

Studi *In Silico* dan Prediksi Farmakokinetik Senyawa Dibenzalaseton pada Reseptor ERK-1 sebagai Kandidat Antiinflamasi pada Aterosklerosis

AULIA ABBYU¹, RIJAL BAIHAKI KUSUMA¹, ANINDYA KHAJARUNNISA¹, ANNAS TASYA SARIFAH MAULIA¹, JOHAN CLAY TOMASO¹, DAN ATHIKA DARUMAS PUTRI^{1*}

¹)Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi, Jl. Letnan Jendral Sarwo Edie Wibowo Km. 1, Plamongan Sari, Pedurungan-Kota Semarang 50192

*alamat email korespondensi: athikadarumasputri@stifar.ac.id

Informasi Artikel

Abstrak/Abstract

Kata Kunci:
Aterosklerosis;
antiinflamasi;
dibenzalaseton;
molecular docking;
ADME.

Aterosklerosis adalah masalah kesehatan global utama yang menjadi penyumbang penyebab terbesar dari penyakit kardiovaskular yang disebabkan oleh peradangan kronis pada dinding arteri. Dibenzalaseton (DBA) merupakan senyawa analog kurkumin yang mempunyai aktivitas potensial terhadap inflamasi kronis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi DBA sebagai penghambat inflamasi aterosklerosis pada reseptor ERK-1 dan mengetahui profil farmakokinetik dari senyawa DBA. Senyawa DBA didapatkan melalui PubChem dan dilakukan proses penambatan senyawa DBA pada struktur ERK-1 manusia (PDB ID: 4QTB) dengan menggunakan 3 *tools docking* yang berbeda yaitu *Autodock*, *DockThor*, dan *Autodock Vina*. Hasil studi secara *in silico* didapatkan energi ikatan masing-masing sebesar -7,97, -8,181, dan -9,6 kkal/mol dengan pengikatan hidrofobik ke ERK-1 melalui ARG84 di *AutoDock*, VAL 56, ARG84 di *DockThor*, dan VAL56, ALA69, LEU173 di *AutoDock Vina*. Prediksi sifat farmakokinetik dilakukan dengan web SWISS ADME yang menghasilkan bahwa senyawa DBA memiliki bioavailabilitas baik dengan penyerapan GI tinggi. Dengan demikian, hasil keseluruhan menunjukkan bahwa energi pengikatan dan interaksi residu tepat menggarisbawahi konformasi pengikatan DBA yang kuat dan menguntungkan, hal ini penting sebagai potensi terhadap kemanjuran terapeutik senyawa tersebut.

Keywords:
Atherosclerosis; *anti-inflammatory*;
dibenzalacetone;
molecular docking;
ADME.

Atherosclerosis is a serious worldwide health issue known as a primary cause of cardiovascular disease, as a result of long-term inflammation of the arterial walls. Dibenzalacetone (DBA) as an analog of curcumin may be useful in treating chronic inflammation. This research intends to ascertain the pharmacokinetic characteristics of the DBA drug and its potential as an inhibitor of atherosclerotic inflammation at the ERK-1 receptor. The DBA compound was acquired via PubChem, and three distinct docking tools Autodock, DockThor, and Autodock Vina were used to dock the DBA compound on the human ERK-1 structure (PDB ID: 4QTB). Its findings of the in silico investigations revealed hydrophobic binding energies of -7.97, -8.181, and -9.6 kcal/mol for ERK-1 via ARG84 in AutoDock, VAL 56, ARG84 in DockThor, and VAL56, ALA69, and LEU173 in AutoDock Vina. The DBA compound had BM = 234.29, LogP<5 = 3.82, RB = 4, HBA<10 = 1, HBD<5 = 0, TPSA = 17.07 A2, Log S<6 = -4.12, and Bioavailability 0.55 with high GI absorption, according to the results of the pharmacokinetic property and toxicity prediction performed using the SWISS ADME site. Overall, the data show that DBA's robust and advantageous binding conformation is highlighted by the binding energy and precise residue interactions, which may be significant for the compound's therapeutic efficacy.

PENDAHULUAN

Aterosklerosis masih menjadi salah satu keadaan darurat global yang menyebabkan penyakit kardiovaskular dengan risiko kematian tertinggi pada abad ke-21 dan diperkirakan akan terus meningkat setiap tahun [1]. Aterosklerosis dapat memperburuk kondisi pasien penyakit kardiovaskular dengan perkiraan angka kematian yang tinggi mencapai 23,6 juta kasus pada tahun 2030, terutama di negara-negara berkembang dimana penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyakitnya kelompok prevalensi penyakit tertinggi [2], [3], [4], [5].

Peradangan merupakan salah satu mekanisme pertahanan diri tubuh untuk menghilangkan faktor penyebabnya kerusakan sel [6]. Selama proses inflamasi, banyak mediator kimia dilepaskan melalui jalur asam arakidonat. Meski proses ini bersifat fisiologis, berlebihan peradangan dapat memicu efek buruk pada pasien dengan perkembangan awal peradangan [7], [8]. Kinase 1 yang diatur sinyal ekstraseluler (ERK-1) dikenal sebagai protein kinase yang paling berkontribusi dalam keluarga MAPK, dan aktivasinya biasanya terkait dengan respons pro-inflamasi[9], [10], [11]. Selain itu, penghambatan sinyal ERK-1 juga telah terbukti mengurangi produksi sitokin inflamasi, melemahkan disfungsi endotel, dan mengurangi pembentukan lesi aterosklerotik pada model hewan yang karenanya akan berimplikasi terutama dalam perkembangan peradangan.

Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) biasanya digunakan untuk mengurangi rasa sakit tetapi penggunaan jangka panjang perlu dibatasi karena efek sampingnya pada Gastrointestinal hingga menyebabkan pendarahan, serta dapat terjadi peningkatan tekanan darah dan kejadian trombotik yang dapat mempengaruhi gejala pada pasien dengan penyakit kardiovaskular[12]. Di antara struktur obat yang umum dikembangkan, senyawa yang berasal dari alam telah meningkatkan potensi yang relevan dalam pengobatan penyakit melalui studi penemuan obat yang luas. Dibenzalaseton (DBA), secara isomer mirip dengan kalkon [13] yang dikenal sebagai analog kurkumin yang menyerupai β -diketonnya bagian dan telah meningkatkan potensi aktivitas farmakologis berdasarkan hasil *in vitro* dan bioavailabilitasnya yang terbaru [14], [15], [16].

Sebagian besar analog kurkumin bekerja dengan menghambat perkembangan aterosklerosis melalui penghambatan COX-2 dan produksi matriks metalloproteinase (MMP-2) dengan memblokir jalur sinyal pro-inflamasi yang sebagian besar melibatkan ekstraseluler kinase yang diatur sinyal 1 - 2 (ERK 1/2) [17]. Mengingat analog kurkumin, hal ini dapat meningkatkan kemajuan dalam upaya mengurangi peradangan, untuk menurunkan kemungkinan aterosklerosis melalui jalur ini.

EKSPERIMEN

Material

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah struktur 3D protein ERK-1 (PDB ID: 4QTB) dengan format PDB (*.pdb) dan PDBQT (*.pdbqt). Struktur 3D dibenzalaseton dan natrium diklofenak dalam format SDF (*.sdf).

Instrumentasi

Perangkat yang digunakan pada penelitian ini adalah *Discovery Studio v21.1.0.20298*, *AutoDock 4.2.6*, *Chimera*, *AutoDock Vina 1.1.2*, serta program pendukung pencarian senyawa protein pada RCSB PDB, pencarian ligan pada PubChem, penambatan senyawa dengan program DockThor dan program prediktor SWISS ADME.

Prosedur

Preparasi Protein Reseptor ERK-1

Reseptor yang digunakan dalam penelitian ini adalah ERK-1 (PDB ID: 4QTB)[27]. Struktur dengan konformasi 3D didapatkan melalui *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/pdb/home>) dengan format file PDB (*.pdb). Preparasi dilakukan dengan menggunakan perangkat *Discovery Studio v21.1.0.20298* dan dilanjutkan dengan *AutoDock 4.2.6* untuk menyimpannya dalam format PDBQT (*.pdbqt)[18], [19], [20].

Preparasi Ligan

Struktur 3D dibenzalaseton sebagai ligan uji dan natrium diklofenak sebagai ligan pembanding diperoleh melalui database PubChem

dalam format SDF (*.sdf). Ligan disiapkan dengan perangkat Chimera yang diikuti dengan minimalisasi energi berikutnya menggunakan medan gaya MMFF94S dan disimpan dalam format file PDB.

Validasi Metode Molecular Docking

Validasi penambatan molekuler dilakukan pada setiap program penambatan yaitu *AutoDock Tools*, *AutoDock Vina*, dan *DockThor*. Validasi dilakukan pada reseptor ERK-1 dengan ligan alami. File konfigurasi dibuat dengan memasukkan reseptor, ligan, ukuran box, center box, dan jumlah mode yang akan digunakan. Data hasil validasi menggambarkan nilai RMSD dan Energi afinitas.

Penambatan Senyawa dengan Reseptor

Penambatan senyawa dilakukan menggunakan program *AutoDock Tools* untuk digunakan lebih lanjut pada *AutoDock Vina*. Program *DockThor* digunakan untuk penambatan senyawa sebagai implementasi server *DockThor*. Parameter dan grid box pada proses penambatan disesuaikan dengan yang digunakan untuk memvalidasi metode dengan ligan alami [18].

Analisa Profil ADME Ligan

Prediksi potensi obat, ADME (yaitu, penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi) dilakukan dengan semua ligan uji dan ligan pembanding. Prediksi bioaktivitas dilakukan dengan menggunakan program prediktor SWISS ADME (<http://www.swissadme.ch/>) dengan mengunggah file format SMILES dari masing-masing ligan. File format SMILES didapatkan melalui laman PubChem. Prediksi lainnya sebagai kompilasi hasil terkait dengan ADME juga dilakukan dengan menggunakan program pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/>) dengan mengunggah file format SMILES dari masing-masing ligan, dan hasil prediksi bioaktivitas akan muncul setelah beberapa saat [21].

Analisa Data

Data yang diperoleh berdasarkan penambatan molekuler adalah hasil energi ikatan. Nilai energi ikatan ini akan menunjukkan afinitas antara senyawa uji dengan protein. Pada Analisa

Profil ADMET senyawa didapatkan sifat molekuler dan profil farmakokinetik senyawa yang digambarkan melalui data kelarutan molekul, permeabilitas kulit, persentase penyerapan, obat kemiripan, dan aturan lima kriteria Lipinski.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Secara khusus, ERK-1 terlibat dalam berbagai hal jalur pensinyalan, termasuk aktivasi faktor transkripsi, seperti NF- κ B (nuklir faktor- κ B) dan AP-1 (aktivator protein-1), yang sangat penting dalam regulasi transkripsional gen pro-inflamasi (yaitu, sitokin dan kemokin). Regulasi ini juga terjadi pasca transkripsi dengan mempengaruhi stabilitas atau translasi mRNA [22], [23]. Oleh karena itu, ERK-1 digunakan sebagai protein yang dipelajari untuk menentukan potensi penghambatan DBA sebagai anti inflamasi melalui studi *in silico*. Memang menargetkan jalur sinyal ERK-1 dengan inhibitor spesifik berpotensi mengurangi peradangan dan penyakit terkait [24].

Penambatan molekuler dilakukan menggunakan tiga program *docking*, yaitu *AutoDock*, *DockThor*, dan *AutoDock Vina*. Menilai aktivitas struktural dan interaksi antarmolekul menggunakan lebih dari satu program simulasi molekuler akan meningkatkan pemahaman dalam memperoleh hasil yang lebih pasti [25]. Jika ada batasan prediktif, setiap program *docking* mempunyai sifat yang berbeda algoritma dan fungsi penilaian. Selain itu, ketiga program tersebut digunakan karena telah banyak dipilih dalam menangani perpustakaan gabungan yang besar [26], [27]. Program ini di bertujuan untuk mendapatkan wawasan yang lebih luas dengan mengandalkan aktivitas anti-inflamasi DBA terhadap ERK-1 protein.

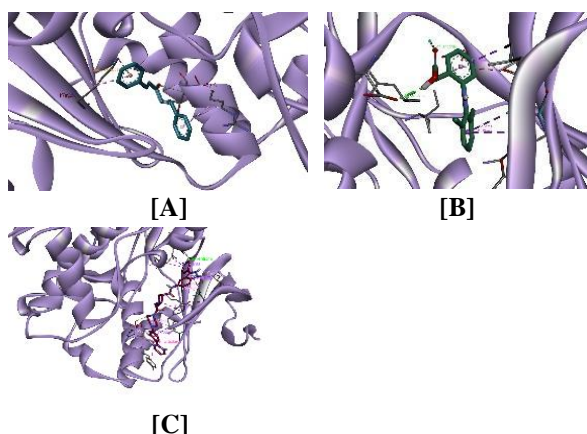
Validasi Metode Penambatan Molekuler

Validasi perlu dilakukan dalam metode penambatan molekuler untuk memastikan metode dengan parameter yang sudah disesuaikan telah memenuhi persyaratan, sehingga metode dapat diterima. Simulasi *re-docking* ini dilakukan dengan menggunakan ligan kristal yang dikonfirmasi untuk menguji apakah protokol *docking* secara akurat mereproduksi pengikatannya berpose dalam konformasi situs aktif. Reseptor yang digunakan adalah reseptor protein ERK-1 dengan kode PDB 4QTB melalui masing-masing program penambatan. Proses

validasi akan digambarkan melalui nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Batas nilai RMSD yang dapat diterima adalah $\leq 3,0\text{\AA}$. Berdasarkan hasil validasi metode penambatan molekuler diperoleh nilai RMSD sebesar $1,348\text{\AA}$ pada program DockThor, $2,625\text{\AA}$ pada program *AutoDock*, $0,459\text{\AA}$ pada program *AutoDock Vina*. Hasil RMSD memiliki nilai $<3,0\text{\AA}$, sehingga metode penambatan molekuler ini dikatakan valid dan dapat digunakan pada ligan uji.

Hasil Penambatan Senyawa

Semua ligan menghasilkan interaksi yang stabil dan afinitas yang baik terhadapnya ERK-1 yang ditandai dengan nilai energi potensial ikat negatif. Pada ligan uji DBA diperoleh energi afinitas sebesar $-7,97$, $-8,181$, dan $-9,6$ kkal/mol untuk *AutoDock*, *DockThor*, dan *AutoDock Vina*. Sementara itu, energi ikatan yang ditemukan pada natrium diklofenak adalah $8,16$, $-7,693$, dan $-7,9$ kkal/mol dalam urutan program yang sama. Hasil tersebut mengindikasikan bahwa energi afinitas antar program menunjukkan nilai yang mendekati. Hal yang sama ditunjukkan oleh energi afinitas pada ligan asli energi.



Gambar 1. Interaksi antara senyawa dengan reseptor ERK-1 (A: interaksi senyawa DBA dengan reseptor ERK-1) (B: interaksi senyawa natrium diklofenak dengan reseptor ERK-1) (C: interaksi ligan alami dengan reseptor ERK-1)

Ditemukan bahwa beberapa residu terlibat dalam interaksi antara masing-masing ligan dan protein (**Gambar 1**, **Tabel 1**). DBA memperlihatkan ikatannya dengan beberapa residu yang berinteraksi dengan ERK-1 melalui *AutoDock*, *DockThor* dan *AutoDock Vina* (**Tabel 1**). Natrium diklofenak berinteraksi dengan residu yang hampir sama dengan DBA pada ketiga

program. Diantaranya, beberapa residu yang ditemukan pada interaksi kedua ligan adalah serupa di ketiga program, seperti LYS71 (**Tabel 1**). Hasil ini kemudian dielaborasi dengan memperhitungkan interaksi situs aktif ligan asli dengan ERK-1.

Menurut interaksi protein dan ligan, residu spesifik diidentifikasi dalam pengujian ligan membentuk interaksi pi-alkil kritis dan ikatan hidrogen, yang menstabilkan pengikatan situs aktif protein. Hasil serupa juga ditemukan pada ligan diklofenak. Berdasarkan hasil tersebut, ditentukan bahwa DBA memiliki potensi aktivitas yang dekat terhadap ERK-1 mirip dengan natrium diklofenak.

Tabel 1. Residu hasil interaksi Ligan dengan masing-masing program docking (DC=Dockthor, AD=Autodock, Vina=vina).

Ligan	Energi Ikatan (kkal/mol)			RMSD (\AA)			Residu Asam Amino
	DC	AD	Vina	DC	AD	Vina	
Ligan alami	-9,608	-13,1	-13,1	1,348	2,625	0,459	LYS 71, VAL 56, ALA 69, TYR 81, ALA 52
DBA	8,181	-7,97	-9,6				LYS 71, VAL 56, ALA 69, GLU 88, GLY 186
Natrium Diklofenak	7,693	-8,16	-7,9				LYS 71, VAL 56, ALA 69, ASN 71, SER 170

Profil Farmakokinetika DBA

DBA diperkirakan sifat kemiripannya dengan obat mengikuti Aturan *Lipinski rule of five* (Lipinski). Senyawa yang melekat pada Lipinski lebih besar kemungkinannya dimiliki oleh senyawa lain sifat mirip obat yang menguntungkan, seperti kelarutan yang cukup dalam air dan kompatibilitas dengan kondisi fisiologis [31], [32]. Berdasarkan **Tabel 2**, DBA mematuhi Lipinski, dengan $296,6$ g/mol MW, bersama dengan 2 masing-masing donor dan akseptor ikatan hidrogen.

Tabel 2 *Lipinski rule* dan sifat kemiripan DBA dan Natrium Diklofenak.

Ligan	Formula	Bobot Molekul (g/mol)	H-bond acceptors	H-bond donors	Log P	Kelarutan dalam air
Na Diklofenak	$C_{14}H_{11}Cl_2N O_2$	296,15	2	2	1,98	Sukar larut
DBA	$C_{17}H_{14}O$	234,29	1	0	2,87	Sukar larut

Tabel 3. Data ADME DBA.

Senyawa	GI abs	BBB Perme	Substrat P- gp	CY P1 A2	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 3A4	BA Score
Na Diklo	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	0,85
DBA	High	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	0,55

Selanjutnya, log S menunjukkan nilai negatif yang menggarisbawahi kelarutan senyawa. Ketersediaan hayati ini menunjukkan bahwa DBA memiliki daya serap sedang yang khas kapasitas ketika diberikan secara oral dan memiliki kemungkinan tinggi untuk dioptimalkan dalam formulasi.

Selain itu, sifat ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi) ligan yang dimodelkan dihitung untuk memprediksi bagaimana ligan akan berperilaku dalam suatu biologis sistem, dan juga dapat membantu proses desain senyawa farmasi yang lebih efektif dan lebih aman [33]. Sebagai contoh, parameter estimasi harus memiliki nilai log Kp melebihi 0,90 cm/s untuk menunjukkan permeabilitas substansial di seluruh sel Caco-2, sehingga memastikan penyerapan usus melampaui 30%. Berdasarkan aturan ini, DBA mengikuti sebagian besar aturan parameter keseluruhan yang direkomendasikan (**Tabel 3**). Hasil keseluruhan menunjukkan bahwa interaksi kuat antara DBA dan ERK-1 menunjukkan aktivitas anti-inflamasi yang menjanjikan ditinjau secara permodelan molekuler.

SIMPULAN

Dibenzalaseton memiliki potensi sebagai antiinflamasi pada aterosklerosis secara molekular dan berdasarkan *Lipinski rule of five* serta prediksi farmakokinetika senyawa dibenzalaseton berpotensi dikembangkan menjadi suatu sediaan obat yang diberikan secara peroral.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada tim dosen dan civitas akademisi kampus Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang yang memberikan dukungan dalam penelitian ini. Bapak Ibu Dosen Prodi S1 Farmasi memberikan arahan dan inspirasi, turut berkontribusi besar dalam kesuksesan penelitian ini. Kolaborasi dan dedikasi rekan-rekan tim semoga tidak hanya memperkaya

pengetahuan, tetapi juga membangun fondasi prestasi bersama yang diharapkan dapat memberikan dampak positif bagi semua pihak. Terima kasih atas segala upaya dan kerjasama yang telah dilakukan.

REFERENSI

- [1] D. M. Tanase *et al.*, "Portrayal of NLRP3 Inflammasome in Atherosclerosis: Current Knowledge and Therapeutic Targets," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, no. 9, p. 8162, May 2023, doi: 10.3390/ijms24098162.
- [2] P. Song *et al.*, "Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study," *Lancet Glob. Heal.*, vol. 8, no. 5, pp. e721–e729, 2020, doi: 10.1016/S2214-109X(20)30117-0.
- [3] P. Libby, "The changing landscape of oksi7855, pp. 524–533, 2021, doi: 10.1038/s41586-021-03392-8.
- [4] G. A. Mensah *et al.*, "Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990–2022," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 82, no. 25, pp. 2350–2473, 2023, doi: 10.1016/j.jacc.2023.11.007.
- [5] A. Mehta *et al.*, "Premature atherosclerotic peripheral artery disease: An underrecognized and undertreated disorder with a rising global prevalence," *Trends Cardiovasc. Med.*, vol. 31, no. 6, pp. 351–358, 2021, doi: 10.1016/j.tcm.2020.06.005.
- [6] P. Libby *et al.*, "Atherosclerosis," *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 5, no. 1, pp. 1–18, 2019, doi: 10.1038/s41572-019-0106-z.
- [7] U. Moens, S. Kostenko, and B. Sveinbjörnsson, "The role of mitogen-

- activated protein kinase-activated protein kinases (MAPKAPKs) in inflammation,” *Genes (Basel)*, vol. 4, no. 2, pp. 101–133, 2013, doi: 10.3390/genes4020101.
- [8] J. Sun and G. Nan, “The extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway in neurological diseases: A potential therapeutic target (Review),” *Int. J. Mol. Med.*, vol. 39, no. 6, pp. 1338–1346, 2017, doi: 10.3892/ijmm.2017.2962.
- [9] Z. Wei and H. T. Liu, “MAPK signal pathways in the regulation of cell proliferation in mammalian cells,” *Cell Res.*, vol. 12, no. 1, pp. 9–18, 2002, doi: 10.1038/sj.cr.7290105.
- [10] M. Cargnello and P. P. Roux, “Activation and Function of the MAPKs and Their Substrates, the MAPK-Activated Protein Kinases,” *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, vol. 75, no. 1, pp. 50–83, 2011, doi: 10.1128/mubr.00031-10.
- [11] T. Kong, M. Liu, B. Ji, B. Bai, B. Cheng, and C. Wang, “Role of the Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2 Signaling Pathway in Ischemia-Reperfusion Injury,” *Front. Physiol.*, vol. 10, no. August, 2019, doi: 10.3389/fphys.2019.01038.
- [12] R. Ghosh, A. Alajbegovic, and A. V. Gomes, “NSAIDs and cardiovascular diseases: Role of reactive oxygen species,” *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2015, no. Table 1, 2015, doi: 10.1155/2015/536962.
- [13] A. H. Chou, H. C. Lee, C. C. Liao, H. P. Yu, and F. C. Liu, “ERK/NF- κ B/COX-2 Signaling Pathway Plays a Key Role in Curcumin Protection against Acetaminophen-Induced Liver Injury,” *Life*, vol. 13, no. 11, 2023, doi: 10.3390/life13112150.
- [14] K. R. Francisco *et al.*, “Structure-activity relationship of dibenzylideneacetone analogs against the neglected disease pathogen, *Trypanosoma brucei*,” *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 81, no. January, pp. 32–33, 2023, doi: 10.1016/j.bmcl.2023.129123.
- [15] K. H. Lee *et al.*, “Synthesis and biological evaluation of curcumin-like diarylpentanoid analogues for anti-inflammatory, antioxidant and anti-tyrosinase activities,” *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 44, no. 8, pp. 3195–3200, 2009, doi: 10.1016/j.ejmech.2009.03.020.
- [16] J. Park and Y. T. Kim, “Erythronium japonicum alleviates inflammatory pain by inhibiting mapk activation and by suppressing nf- κ b activation via erk/nrf2/ho-1 signaling pathway,” *Antioxidants*, vol. 9, no. 7, pp. 1–17, 2020, doi: 10.3390/antiox9070626.
- [17] E. Chainoglou and D. Hadjipavlou-Litina, “Curcumin analogues and derivatives with anti-proliferative and anti-inflammatory activity: Structural characteristics and molecular targets,” *Expert Opin. Drug Discov.*, vol. 14, no. 8, pp. 821–842, 2019, doi: 10.1080/17460441.2019.1614560.
- [18] N. M. P. Susanti, N. P. L. Laksmiani, N. K. M. Noviyanti, K. M. Arianti, and I. K. Duantara, “MOLECULAR DOCKING TERPINEN-4-OL SEBAGAI ANTIINFLAMASI PADA ATEROSKLEROSIS SECARA IN SILICO,” *J. Kim.*, p. 221, Jul. 2019, doi: 10.24843/jchem.2019.v13.i02.p16.
- [19] M. R. R. Rahardhian, Y. Susilawati, I. Musfiroh, R. M. Febriyanti, Muchtaridi, and S. A. Sumiwi, “in Silico Study of Bioactive Compounds From Sungkai (*Peronema Canescens*) As Immunomodulator,” *Int. J. Appl. Pharm.*, vol. 14, no. Special Issue 4, pp. 135–141, 2022, doi: 10.22159/ijap.2022.v14s4.PP33.
- [20] Indah Kurnia Klara, R. M. Purwono, and P. Achmadi, “Analisis In Silico Senyawa Flavonoid Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.) pada Reseptor α -Amilase Sebagai Antihiperqlikemik,” *Acta Vet. Indones.*, vol. 11, no. 3, pp. 210–219, 2023, doi: 10.29244/avi.11.3.210-219.
- [21] D. K. Dwi, R. Sasongkowati, and E. Haryanto, “Studi in Silico Sifat

- Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus,” *J. Indones. Med. Lab. Sci.*, vol. 1, no. 1, pp. 76–85, 2020, doi: 10.53699/joimedlabs.v1i1.14.
- [22] J. Y. Kim, K. J. Jung, J. S. Choi, and H. Y. Chung, “Modulation of the age-related nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway by hesperetin,” *Aging Cell*, vol. 5, no. 5, pp. 401–411, 2006, doi: 10.1111/j.1474-9726.2006.00233.x.
- [23] Q. Guo *et al.*, “NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications,” *Signal Transduct. Target. Ther.*, vol. 9, no. 1, 2024, doi: 10.1038/s41392-024-01757-9
- [24] Y. P. Hu *et al.*, “Reactive Oxygen Species Mediated Prostaglandin E2 Contributes to Acute Response of Epithelial Injury,” *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2017, 2017, doi: 10.1155/2017/4123854.
- [25] S. Hall-Swan, D. Devaurs, M. M. Rigo, D. A. Antunes, L. E. Kavvaki, and G. Zanatta, “DINC-COVID: A webserver for ensemble docking with flexible SARS-CoV-2 proteins,” *Comput. Biol. Med.*, vol. 139, no. September, p. 104943, 2021, doi: 10.1016/j.compbimed.2021.104943.
- [26] E. H. B. Maia, L. R. Medaglia, A. M. Da Silva, and A. G. Taranto, “Molecular Architect: A User-Friendly Workflow for Virtual Screening,” *ACS Omega*, vol. 5, no. 12, pp. 6628–6640, 2020, doi: 10.1021/acsomega.9b04403.
- [27] Y. C. Martin, “A bioavailability score,” *J. Med. Chem.*, vol. 48, no. 9, pp. 3164–3170, 2005, doi: 10.1021/jm0492002.
- [28] H. E. Hashem, S. Ahmad, A. Kumer, and Y. El Bakri, “In silico and in vitro prediction of new synthesized N-heterocyclic compounds as anti-SARS-CoV-2,” *Sci. Rep.*, vol. 14, no. 1, pp. 1–18, 2024, doi: 10.1038/s41598-024-51443-7.
- [29] 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, 2015, doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.