

Identifikasi Metabolit Bioaktif pada Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) menggunakan Komputasi Dinamika Molekuler untuk Penargetan HER-2 Kanker Payudara

Dwi Syah Fitra Ramadhan^{1*}, Ni Luh Astri Indraswari², Supartina Hakim³, Rusli Rusli¹, Nurisyah Nurisyah¹, Asyhari Asikin¹, Taufik Muhammad Fakhri⁴, M Askar⁵

¹Jurusan Farmasi, Poltekkes Kemenkes Makassar, Jalan Baji Gau, Kota Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia, 90222

²Jurusan Kesehatan Lingkungan, Poltekkes Kemenkes Makassar, Jl. Emmy Saelan III, Kota Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia, 90222

³Jurusan Fisioterapi, Poltekkes Kemenkes Makassar, Jl. Pacerakkang No.82, Kota Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia, 90241

⁴Program Studi Farmasi, Universitas Islam Bandung, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

⁵Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Makassar, Jl. Emmy Saelan III, Kota Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia, 90222

Sitasi: Ramadhan, D. S. F., Indraswari, N. L. A., Hakim, S., Rusli, R., Nurisyah, N., Asikin, A., Fakhri, T. M., & Askar, M. (2024). Identifikasi Metabolit Bioaktif pada Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.) menggunakan Komputasi Dinamika Molekuler untuk Penargetan HER-2 Kanker Payudara. *Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia*, 10(1), 268-279.
<https://doi.org/10.35311/jmpi.v10i1.520>

Submitted: 28 Mei 2024

Accepted: 12 Juni 2024

Published: 30 Juni 2024

*Penulis Korespondensi:
Dwi Syahfitra Ramadhan
Email:
dwisyahfitra@poltekkes-mks.ac.id



Jurnal Mandala Pharmacon Indonesia is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

ABSTRAK

Reseptor HER-2 (*Human EGF Receptor-2*) adalah reseptor yang diketahui berkorelasi kuat dengan karsinogenesis dan prognosis yang lebih buruk pada pasien kanker payudara. Salah satu tanaman asli Indonesia yang telah dilaporkan dapat menghambat pertumbuhan kanker payudara adalah asam jawa (*Tamarindus indica* L.) yang diketahui mengandung berbagai metabolit aktif. Namun, hingga saat ini, aktivitas molekuler dari masing-masing metabolit tersebut belum diketahui, dan salah satu metode simulasi yang sangat akurat yang biasa digunakan adalah simulasi dinamika molekul. Penelitian ini bertujuan untuk memahami kestabilan pengikatan metabolit aktif pada asam jawa secara komputasi menggunakan dinamika molekuler. Simulasi dimulai dengan persiapan struktur 3D ligan dan reseptor. Ligan metabolit aktif dari pohon asam jawa diperoleh dari database senyawa alam KnapSack, dan struktur 3D reseptor HER-2 diperoleh dari situs PDB dengan kode 3PP0 dan resolusi 2.25 Å. Selanjutnya, penambatan molekuler dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak Autodock4. Komputer berkinerja tinggi digunakan untuk simulasi dinamika molekuler dengan perangkat lunak Gromacs 2016 selama 100 nanodetik (ns). Setelah itu, analisis afinitas molekuler dilakukan, termasuk RMSD (*Root Mean Square Deviation*) dan RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*). Hasil analisis menunjukkan bahwa dari 6 senyawa yang ditemukan pada tanaman asam jawa, senyawa orientin menunjukkan aktivitas Penambatan molekuler yang paling baik dengan nilai -8,41 Kkal/mol. Meskipun masih lebih tinggi dari ligan alami, akan tetapi nilainya mendekati nilai ligan alami dengan perbedaan 1,8 Kkal/mol, yaitu -10,21 Kkal/mol. Lebih lanjut, orientin menunjukkan stabilitas yang sangat mirip dengan ligan alami, seperti yang diamati dari analisis RMSD dan RMSF. Kesimpulannya, senyawa orientin yang ditemukan dalam asam jawa memiliki potensi untuk menjadi senyawa utama untuk menghambat HER-2 pada kanker payudara.

Kata Kunci: *T. indica*, Dinamika Molekuler, HER-2

ABSTRACT

The HER-2 (*Human EGF Receptor-2*) receptor is a receptor known to be strongly correlated with carcinogenesis and a worse prognosis in breast cancer patients. One of the native Indonesian plants that has been reported to inhibit breast cancer growth is tamarind (*Tamarindus indica* L.) which is known to contain various active metabolites. However, until now, the molecular activity of each of these metabolites has not been known, and one of the highly accurate simulation methods commonly used is molecular dynamics simulation. This study aims to understand the binding stability of active metabolites in tamarind computationally using molecular dynamics. The simulation begins with the preparation of 3D structures of ligands and receptors. The ligand of active metabolite from tamarind tree was obtained from KnapSack natural compound database, and the 3D structure of HER-2 receptor was obtained from PDB site with code 3PP0 and resolution of 2.25 Å. Furthermore, molecular tethering was performed using Autodock4 software. A high-performance computer was used for molecular dynamics simulation with Gromacs 2016 software for 100 nanoseconds (ns). Afterwards, molecular affinity analysis was performed, including RMSD (*Root Mean Square Deviation*) and RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*). The analysis results showed that of the 6 compounds found in tamarind plants, the orientin compound showed the most favorable molecular Tethering activity with a value of -8.41 Kcal/mol. Although still higher than the natural ligand, the value is close to the value of the natural ligand with a difference of 1.8 Kcal/mol, which is -10.21 Kcal/mol. Furthermore, orientin showed very similar stability to the native ligand, as observed from the RMSD and RMSF analysis. In conclusion, the compound orientin found in tamarind has the potential to be a lead compound for inhibiting HER-2 in breast cancer.

Keywords: *T. indica*, Molecular Dynamics, HER-2

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah salah satu kanker yang paling banyak diderita dan merupakan penyebab utama kematian di kalangan wanita. Menurut data dari Badan Internasional untuk Penelitian Kanker dalam GLOBOCAN (Statistik Kanker Global) 2018, terdapat sekitar 2,1 juta kasus baru kanker payudara yang dilaporkan di seluruh dunia, yang merupakan 11,6% dari seluruh kasus kanker, dengan sekitar 626.679 kematian (6,6%). Tingkat kejadian terus meningkat, terutama pada wanita berusia antara 40-45 tahun. Diagnosis dini dan terapi yang tepat dan akurat merupakan pendekatan yang sangat penting dalam penanganan kanker payudara (Bray et al., 2018).

HER-2 (Human EGF Receptor-2) adalah protein transmembran yang dikodekan oleh c-ERBB- (Her/neu) yang terletak pada kromosom 17. Ekspresi berlebih HER-2 secara konsisten berkorelasi dengan tingkat yang lebih tinggi dan bentuk karsinoma duktal yang luas. Ekspresi berlebih HER-2 ditemukan pada 5-30% kanker payudara manusia. HER-2 menunjukkan beberapa karakteristik yang menjadikannya target ideal untuk terapi kanker payudara karena tingkat ekspresinya berkorelasi kuat dengan karsinogenesis dan prognosis yang buruk (Madera et al., 2022).

Asam Jawa (*Tamarindus indica* L.), yang termasuk dalam keluarga Leguminosae (Fabaceae) dan umumnya dikenal sebagai pohon asam, adalah sejenis pohon buah yang digunakan dalam pengobatan tradisional. Pohon asam jawa banyak ditemukan di India, Afrika, Pakistan, Bangladesh, Nigeria, dan sebagian besar negara tropis. Tanaman asam jawa mengandung senyawa seperti Epicatechin (antioksidan, antiulkus, antikanker), Luteolin (antioksidan, antikanker), Procyanidin B2, dimer, trimer (antiulkus, antikanker), Procyanidin B2, tetramer, heksamer, pentamer (antikanker), 2-hidroksi-3',4'-dihidroksiasetofenon (antispasmodik, antikanker), Metil 3,4-dihidroksibenzoat (antispasmodik, antikanker) (Amir et al., 2019).

Pada penelitian sebelumnya, ditunjukkan bahwa ekstrak asam jawa

menunjukkan potensi sebagai agen antikanker payudara secara *in vitro* dengan menggunakan metode MTT (Durga et al., 2020). Penelitian lain melaporkan, pada aktivitas antikanker payudara *T. indica* L. menemukan bahwa cangkang buah *T. indica* L. dapat menghambat sel kanker payudara (MCF-7) dan menjelaskan mekanisme kematian sel (Gomathi et al., 2020). Namun, senyawa metabolit spesifik dari asam jawa yang bertanggung jawab atas aktivitas antikanker kanker payudara dan mekanisme pengikatan molekulernya masih belum diketahui.

Dinamika molekuler dikenal sebagai salah satu metode pengujian berbasis virtual yang banyak digunakan untuk pengujian aktivitas yang cepat dan akurat, yang dikenal sebagai simulasi dinamika molekuler (Fakih et al., 2022; Hikmawati et al., 2022). Dinamika molekuler adalah teknik simulasi komputer dimana evolusi waktu dari sekumpulan partikel yang berinteraksi diikuti dengan mengintegrasikan persamaan geraknya. Teknik ini telah diterapkan pada sistem yang terdiri dari beberapa ratus hingga jutaan partikel dan telah memberikan banyak wawasan tentang perilaku sistem banyak partikel klasik yang saling berinteraksi. Gerak fisik atom dan molekul diselidiki dengan menyelesaikan persamaan gerak Newton menggunakan deskripsi untuk interaksi antar atom. Kesetimbangan dan sifat transpor diperoleh dengan menggunakan pendekatan teoretis yang dikembangkan dalam mekanika statistik (Lolok et al., 2022).

Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui mekanisme pengikatan senyawa metabolit yang terkandung dalam tanaman asam jawa pada lingkungan virtual-digital menggunakan metode dinamika molekuler dan mengidentifikasi metabolit yang memiliki aktivitas terhadap reseptor HER-2 sebagai agen antikanker payudara.

BAHAN DAN METODE

Persiapan Ligan

Struktur 3D senyawa aktif diperoleh dari basis data Knapsack

(http://knapsack3d.sakura.ne.jp/all.php?select=Organism&search_key=lannea+coromandelica) (Afendi dkk., 2012; Nakamura dkk., 2013), 6 senyawa aktif *T. indica* diperoleh dari situs ini, dimana setiap senyawa diminimalkan energinya dengan menggunakan muatan parsial medan gaya MMFF94, dan torsi disetel secara default pada program perangkat AutoDock 1.5.6. Optimasi geometri dilakukan dengan menggunakan MMFF94 (Giannozzi *et al.*, 2009).

Persiapan Reseptor

Struktur kristalografi reseptor HER-2 diunduh dari Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/>). Reseptor yang digunakan adalah ID 3PP0. Struktur reseptor dipilih berdasarkan resolusi kristalografi yang baik, yaitu 2,25 Å. Setelah itu, molekul kecil pada protein dihilangkan, kemudian ditambahkan hidrogen polar dan muatan Kollman diaplikasikan pada masing-masing reseptor (Ramadhan *et al.*, 2021).

Simulasi Dinamika Molekuler

Ikatan ligan-reseptor dengan aktivitas promosi tertinggi dipilih untuk simulasi dinamika molekuler, dan ini dibandingkan dengan ligan alami. Simulasi dinamika molekuler (MD) dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak Gromacs 2016.3 dengan medan gaya AMBER99SB-ILDN (Vermaas *et al.*, 2016). Parameter topologi dan ligan dibuat dengan menggunakan ACPYPE (Sousa Da Silva & Vranken, 2012).

Gaya elektrostatik pada jarak tertentu ditentukan dengan metode Particle Mesh Ewald (Essmann *et al.*, 1995). Untuk menjaga netralitas sistem, ion Na⁺ dan Cl⁻ ditambahkan untuk netralisasi. Solvasi dilakukan dengan menggunakan model kubus air TIP3P (Mark & Nilsson, 2001). Tahap persiapan simulasi pada awalnya melibatkan langkah-langkah seperti minimalisasi, pemanasan hingga 310°C, penyeimbangan suhu dan tekanan, diikuti dengan proses simulasi utama. Selanjutnya, simulasi MD dilakukan selama 100 nanodetik (ns) dengan rentang waktu 2 femtodetik (fs). Terakhir, analisis pasca simulasi MD dilakukan

(Ren *et al.*, 2020).

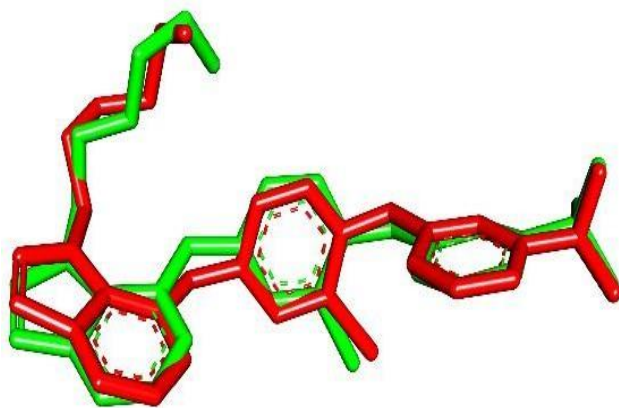
Metode Energi Bebas Pengikatan MM-PBSA

Perhitungan MM-PBSA dilakukan melalui penggunaan perangkat lunak Gromacs bersama dengan paket g_mmpbsa. Energi bebas pengikatan yang dihitung (ΔG_{bind}) mewakili perbedaan antara energi bebas kompleks gabungan dan reseptor yang tidak terikat (ΔG_{rec}) dan ligan bebas (ΔG_{lig}) (Kumari *et al.*, 2014). Selain itu, penentuan energi bebas pengikatan untuk kompleks protein-ligan didasarkan pada hasil simulasi MD untuk kompleks tersebut, dengan mempertimbangkan total 1000 cuplikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Simulasi Docking Molekuler

Metode docking divalidasi menggunakan perangkat lunak Discovery Studio 2017, dan parameter Root Mean Square Deviation (RMSD) diukur secara kuantitatif menggunakan perangkat lunak Pymol (Bell & Zhang, 2019; Khaerunnisa *et al.*, 2020). Validasi metode docking bertujuan untuk memilih metode yang sesuai untuk tahap selanjutnya, yaitu simulasi docking dan simulasi dinamika molekuler senyawa metabolit pada tanaman asam jawa. Untuk memenuhi kriteria validasi, nilai RMSD harus kurang dari 2 Å yang menunjukkan konsistensi antara metode docking yang digunakan dengan posisi ligan alami (Ramadhan *et al.*, 2021). Selama proses validasi, dilakukan 100 kali pencarian konformasi dengan ukuran kotak grid yang mencakup seluruh area senyawa uji untuk mendapatkan hasil yang dapat diandalkan. Pada Gambar 1, hasil validasi metode docking menunjukkan nilai RMSD sebesar 1,027 Å. Nilai ini menunjukkan bahwa posisi ligan hasil docking mendekati posisi ligan alaminya (Huey, Morris dan Forli, 2012). Oleh karena itu, metode validasi docking ini dapat digunakan untuk melakukan simulasi docking dan simulasi dinamika molekuler senyawa pada tanaman asam jawa terhadap reseptor HER-2 pada kanker payudara.



Gambar 1. Hasil tumpang tindih konformasi ligan alami sebelum docking (merah) dan setelah dilakukan simulasi docking (hijau) menggunakan perangkat lunak Autodock4, dengan nilai RMSD yang diperoleh sebesar 1,027 Å

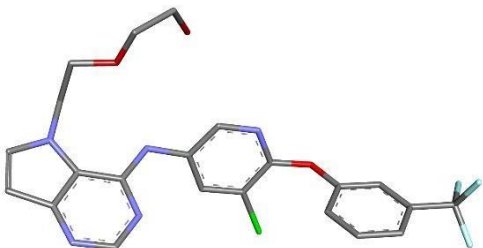
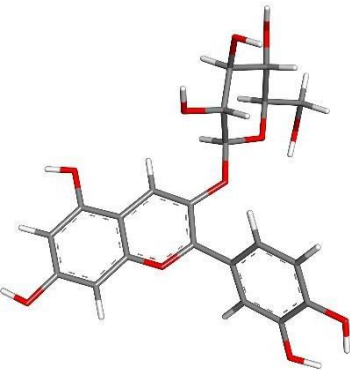
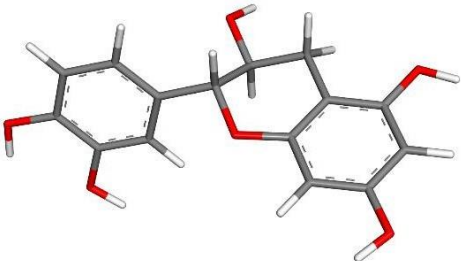
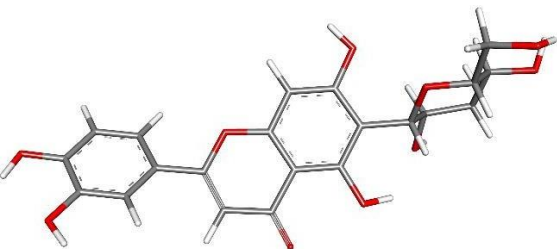
Setelah proses validasi, ligan kemudian ditambatkan ke situs aktif reseptor menggunakan metode yang mirip dengan pendekatan validasi, dan konformasi masing-masing ligan dinilai. Energi pengikatan yang diperoleh telah disajikan pada Tabel 1. Interaksi yang stabil antara ligan dan reseptor cenderung memiliki nilai energi yang lebih rendah. Tabel 1 menunjukkan bahwa afinitas terbaik di antara semua metabolit adalah senyawa orientin, karena memiliki nilai energi bebas ikat terendah yaitu -8,41 Kkal/mol dibandingkan dengan metabolit lainnya. Energi ikatan ini mendekati energi ikatan ligan alami, yang merupakan inhibitor HER-2 yang diketahui memiliki energi ikat -10,21 Kkal/mol. Afinitas metabolit hanya berbeda sekitar -1,8 Kkal / mol dari ligan alami. Nilai yang lebih kecil dalam konteks ini menyiratkan bahwa senyawa tersebut memiliki konstanta penghambatan yang lebih rendah, dan semakin kecil konstanta penghambatan, semakin efektif aktivitas penghambatannya.

Evaluasi Interaksi Asam Amino

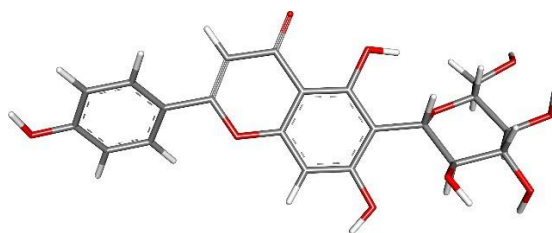
Evaluasi interaksi asam amino antara ligan alami dengan metabolit yang terdapat pada tanaman asam jawa (*Tamarindus indica*) terhadap reseptor HER-2 kemudian dilakukan seperti yang terlihat pada Tabel 2 dan Gambar 2. Fokus utama dari evaluasi ini adalah untuk membandingkan interaksi ikatan hidrogen yang terbentuk antara ligan alami dan metabolit dengan asam amino yang relevan dalam sistem biologis.

Seluruh senyawa metabolit yang dianalisis menunjukkan pola interaksi yang serupa dalam pembentukan ikatan hidrogen dibandingkan dengan ligan alami. Hal ini menunjukkan bahwa ligan-ligan tersebut memiliki kesamaan dalam cara mereka berinteraksi dengan asam amino pada tingkat molekuler. Namun, di antara berbagai senyawa yang diteliti, senyawa orientin menunjukkan pola interaksi paling serupa dengan ligan alami. Dapat terlihat bahwa senyawa orientin dengan ligan alami hanya berbeda 1 residu asam amino yaitu interaksi dengan asam amino GLY A:727 (ditandai dengan warna merah pada Tabel 2). Sedangkan sisanya, menunjukkan interaksi yang keseluruhannya serupa dengan ligan alami (ditandai dengan tulisan cetak tebal pada Tabel 2). Hasil ini menunjukkan bahwa semua metabolit mampu membentuk ikatan hidrogen dan interaksi dengan asam amino pada tingkat yang hampir serupa. Namun, senyawa orientin menunjukkan keunggulan yang signifikan dengan ikatan hidrogen, hidrofobik dan van der Waals yang lebih spesifik dibandingkan dengan ligan alami sebagai senyawa referensi.

Tabel 1. Energi ikatan ligan alami dan metabolit dari tanaman asam jawa terhadap reseptor HER-2

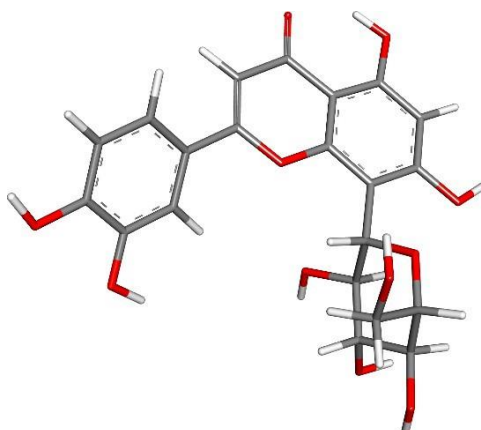
No.	Ligand	Struktur	Energi pengikatan (Kkal/mol)
1	Ligan alami		-10.21
2	Sianidin-3-O-Glukosida		-7.38
3	Epicatechin		-6.9
4	Isoorientin		-7.02

5 Isovitexin



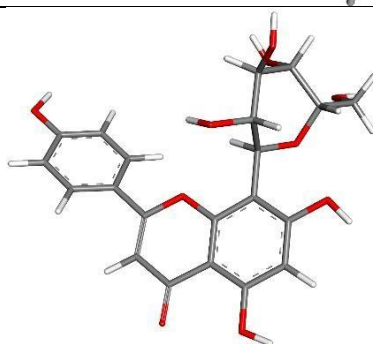
-6.72

6 Orientin



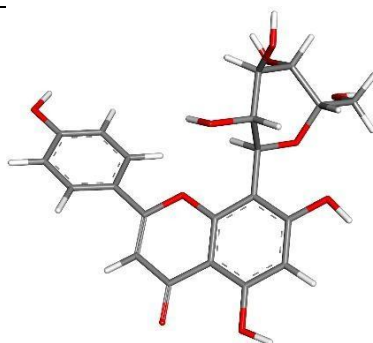
-8.41

7 Vitexin



-7.05

8 Vitexin



-7.05

Tabel 2. Interaksi residu asam amino ligan uji dengan protein Tirosin-Protein Kinase erbB-2

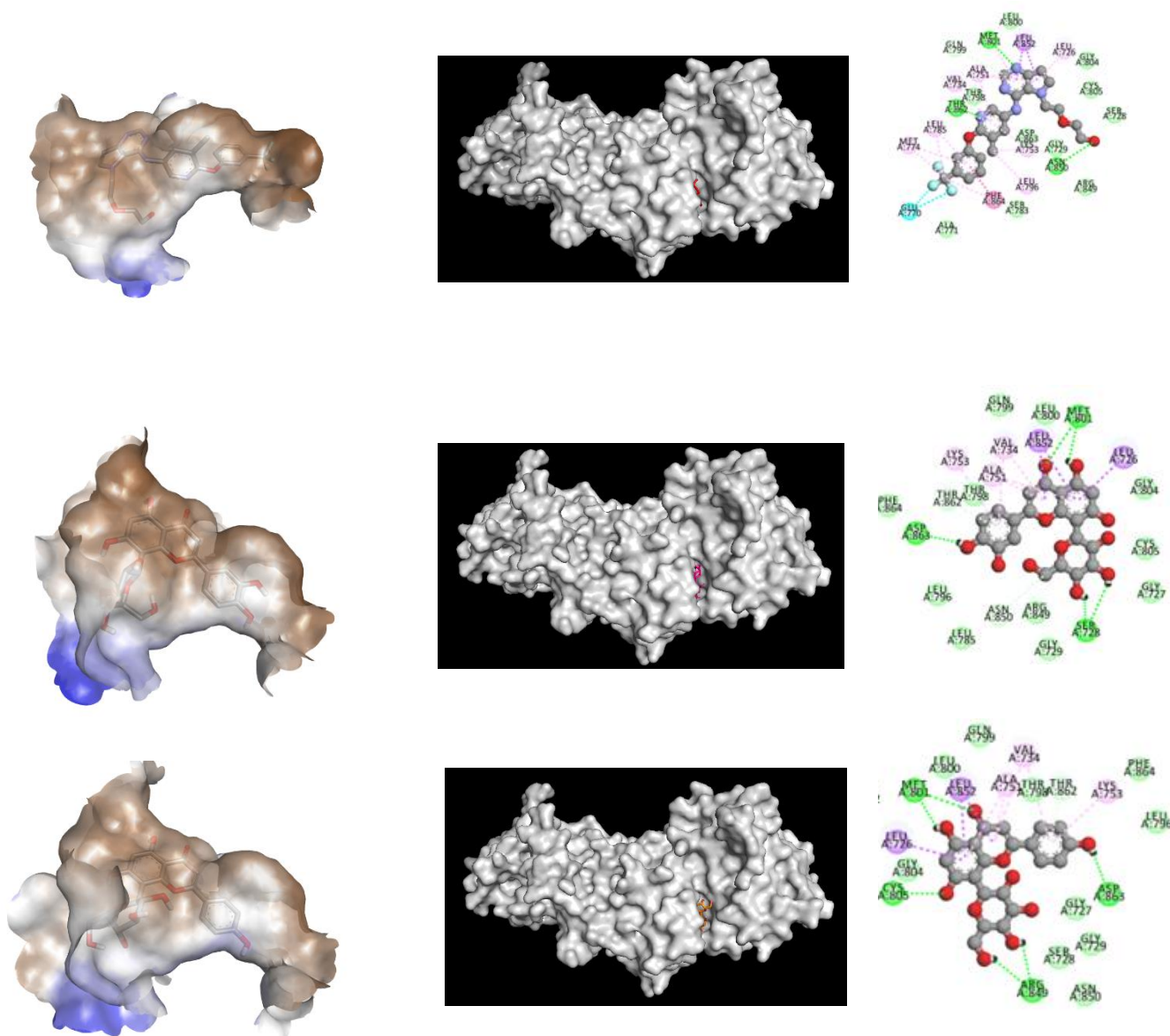
No.	Senyawa	Hidrogen	Interaksi residu Asam Amino lainnya (hidrofobik dan van der waals)
1	Ligan alami	MET A:801, THR A:862, ASN A:850	ALA A:771, GLU A:770, SER A:783, PHE A:864, LEU A:796, LYS A:753, ASP A:863, GLY A:729, ARG A:849, SER A:728, CYS A:805, GLY A:804, LEU A:726, LEU A:852, LEU A:800, GLN A:799, ALA A:751, VAL A:734, THR A:798, LEU A:785, MET A:774
2	<i>Orientin</i>	ASN A:850 MET A:801, THR A:862	PHE A:864, LEU A:796, LEU A:785, ARG A:849, GLY A:729, GLY A:727, CYS A:805, GLY A:804, LEU A:726, LEU A:800, GLN A:799, VAL A:734, LYS A:753, SER A:728, ALA A:751, THR A:798, ASP A:863
3	<i>Vitexin</i>	MET A:801, THR A:862, ASN A:850	PRO A:802, LEU A:800, LEU A:852, GLN A:799, VAL A:734, ALA A:751, THR A:798, LYS A:753, PHE A:864, LEU A:796, GLY A:727, GLY A:729, SER A:728, ARG A:849, GLY A:804, LEU A:726, ASP A:863, CYS A:805
4	<i>Isovitexin</i>	THR A:862, ILE A:767, MET A:801, ASN A:850	PHE A:864, LEU A:785, LEU A:796, VAL A:734, LYS A:753, ALA A:730, GLY A:729, ARG A:849, SER A:728, CYS A:805, GLY A:804, LEU A:726, LEU A:800, ASP A:863, ALA A:771, ALA A:751, LEU A:852, THR A:798, GLU A:770, SER A:783
5	<i>Isoorientin</i>	MET A:801 THR A:862	GLY A:804, LEU A:726, LEU A:800, LEU A:852, GLN A:799, ALA A:751, LYS A:753, THR A:798, VAL A:734, ARG A:784, MET A:774, LEU A:785, PHE A:864, ILE A:788, ALA A:771, ASP A:863, ILE A:767, LEU A:796, LEU A:755, GLY A:865, SER A:783, GLU A:770
6	<i>Epicatechin</i>	MET A:801, THR A:862	LEU A:800, GLN A:799, LEU A:852, VAL A:734, LEU A:796, LEU A:785, MET A:774, PHE A:864, ARG A:784, LYS A:753, ALA A:730, ASP A:863, GLY A:729, LEU A:726, ALA A:751, SER A:783

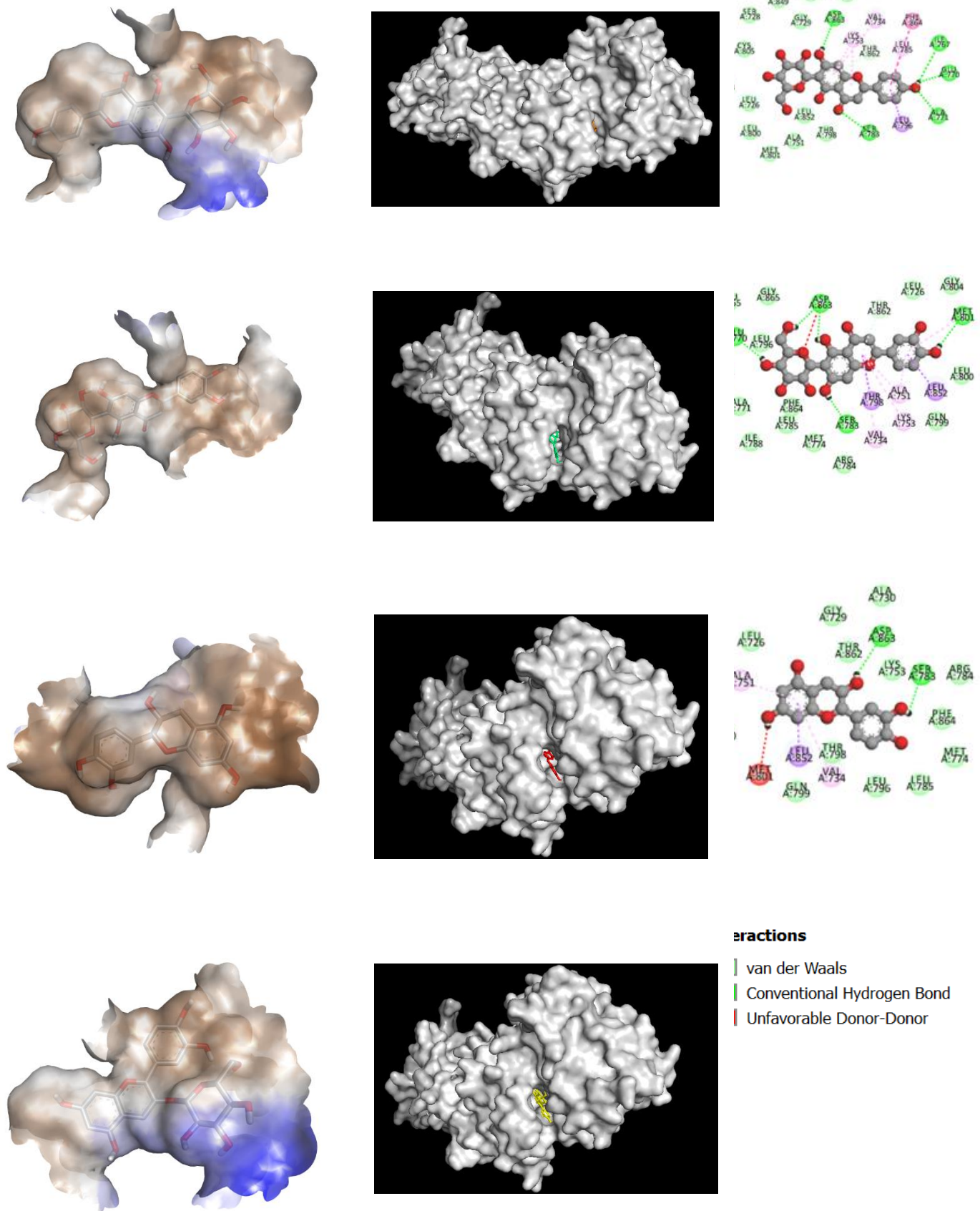
7 *Cyanidin-3-O-glucoside*

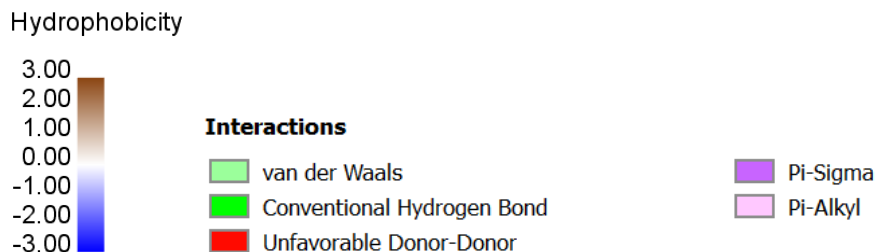
MET A:801 **THR A:862**,
ASN A:850

LEU A:796, **PHE A:864**, **LEU A:785**, **ARG A:784**, **SER A:783**, **THR A:798**, **VAL A:734**, **LYS A:753**, **ALA A:751**, **ASP A:863**, **LEU A:726**, **LEU A:852**, **LEU A:800**, **GLY A:804**, **GLY A:729**, **ALA A:730**, **CYS A:805**, **SER A:728**, **GLY A:865**, **ARG A:849**

Keterangan: Cetak tebal merupakan residu asam amino senyawa yang berinteraksidengan residu asam amino ligan alami.





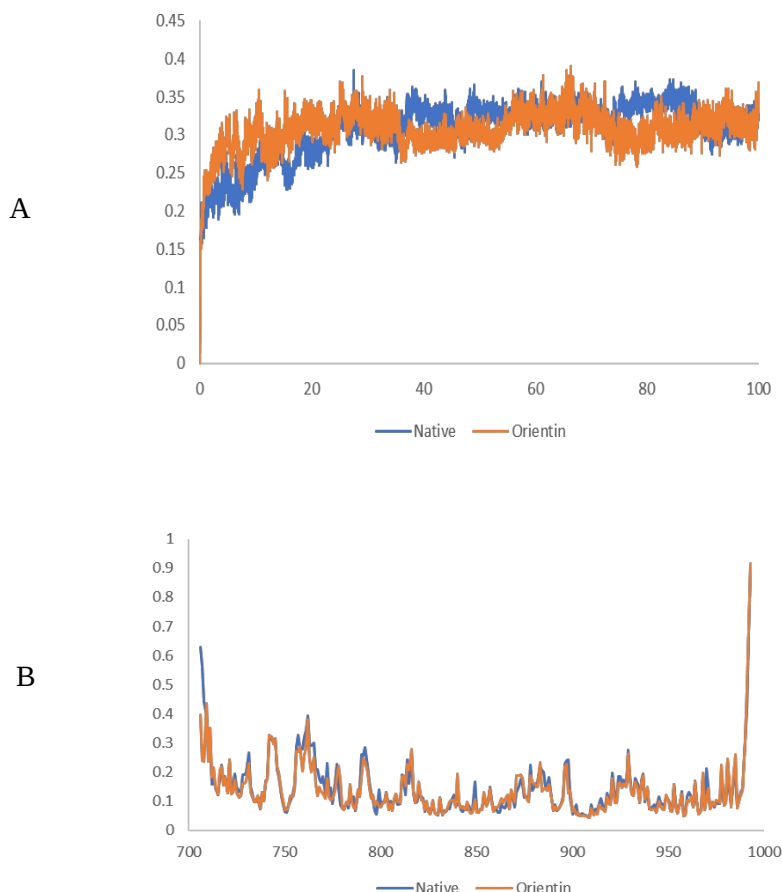


Gambar 2. Interaksi asam amino (a) *Native Ligand*, (b) Orientin, (c) Vitexin, (d) Isovitexin, (e) Isoorientin, (f) Epicatechin, (g) Cyanidin-3-O-glucoside pada reseptor HER-2

Simulasi Dinamika Molekuler Analisis RMSD dan RMSF Kompleks Ligan-Reseptor

Stabilitas kompleks ligan dianalisis dengan simulasi MD dan dibandingkan dengan pengikatan ligan alami sebagai referensi. Kompleks orientin-HER-2 dilanjutkan untuk analisis MD, karena kompleks ini merupakan senyawa dengan ikatan yang paling mendekati nilai ligan alami. Kestabilan sistem diukur melalui RMSD dan RMSF pada simulasi 100 ns (Gambar 3A dan 3B). Pada kompleks orientin-

HER-2, grafik menunjukkan fluktuasi yang cukup mirip dengan ligan alami. Namun, nilai fluktuasi rata-rata menunjukkan fluktuasi yang sama antara kedua ligan, yaitu 0,3074 Å pada kompleks ligan alami-HER-2 dan 0,3071 Å pada kompleks orientin-HER-2. Pada grafik RMSF, kedua ligan, ligan alami dan orientin, menunjukkan fluktuasi yang sangat mirip. Selain itu, fluktuasi tertinggi ditunjukkan oleh residu 706 dan 993, yang bertanggung jawab atas daerah loop.



Gambar 3. (A) Grafik RMSD dan (B) Grafik RMSF Kompleks Ligan

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini mengarah pada prediksi stabilitas ligan pada reseptor HER-2. Hasil docking molekuler menunjukkan bahwa kompleks orientin-HER-2 memberikan energi ikat yang lebih rendah daripada senyawa bioaktif lainnya dan menunjukkan kemiripan yang erat dengan kompleks ligan alami-reseptor HER-2. Menariknya, stabilitas dari simulasi dinamika molekuler, menunjukkan ligan orientin memiliki stabilitas yang sama dengan ligan alami. Penelitian ini menunjukkan bahwa metabolit *T. indica*, yaitu orientin, memberikan potensi sebagai senyawa utama untuk dikembangkan sebagai inhibitor HER-2.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Poltekkes Kemenkes Makassar dan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang telah memfasilitasi penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Afendi, F.M. dkk. (2012) 'Basis data keluarga KNApSAcK: basis data metabolit-spesies tanaman terintegrasi untuk penelitian tanaman multifaset', *Plant & cell physiology*, 53(2), hlm. e1. Tersedia di: <https://doi.org/10.1093/pcp/pcr165>.
- Amir, M. dkk. (2019) 'Buah Asam Jawa (*Tamarindus indica*): Standarisasi Farmakognostik, Deteksi Kontaminan, dan Aktivitas Antioksidan Secara *In vitro*', *Jurnal Farmasi & Ilmu Hayati*, 11(4), hlm. 355-363. Tersedia di: https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_46_19.
- Bell, E. W., & Zhang, Y. (2019). DockRMSD: An open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. *Journal of Cheminformatics*, 11(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13321-019-0362-7>
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Durga, P. dkk. (2020) 'Aktivitas Antikanker Ekstrak Daging Buah Asam Jawa (*Tamarindus indica*) dan Daun Cassia Auriculata Terhadap Sel Kanker Payudara', 20(2), pp. 7172-7274.
- Essmann, U. dkk. (1995) 'Metode Ewald mesh partikel halus', *Journal of Chemical Physics*, 103, hal. 8577-8593.
- Fakih, T. M., Jannati, F. A., Meilani, A., Ramadhan, D. S. F., & Darusman, F. (2022). Studi In Silico Aktivitas Analog Senyawa Zizyphine dari Bidara Arab (*Zizyphus spina-christi*) sebagai Antivirus SARS-CoV-2 terhadap Reseptor 3CLpro. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 18(1), 70. <https://doi.org/10.20961/alchemy.18.1.52188.70-79>
- Giannozzi, P. dkk. (2009) 'QUANTUM ESPRESSO: Sebuah proyek perangkat lunak modular dan sumber terbuka untuk simulasi kuantum material', *Journal of Physics Condensed Matter*, 21(39). Available at: <https://doi.org/10.1088/0953-8984/21/39/395502>.
- Gomathi, A. dkk. (2020) 'Aktivitas antikanker nanopartikel perak yang disintesis menggunakan ekstrak cangkang buah asam jawa (*Tamarindus indica*) pada garis sel kanker payudara manusia MCF-7', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55, hlm. 101376. Tersedia di: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:209728961>.
- Hikmawati, D. dkk. (2022) 'Skrining virtual yang dipandu farmakofor dan simulasi dinamis inhibitor Kallikrein-5: Penemuan molekul potensial untuk terapi rosacea', *Informatika dalam Kedokteran Tidak Terkunci*, 28, hlm. 100844. Tersedia di:
- Huey, R., Morris, GM dan Forli, S. (2012) 'Menggunakan AutoDock 4 dan AutoDock Vina dengan AutoDockTools: Sebuah Tutorial', *The Scripps Research Institute Molecular* [Preprint].
- Khaerunnisa, S., Kurniawan, H., Awaluddin, R., Suhartati, S., & Soetjipto, S. (2020). Potential Inhibitor of COVID-19 Main

- Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study Molecular Docking, ADME-Toxicity Prediction, and Evaluation of Curcumin Derivative Compound as Inhibitor Inflammation on Rheumatoid Arth. *Preprints*, March, 2020030226. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1>
- Kumari, R., Kumar, R., & Lynn, A. (2014). G_mmpbsa -A GROMACS tool for high-throughput MM-PBSA calculations. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 54(7), 1951–1962. <https://doi.org/10.1021/ci500020m>
- Lolok, N., Sumiwi, S. A., Muhtadi, A., Susilawati, Y., Hendriani, R., Ramadhan, D. S. F., Levita, J., & Sahidin, I. (2022). Molecular docking and molecular dynamics studies of bioactive compounds contained in noni fruit (*Morinda citrifolia* L.) against human pancreatic α -amylase. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(15), 7091–7098. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1894981>
- Madera, S., Izzo, F., Chervo, M. F., Dupont, A., Chiauzzi, V. A., Bruni, S., Petrillo, E., Merin, S. S., De Martino, M., Montero, D., Levit, C., Lebersztein, G., Anfuso, F., Roldán Deamicis, A., Mercogliano, M. F., Proietti, C. J., Schillaci, R., Elizalde, P. V., & Cordo Russo, R. I. (2022). Halting ErbB-2 isoforms retrograde transport to the nucleus as a new theragnostic approach for triple-negative breast cancer. *Cell Death and Disease*, 13(5). <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04855-0>
- Mark, P., & Nilsson, L. (2001). Structure and dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E water models at 298 K. *Journal of Physical Chemistry A*, 105(43), 9954–9960. <https://doi.org/10.1021/jp003020w>
- Nakamura, K. dkk. (2013) 'KNAPSAcK-3D: basis data struktur tiga dimensi dari metabolit tanaman', *Plant & cell physiology*, 54(2), hlm. e4. Tersedia di: <https://doi.org/10.1093/pcp/pcs186>.
- Ramadhan, D. S. F., Siharis, F., Abdurrahman, S., Isrul, M., & Fakhri, T. M. (2021). In silico analysis of marine natural product from sponge (*Clathria* Sp.) for their activity as inhibitor of SARS-CoV-2 Main Protease. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(22), 11526–11532. <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1959405>
- Ren, J., Yuan, X., Li, J., Lin, S., Yang, B., Chen, C., Zhao, J., Zheng, W., Liao, H., Yang, Z., & Qu, Z. (2020). Assessing the performance of the g_mmpbsa tools to simulate the inhibition of oseltamivir to influenza virus neuraminidase by molecular mechanics Poisson–Boltzmann surface area methods. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 67(1), 46–53. <https://doi.org/10.1002/jccs.201900148>
- Sousa Da Silva, A. W., & Vranken, W. F. (2012). ACPYPE - AnteChamber PYthon Parser interfacE. *BMC Research Notes*, 5, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-5-367>.
- Vermaas, J. V. dkk. (2016) 'TopoGromacs: Konversi Topologi Otomatis dari CHARMM ke GROMACS dalam VMD', *Jurnal Informasi dan Pemodelan Kimia* [Preprint].