

Research Article

Molecular Docking Metabolit Sekunder Bawang Putih (*Allium Sativum*) sebagai Antikanker Payudara: Pendekatan In-Silico

Achmad Vandian Nur^{*1}, Slamet¹, Urmatul Waznah¹, Eko Mugiyanto¹, Dwi Bagus Pambudi¹

¹ Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan, Indonesia

* Correspondence author: avnomad@gmail.com

Article History:

Received: 7 Februari 2024

Revised: 10 November 2024

Accepted: 11 November 2024

Published: 15 November 2024

Keyword:

Kanker Payudara, NF- κ B,

Bawang Putih, In-Silico



Abstract: Breast cancer is the second biggest deadly disease after cardiovascular disease. Anticancer is growing from the use of synthetic materials to the use of natural ingredients. Excessive use of anticancer drugs causes cancer cell resistance to drugs. Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) is a major signaling pathway involved extensively in cancer growth and metastasis. NF- κ B can be used as a method to determined the anticancer properties of a compound. In-silico research was preliminary research that is useful for finding the best results to be done before in vitro and in vivo. The results of this study showed that the metabolite compound γ -glutamyl-phenylalanine was close to the Gibbs energy value of doxorubicin as a comparison ligand with a value of -7.2 kcal/mol. The γ -glutamyl-phenylalanine (γ -glu-phe) compound binded to crystal inducing kinases with hydrophobic bond types and pi bonds with γ -glu-phe. It could be concluded that the in-silico secondary metabolite of garlic that played a role in inhibiting cancer metastasis is γ -glu-phe

1. PENDAHULUAN

Kanker payudara (KPD) telah menjadi salah satu penyakit kanker paling lazim di dunia, sebanyak 2,3 juta didiagnosa menderita kanker payudara dan jumlah kematian secara global mencapai 685000 [1], paling mematikan kedua setelah penyakit kardiovaskuler [2]. Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan berasal dari lobulus dan epitel ductus jaringan payudara. KPD termasuk jenis kanker terbanyak di Indonesia [3]. Berdasarkan *Pathological Based Registration* di Indonesia, KPD menempati urutan pertama dengan frekuensi relatif sebesar 18,6% (Data Kanker di Indonesia Tahun 2010, Menurut data Hispatologik; Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI) dan Yayasan Kanker Indonesia (YKI)). Diperkirakan kejadiannya di Indonesia adalah 42,1/100.000 wanita [4].

Metastasis adalah salah satu kondisi terakhir dalam kanker stadium terminal [5]. Kemoterapi adalah pilihan pertama terapi kanker stadium terminal selain metode radiasi. Kemoterapi jangka panjang terbukti dapat menyebabkan resistensi dan mempercepat kondisi metastasis [6]. Maka dilakukan penelitian penjelajahan senyawa-senyawa dari tumbuhan yang memungkinkan dalam menghambat pertumbuhan kanker dan meminimalisir efek samping. Penelitian terapi kanker semakin luas dan salah satu caranya dengan menggunakan model *in-silico* yang menggunakan struktur kristal gen pengatur jalur persinyalan masih menantang untuk mencari calon senyawa yang tepat dan efektif dengan efek samping minimal.

Bawang putih (*Allium sativum*) adalah tanaman umbi-umbian herba parenial yang berbentuk umbi lapis berwarna putih. Bawang putih memiliki batang semu yang terbentuk dari pelepah daun, berbentuk pipih dan memanjang. Bawang putih terdiri dari beberapa jenis berdasarkan jumlah umbinya yaitu bawang putih majemuk yang dicirikan memiliki bagian banyak anak bawang (siung) yang setiap siung dibungkus kulit tipis berwarna putih dan bawang putih berumbi tunggal yang terdiri dari satu siung akibat tumbuh di lingkungan yang tidak sesuai, namun tidak mengurangi kandungan gizinya. Bawang putih mengandung lebih dari 100 metabolit sekunder yang secara biologi berguna. Komponen-komponen bawang putih secara umum bersifat antibiotik, antioksidan, antikanker, antiparasit sehingga dapat digunakan salah satunya sebagai pencegah kanker [7]. Potensi kemopreventif bawang putih dapat dilihat dari banyaknya senyawa-senyawa sulfur dan selenium yang dimiliki pada bawang putih. Senyawa bawang putih dapat mengubah aktivasi beberapa zat karsinobegik dan menghambat sel kanker atau menginduksi kematian sel [8].

Jalur aktivasi nuclear factor-kappa-B (NF- κ B) adalah protein yang terlibat dalam gangguan apoptosis. NF- κ B merupakan penginduksi factor transkripsi berbagai macam gen yang bertanggung jawab dalam berbagai proses imun dan respon inflamasi. Aktivasi NF- κ B pada sel normal akan mengaktifkan beberapa gen yang terlibat dalam supresi kematian sel melalui jalur mitokondria maupun reseptor kematian. NF- κ B menginduksi ekspresi *inhibitors of apoptosis* (IAPs) dan beberapa anggota famili anti-apoptosis. Peningkatan gen antiapoptosis dan penekanan p53 sehingga menghambat proses apoptosis yang diinduksi oleh p53 [9]. NF- κ B juga mempromosikan progresi siklus sel melalui pengaturan gen yang terlibat dalam siklus sel seperti cyclin D1, D2, D3 dan cyclin E, c-myc dan c-myb. NF- κ B berhubungan pula dengan aktivitas pRb melalui cyclin D1 [10]. Mekanisme anti-apoptosis NF- κ B menimbulkan konsep umum bahwa aktivasi NF- κ B berperan terhadap resistensi apoptosis. Senyawa sulfur seperti *diallyl sulfide*, *S-allylmercaptocysteine* dan *ajoene* dapat meningkatkan aktifitas enzim yang berhubungan dengan metabolisme karsinogenik dan memiliki aktifitas antioksidan.

Proses yang murah dan dengan cepat dihasilkan adalah kelebihan dari metode *in-silico*. Prediksi toksisitas, kekuatan ikatan kimia, tipe ikatan kimia adalah cara pendekatan pengembangan yang dilakukan untuk penelitian kesehatan. Metode *in-silico* memiliki banyak metode dan salah satu yang populer adalah *molecular docking*, metode komputasi yang digunakan untuk mencari kemungkinan interaksi dua molekul atau ligan dengan proten atau protein dengan protein menghasilkan model yang mengikat. [11].

Pendekatan In Silico juga diperlukan untuk meminimalisir/menghemat biaya pengembangan senyawa potensi anti kanker. Pendekatan lain juga dapat dilakukan dengan metode in vitro dan juga in vivo. Pendekatan penelitian in vitro dapat mengurangi resiko makhluk hidup dalam proses penelitiannya. Pendekatan in Vivo diperlukan dikarenakan keterbatasan dari penelitian terhadap sel yang tidak bisa menyerupai makhluk hidup [12].

2. METODE PENELITIAN

2.1 Bahan dan Alat

Alat dalam penelitian adalah komputer dengan *operating system* ialah Windows 11, Intel core 10th Gen, ram 8 GB, dan Kartu Grafis NVIDIA GTX 1650 Super. Program yang penentuan posisi ligan dan preparasi makromolekul adalah autodocktools 1.4.2. Program viewer untuk ligan menggunakan Chemdraw Profesional 15. Pymol digunakan untuk viewer data dan untuk perhitungan kekuatan ikatan menggunakan program Vina. Perhitungan interaksi antara makromolekul dan ligan menggunakan Biovia Discovery Studio . Keseluruhan program *docking* dan *viewer* yang digunakan bersifat Freeware.

Bahan penelitian yang digunakan didapatkan dari PubChem. Model NF- κ B *inducing kinase* menggunakan Kristal yaitu PDB ID 4DN5 yang diunduh dari rscb.org. Kristal 4DN5 memiliki klasifikasi enzim transferase, berasal dari sel manusia dan memiliki resolusi 2.5 Å. Ligan-ligan yang digunakan diantaranya adalah 1. Alisin; 2. Allil metil sulfida; 3. Gamma-glutamil-S-Allil-merkaptol-sistein; 4. (Z)-ajoene; 5. S-metil-L-sistein sulfoksida; 6. Gamma-glutamil-fenilalanin; 7. Allin; 8. Allilmerkaptosistein; sebagai pembanding digunakan doksorubisin obat kemoterapi digunakan untuk terapi kanker seperti ovarium, leukemia akut, kanker tulang dan kanker payudara [13] kesemua struktur diperoleh dari Pubchem dan disari dari hasil-hasil penelitian Batiha et.al [14] dan Snafi et.al [15]

2.2 Prosedur Kerja

Metode penelitian yang digunakan adalah

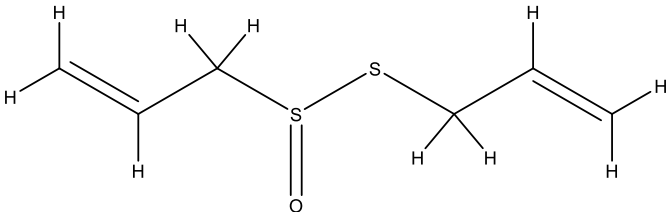
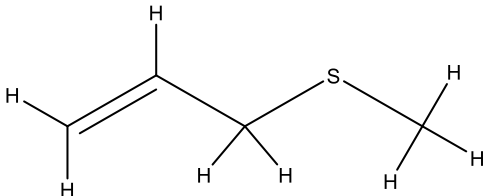
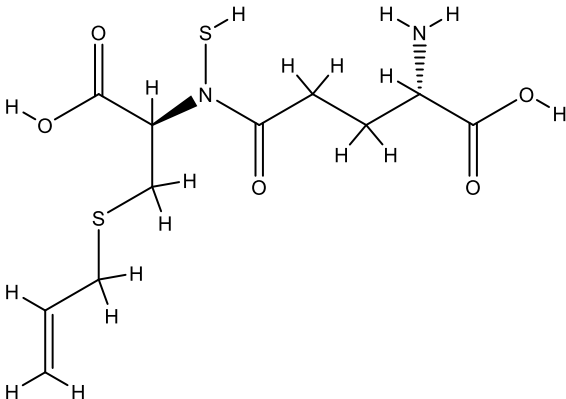
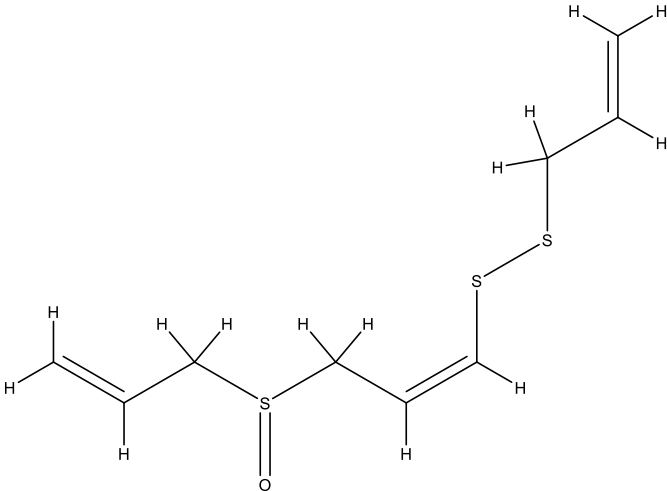
1. Langkah pengunduhan bahan penelitian
mengunduh data makromolekul kristal dari rscb.org. Makromolekul ligan yang didapatkan dalam bentuk pdb. Ligan-ligan bawang putih didapatkan dengan mengunduh file cdx dari website pubchem dengan tipe cdx.
2. Langkah preparasi bahan penelitian dan optimasi
Preparasi dilakukan terhadap makromolekul dan ligan yang telah diunduh, dengan mengubah file menjadi format pdbqt dan serta menentukan gridbox yang digunakan dengan autodocktools. Ligan yang diperoleh diubah struktur dari bentuk 2D menjadi 3D menggunakan program pymol dan diubah menjadi bentuk file sdf
3. Langkah Docking dan Penentuan Ikatan

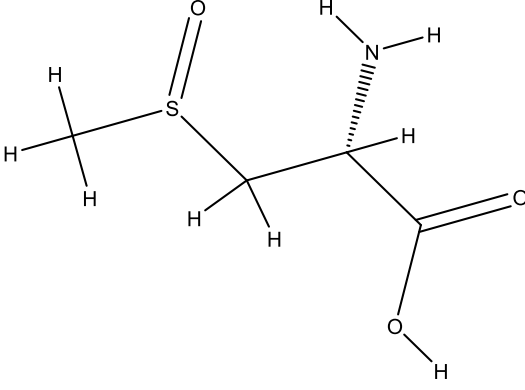
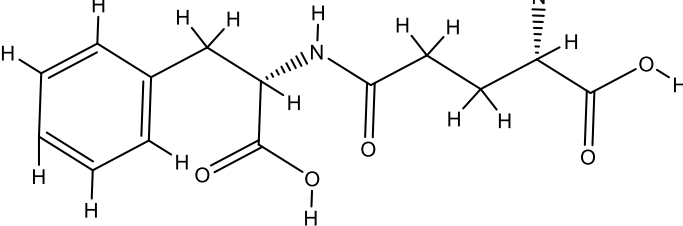
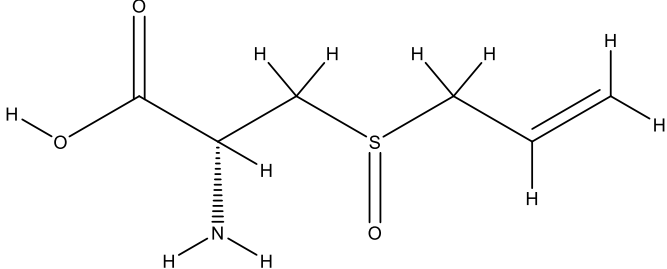
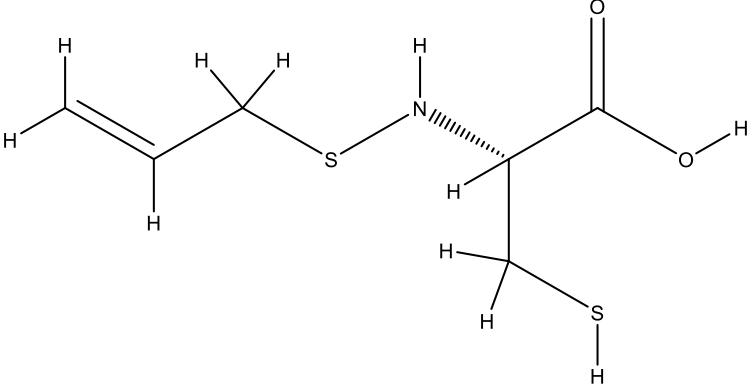
Proses docking antara ligan dan makromolekul dilakukan dengan menggunakan Vina Program dan diproses untuk mendapatkan nilai energi gibbs. Energi Gibbs yang diperoleh dari program Vina akan digunakan sebagai pengukur afinitas senyawa terhadap kristal. Visualisasi pasangan ligan dan protein akan menggunakan program Biovia

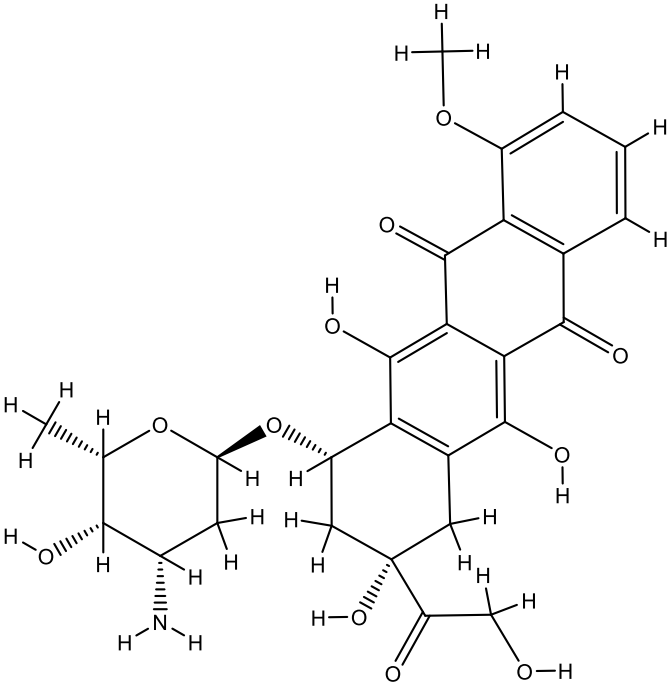
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam studi ini, senyawa-senyawa yang ada dalam bawang putih dipergunakan untuk mengeksplorasi kemungkinan efek antikanker terhadap kanker payudara. Senyawa-senyawa ini dipilih dari penelitian sebelumnya [14], [16] dan diambil dari database publik PubChem. Ada delapan senyawa yang diuji dari bawang putih, sedangkan doksorubisin digunakan sebagai kontrol dalam percobaan ini.

Tabel 1. Senyawa-senyawa yang digunakan pada docking NF- κ B, 1. Alisin; 2. Allil metil sulfida; 3. Gamma-glutamil-S-Allil-merkpto-l-sistein; 4. (Z)-ajoene; 5. S-metil-L-sistein sulfoksida; 6. Gamma-glutamil-fenilalanin; 7. Allin; 8. Allilmerkaptosistein; 9. Doksorubisin

No	Volume Pori
1	
2	
3	
4	

No	Volume Pori
5	 <p>Chemical structure of N-methylmethanesulfonamide (MSM). It features a central sulfur atom double-bonded to an oxygen atom and single-bonded to a methyl group and a methanesulfonamide group. The methanesulfonamide group consists of a nitrogen atom bonded to two hydrogen atoms and a methylene group, which is further bonded to a sulfonamide group (-SO₂NH₂).</p>
6	 <p>Chemical structure of N-(2-hydroxyphenyl)acetamide (paracetamol). It consists of a benzene ring with a hydroxyl group (-OH) at the ortho position and an acetamido group (-NHCOCH₃) at the para position.</p>
7	 <p>Chemical structure of N-(2-ethyl-2-propenyl)acetamide. It features an acetamido group (-NHCOCH₃) attached to a 2-ethyl-2-propenyl chain.</p>
8	 <p>Chemical structure of N-(2-ethyl-2-propenyl)acetamide. It features an acetamido group (-NHCOCH₃) attached to a 2-ethyl-2-propenyl chain.</p>

No	Volume Pori
9	

Preparasi Struktur 3D Protein Target

Protein NF- κ B dipersiapkan melalui metode pemisahan ligan asli, yang menyisakan ruang kosong untuk proses molecular docking senyawa-senyawa yang akan diuji. Langkah selanjutnya adalah menghapus air dari protein untuk memastikan perhitungan yang tepat saat docking, sehingga hanya ligan yang akan berinteraksi dengan protein. Setelah persiapan ini selesai dengan menggunakan AutoDock Tools, protein yang telah dimodifikasi akan disimpan dalam format file pdb untuk digunakan dalam proses docking [17].

Validasi Metode

Metode validasi digunakan untuk memvalidasi apakah docking yang akan dihasilkan akan sesuai dengan yang diharapkan tanpa adanya kesalahan. Docking menggunakan Vina. Hasil validasi didapatkan pada tabel II.

Tabel 2. Hasil Validasi Metode Molecular Docking

Ligan	Energi ikatan (kcal/mol)	RMSD (Å)
<i>Native ligand</i>	7,9	1,640

Metode validitas akan dievaluasi menggunakan RMSD (Root Mean Square Deviation), yang mengukur perbedaan posisi ikatan ligan asli dengan protein setelah proses docking dibandingkan dengan posisi ikatan ligan asli yang sebenarnya [18]. Menurut Jain dan Nichols [19], hasil redocking dianggap memenuhi kriteria validasi karena RMSD memiliki nilai ≤ 3 Å, menunjukkan validitas metode dan pendekatan yang dekat dengan konformasi yang sebenarnya. Semakin nilai RMSD mendekati nol, semakin baik prediksi pose ligan, karena semakin mendekati konformasi ligan asli [20].

Hasil validasi menunjukkan RMSD ≤ 3 Å, yang menegaskan kevalidan metode tersebut. Dari metode ini dihasilkan pengaturan kotak grid. Kotak grid adalah koordinat ruang di mana senyawa uji dan protein target berikatan, digunakan dalam proses docking senyawa metabolit sekunder bawang putih dengan protein target. Data yang diperoleh adalah setelah optimasi center_x = -9.333, Center_y = 29.083, Center_z = -4,444. Size_x = 28, Size y = 28, z = 20.

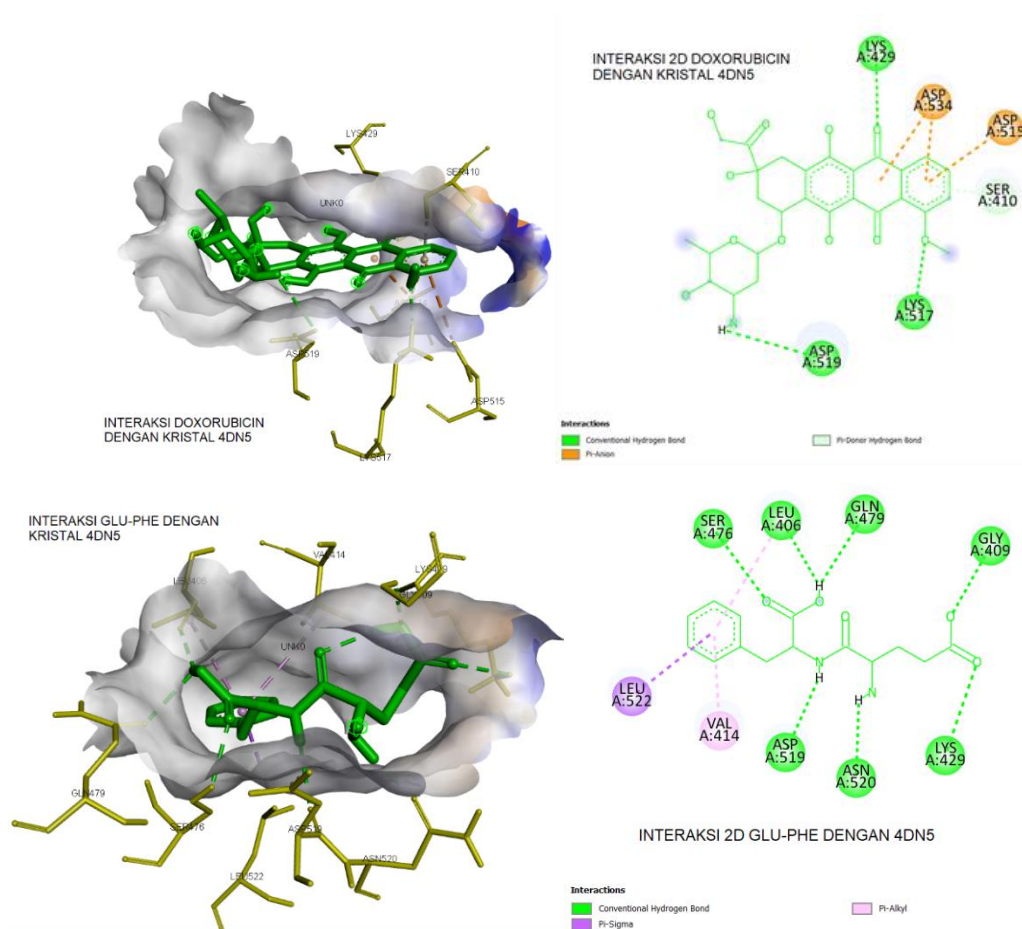
Docking senyawa-senyawa dengan Protein NF- κ B

Molecular docking terhadap protein NF- κ B dengan berbagai ligan senyawa bawang putih, dipercaya akan berkontribusi dalam proliferasi dan metastasis kanker payudara [21]. Ketika kita melihat pada tabel 2. Maka beberapa senyawa mengikat terhadap reseptor. Senyawa-senyawa yang berikatan dengan reseptor akan memiliki variasi energi ikat D-G (Energi Gibbs) yang ditunjukkan pada skor docking [22]. Nilai afinitas pengikatan jika seakin negatif mengartikan aktivitas penghambatan jalur pensinyalan yang semakin signifikan [23]

Tabel 3. Data hasil docking ligan dengan protein NF- κ B

Ligan	Energi Gibbs (kcal/mol)	RSMD
Doksorubisin	-8,3	1.455
γ -glutamyl-phenylalanine (glu-phe)	-7,2	2.302
γ -glutamyl-s-allyl-mercapto cysteine	-6.0	1.586
Allicin	-4.1	1.904
Alliin	-4.6	1.847
Allylmercaptocysteine	-4.4	2.116
S-Methyl-L-cysteine sulfoxide	-3.9	1.908
Allyl methyl sulfide	-2.9	0.987
(Z)-Ajoene	-4.5	2.274

Docking senyawa dilakukan pada situs aktif protein NF- κ B yang diperoleh dari pubchem. Hasil docking akan menghasilkan data berupa energi ikatan dan visualisasi interaksi pada sejumlah konformasi yang diinginkan. Semakin negatif nilai energi ikatan menunjukkan stabilitas dan kekuatan yang lebih tinggi, serta pembentukan afinitas yang lebih kuat [24].



Gambar 1. Profil interaksi ikatan senyawa metabolit sekunder bawang putih terhadap protein NF- κ B

Doksorubisin meraih nilai tertinggi karena merupakan obat kemoterapi yang umumnya digunakan untuk berbagai jenis kanker, termasuk leukemia akut, kanker payudara, kanker tulang, dan ovarium [13], dan digunakan sebagai pembanding penghambat reseptor. Nilai tertinggi selanjutnya adalah untuk γ -glutamyl-phenylalanine (γ -glu-phe). γ -glutamyl-phenylalanine merupakan konstituen terbesar kedua dalam bawang putih setelah γ -glutamyl-1-propyl-cysteine [16]. Nilai γ -glu-phe memiliki energi ikatan sebesar, 7,2 kkal/mol, yang membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino serta ikatan-ikatan hidrofobik ataupun nilai energi dari senyawa γ -glu-phe lebih positif daripada energi dari native ligan pada proses validasi, γ -glu-phe masih tetap dapat bereaksi dengan sisi aktif protein tersebut.

Tabel 4. Ikatan-ikatan yang terbentuk

Jenis Ikatan	Letak Ikatan pada makromolekul	
	Doksorubisin	γ -glu-phe
Pi	Asp534, asp515, Ser410	Leu522, Leu406, Val414
Ikatan hidrogen	Lys429, Lys517, Asp519	Gly409, Lys429, Ser476, Asp519, Asn520, Leu406, Gln479

Hasil dari *Computed Atlas of Surface Topography of proteins* menunjukkan bahwa pada sisi aktif makromolekul kristal 4DN5 terdapat beberapa asam amino residu, seperti leusin, arginin, valin, sistein, asparagin, dan arginin dengan variasi kode yang berbeda. Berbagai jenis ikatan terbentuk di sana, termasuk ikatan hydrogen, ikatan pi-alkil, dan ikatan pi-sigma. Dari tabel Penelitian dapat dilihat bahwa terdapat dua ikatan yang muncul, yaitu hydrogen dan ikatan pi. sebelumnya juga menunjukkan bahwa bawang putih juga memiliki sifat untuk antikanker [14], [16] Allium Sp. dapat memodulasi liposakarida yang terinduksi dari sitokin pada darah. Kadar sitokin yang terpengaruh oleh Allium Sp akan mempengaruhi aktivitas NF-kB pada sel manusia. Sehingga beberapa senyawa aktif dalam Allium Sp. Berpotensi dikembangkan sebagai agen kemoterapi alami dengan mempengaruhi proliferasi sel melalui interaksi dengan NF-Kb.

Senyawa metabolit sekunder yang berasal dari bawang putih memiliki kemampuan dalam terapi antikanker secara kimiawi yang sudah dilaksanakan 3500 tahun lalu di peradaban mesir. Hasil dari pengolahan dan penuaan bawang putih akan menyebabkan senyawa organo sulfur non toksik, seperti allicin, diallyl sulfide, diallyl disulfide, diallyl trisulfide, alliin, S-allylcysteine, and S-allylmercaptocysteine yang memiliki pengaruh dalam berbagai *stage* dalam karsinogenesis [25]. Penelitian Tsubura menunjukkan bahwa diallyl sulfide memiliki kemampuan yang paling baik dalam menghambat kanker pada tikus yang diinduksi kanker secara kimiawi (senyawa 7,12-dimethylbenz[α]anthracene (DMBA)), penelitian ini pula menunjukkan bahwa fraksi minyak lebih baik menghambat kanker [26].

4. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian, didapatkan bahwa beberapa senyawa dalam bawang putih dapat dikembangkan sebagai kemoterapi alami terhadap kanker payudara. Seluruh ligan yang diteliti memiliki aktifitas sebagai antikanker. γ -glutamyl-phenylalanine memiliki aktifitas antikanker tertinggi yang paling mendekati dengan doksorubisin. Disarankan untuk dilanjutkan dengan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan in vitro dan in vivo untuk memvalidasi hasil yang diperoleh dari penelitian ini.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Universitas Muhammadiyah Pekajangan Pekalongan yang telah memberikan hibah dana penelitian internal tahun 2024.

6. DAFTAR PUSTAKA

[1] J. A. Malik *et al.*, “Drugs repurposed: An advanced step towards the treatment of breast cancer and associated challenges,” *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 145, p. 112375, 2022, doi: 10.1016/j.biopha.2021.112375.

- [2] WHO, "Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018," Lyon, 2003.
- [3] Ministry of Health, "Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara (Breast Cancer Treatment Guideline)," *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, vol. 4, no. 4, pp. 1–50, 2019, [Online]. Available: <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKPayudara.pdf>
- [4] anonim, "Penyakit Kanker di Indonesia Berada Pada Urutan 8 di Asia Tenggara dan Urutan 23 di Asia," Direktorat Jendral Pencegahan dan Pengendalian Penyakit.
- [5] G. P. Gupta and J. Massagué, "Cancer Metastasis: Building a Framework," *Cell*, vol. 127, no. 4, pp. 679–695, 2006, doi: 10.1016/j.cell.2006.11.001.
- [6] N. Amalina, I. P. Nurhayati, and E. Meiyanto, "Doxorubicin Induces Lamellipodia Formation and Cell Migration," *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention*, vol. 8, no. 2, p. 61, 2017, doi: 10.14499/indonesianjancanchemoprev8iss2pp61-67.
- [7] C. Galeone *et al.*, "Onion and garlic use and human cancer," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 84, no. 5, pp. 1027–1032, 2006, doi: 10.1093/ajcn/84.5.1027.
- [8] O. B. Jung *et al.*, "Inhibition of cell growth and induction of apoptosis via inactivation of NF- κ B by a sulfur compound isolated from garlic in human colon cancer cells," *J Pharmacol Sci*, vol. 104, no. 4, pp. 374–383, 2007, doi: 10.1254/jphs.FP0070789.
- [9] A. A. Ratnasari, H. Winarto, S. Purbadi, S. M. Sekarutami, and B. Sutrisna, "Hubungan Ekspresi NF κ B dengan Respons Radiasi Kanker Serviks Stadium Lokal Lanjut," *eJournal Kedokteran Indonesia*, vol. 4, no. 1, 2016, doi: 10.23886/ejki.4.5906.31-6.
- [10] Z.-Q. Liang *et al.*, "Nuclear factor- κ B-dependent cyclin D1 induction and DNA replication associated with N-methyl-D-aspartate receptor-mediated apoptosis in rat striatum," *J Neurosci Res*, vol. 85, no. 6, pp. 1295–1309, May 2007, doi: <https://doi.org/10.1002/jnr.21248>.
- [11] F. D. Prieto-Martínez, M. Arciniega, and J. L. Medina-Franco, "Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos," *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, vol. 21, May 2018, doi: 10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143.
- [12] E. Fröhlich and S. Salar-Behzadi, "Toxicological assessment of inhaled nanoparticles: Role of in vivo, ex vivo, in vitro, and in Silico Studies," *Int J Mol Sci*, vol. 15, no. 3, pp. 4795–4822, Mar. 2014, doi: 10.3390/ijms15034795.
- [13] A. N. O. Sebayang, "Efek Kardiotoksik Obat Kemoterapi Doxorubicin," *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, vol. 7, no. 1, pp. 1–5, 2021, doi: 10.53366/jimki.v7i1.387.
- [14] G. E. S. Batiha *et al.*, "Chemical constituents and pharmacological activities of garlic (*Allium sativum* L.): A review," *Nutrients*, vol. 12, no. 3, pp. 1–21, 2020, doi: 10.3390/nu12030872.
- [15] A. E. Al-Snafi, "Pharmacological effects of *Allium* species grown in Iraq. An overview," *International Journal of Pharmaceuticals and Health care Research*, vol. 1, no. 4, pp. 132–155, 2013.
- [16] H. P. Keiss *et al.*, "Garlic (*Allium sativum* L.) modulates cytokine expression in lipopolysaccharide-activated human blood thereby inhibiting NF- κ B activity," *Journal of Nutrition*, vol. 133, no. 7, pp. 2171–2175, 2003, doi: 10.1093/jn/133.7.2171.
- [17] D. H. Tjahjono and N. Hamzah, "Studi Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas, Fitur Farmakofor, dan Docking Molekuler Senyawa Turunan Pirazolo-[3,4-d]-pirimidin sebagai Inhibitor Mer Tirosin Kinase," *Acta Pharmaceutica Indonesia*, vol. 38, no. 1, pp. 1–10, 2013.
- [18] T. Lestari, "Studi Interaksi Senyawa Turunan 1,3-Dibenzoilthiourea sebagai Ribonukleotida Reduktase Inhibitor," *Jurnal Farmasi Indonesia*, vol. 7, no. 3, pp. 163–169, 2015.
- [19] A. N. Jain and A. Nicholls, "Recommendations for evaluation of computational methods," *J Comput Aided Mol Des*, vol. 22, no. 3–4, pp. 133–139, 2008, doi: 10.1007/s10822-008-9196-5.
- [20] D. D. Agistia, H. Purnomo, M. Tegar, and A. E. Nugroho, "Interaksi Senyawa Aktif Dari *Aegle marmelos* Correa Sebagai Anti Inflamasi Dengan Reseptor COX-1 Dan COX-2," *Traditional Medicine*, vol. 18, no. 2, pp. 80–87, 2013.
- [21] T. Kawai and S. Akira, "Signaling to NF- κ B by Toll-like receptors," *Trends Mol Med*, vol. 13, no. 11, pp. 460–469, 2007, doi: 10.1016/j.molmed.2007.09.002.

- [22] N. D. Amalina, M. Suzery, and B. Cahyono, "Mengungkap Potensi Metabolit Sekunder Tanaman Herbal Indonesia untuk Menghentikan Metastasis Kanker Payudara: Pendekatan in-silico," *Indonesian Journal of Chemical Science*, vol. 9, no. 3, 2020, [Online]. Available: <https://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs/article/view/41146>
- [23] R. Y. Utomo, M. Ikawati, and E. Meiyanto, "Revealing the Potency of Citrus and Galangal Constituents to Halt SARS-CoV-2 Infection," *MDPI*, vol. 2, no. March, pp. 1–8, 2020, doi: 10.20944/preprints202003.0214.v1.
- [24] N. P. L. Laksmiani, N. L. P. Vidya Paramita, and I. M. A. G. Wirasuta, "In vitro and in silico antioxidant activity of purified fractions from purple sweet potato ethanolic extract," *Int J Pharm Pharm Sci*, vol. 8, no. 8, pp. 177–181, 2016.
- [25] D. De Greef *et al.*, "Anticancer potential of garlic and its bioactive constituents: A systematic and comprehensive review," *Semin Cancer Biol*, vol. 73, pp. 219–264, Aug. 2021, doi: 10.1016/j.semcancer.2020.11.020.
- [26] A. Tsubura, Y.-C. Lai, M. Kuwata, N. Uehara, and K. Yoshizawa, "Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry," *Anticancer Agents Med Chem*, vol. 11, no. 3, pp. 249–253, 2011.