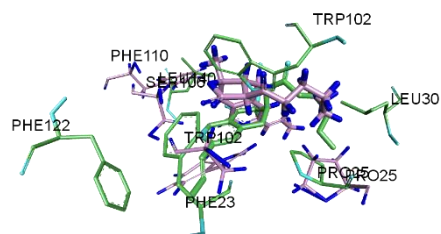
Pada Gambar 5. menunjukkan asam amino yang mengalami fluktuasi terendah terhadap senyawa *Monascin* dan perbandingan adalah PHE103. Menurut (20) fluktuasi yang rendah menunjukkan adanya kestabilan interaksi kompleks protein - ligan, berdasarkan hasil atas dapat disimpulkan bahwa senyawa *Monascin* memiliki kestabilan yang baik pada saat berikatan dengan asam amino PHE103 dari protein virus hepatitis B. Di bawah ini merupakan hasil visualisasi 2D terhadap hasil *docking* dan *molecular dynamic*.



Gambar 6. Hasil visualisasi 2D hasil *molecular docking* (kiri) dan *molecular dynamic* (kanan)

Pada Gambar 6. menunjukkan bahwa terdapat asam amino yang tidak berubah posisi *binding site* - nya yaitu asam amino PRO25, hal ini menunjukkan bahwa ligan memiliki kestabilan pada saat berikatan dengan asam amino tersebut.

Di bawah ini merupakan hasil visualisasi 3D hasil *molecular docking* dan *molecular dynamic* senyawa *Monascin*.



Gambar 7. Hasil *overlay molecular docking* (biru muda) *molecular dynamic* (biru tua)

Berdasarkan Gambar 7. menunjukkan bahwa pada senyawa *Monascin* dari hasil *molecular docking* dan *molecular dynamic* terdapat asam amino yang posisi *binding site* nya sama yaitu PRO25.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dari kelima ligan uji yaitu *Ankaflavin*, *Monascin*, *Monascopyridine A*, *Monascopyridine B* dan *Monascuspiloin*. Senyawa *Monascin* merupakan ligan uji

dengan aktivitas *inhibitor* terbaik dengan nilai binding energi -7.96 kkal/mol dan konstanta inhibisi 1.46 μ M, oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa senyawa *Monascin* dapat berpotensi sebagai *inhibitor* hepatitis B berdasarkan metode *molecular docking*.

TERIMA KASIH

1. Dr. Anna Yuliana, M.Si, Pembimbing 1.
2. apt. Dichy Nuryadin, M. Farm, Pembimbing 2.

KEPUSTAKAAN / REFERENSI

1. Pratiwi ST. Mikrobiologi Farmasi. Astikawati R, Safitri A, editors. Jakarta: Penerbit Erlangga; 2008.
2. Yuliana A, Singgih M, Julianti E, Blanc PJ. Derivates Of Azaphilone *Monascus* Pigments. *Biocatal Agric Biotechnol*. 2017;9:183–94.
3. Nabila U, Hendriani R, Raya Bandung Sumedang JK. Review: Suhu Penyimpanan Bahan Baku dan Produk Farmasi di Gudang Industri Farmasi. *Farmaka*. 2017;16(2):316–22.
4. Gozali AP. Diagnosis , Tatalaksana , dan Pencegahan Hepatitis B dalam Kehamilan. *CDK Journal*. 2020;47(5):354–8.
5. Sulaiman AS, Hasan I, Lesmana CRA, Jasirwan COM, Nababan SHH, Kalista KF, et al. Analog Nukleosida/Nukleotida Sebagai Terapi Hepatitis B Kronis: Studi Kohort 3 Tahun. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2021;8(3):139.
6. Makatita FA, Wardhani R, Nuraini. Riset in Silico Dalam Pengembangan Sains Di Bidang Pendidikan, Studi Kasus: Analisis Potensi Cendana Sebagai Agen Anti-Aging. *Jurnal ABDI*. 2020;2(1):33–9.
7. Karlina L, Hafshah M. Desain Turunan Kalkon Baru Sebagai Antikanker Payudara Berdasarkan Molecular Docking. *Walisongo Journal of Chemistry*. 2019;2(2):57.
8. Hanifah S, Milanda T. Aktivitas Antihiperlipidemia Angkak. *Farmaka*. 2020;17(3):113–7.
9. Singgih M, Permana B, Maulidya SAI, Yuliana A. Studi In Silico Metabolit Sekunder Kapang *Monascus* sp. sebagai Kandidat Obat Antikolesterol dan Antikanker. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*. 2019;15(1):104.
10. Ihsani A, Milanda T, Raya Bandung-Sumedang Km J. Review: Aktivitas Antikanker dari Berbagai Metabolit Sekunder yang Diisolasi Dari Angkak. *Farmaka*. 2019;17(2):80–6.
11. Rahman MF, Kasim A, Djirimu ML, Budiarsa IM. Analisis In-Silico Struktur Tiga Dimensi Reseptor Trk A dan Trk B Protein Neurotrophin 3 Pada *Gallus gallus* (Chicken). *Jurnal Biologi Papua*. 2020;12(2):78–84.
12. Ferwadi S, Gunawan dan Winni Astuti Jurusan Kimia R, Jalan Barong Tongkok No S, Gunung Kelua Samarinda K, Timur K. Studi Docking Molekular Senyawa Asam Sinamat Dan Derivatnya Sebagai Inhibitor Protein 1J4X Pada Sel Kanker Serviks. *Jurnal Kimia Mulawarman [Internet]*. 2017;14(2):84–90. Available from: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explor e.do?>
13. Dermawan D, Sumirtanurdin R, Dewantisari D. Molecular Dynamics Simulation Estrogen Receptor Alpha againts Andrographolide as Anti Breast Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. 2019;6(2):65.
14. Ruswanto R. Desain dan Studi Interaksi Senyawa N'(3,5-Dinitrobenzoyl)-Isonicotinohydrazide Pada *Mycobacterium Tuberculosis* Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (INHA). *Kesehatan Bakti Tunas Husada*. 2014;12(1):112–27.
15. YULIANA A, FITRIAJI S P H, SITI MUKHAUFILLAH K, RAHMAWATI RIZKULOH L. In Silico Study on Testing Antidiabetic Compounds Candidate from *Azaphilone Monascus* sp. *Microbiol Indones [Internet]*. 2020;14(2):52–65. Available from: <https://jurnal.permi.or.id/index.php/mio nline/article/view/773>
16. Kumar AR, J MN, P AR, Dharan SS. In-silico Molecular Docking Evaluation of Plumbagine Derivatives for Anticancer

- Activity. *Journal of Pharmaceutical Science and Research*. 2019;11(7):2676–8.
17. Syahputra R, Utami D, Widyaningsih W, Dahlan A, Soepomo J, Janturan S, et al. Molecular Docking Study of Tyrosinase Enzyme Inhibition Activity of Sweet Potatoes (*Ipomoea batatas* L. Lam) [Internet]. Vol. 19, *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*. 2022. Available from: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
18. Rachmania RA, Hariyanti H, Zikriah R, Sultan A. Studi In Silico Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum asiaticum* L.) pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase (COX). *Jurnal Kimia VALENSI*. 2018 Nov 30;4(2):124–36.
19. Zubair MS, Maulana S, Mukaddas A. Penambatan Molekuler dan Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Dari Genus *Nigella* Terhadap Penghambatan Aktivitas Enzim Protease HIV-1 Protease HIV-1 Enzyme Inhibitors). 2020;6(1):132–40.
20. Muttaqin FZ. Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction. *Journal of Pharmacopolium*. 2019;2(2):112–21.