

ANALISIS *IN SILICO* ANTIPARKINSON DAUN *CENTELLA ASIATICA* TERHADAP PROTEIN ENZIM MONOAMINE OXIDASE-B (MAO-B) & ENZIM *CATECHOL O-METHYLTRANSFERASE* (COMT)

M. Ilham Akbar Pratama¹, Denis Mery Mirza², Shinta Kusumawati³

¹Departemen Pendidikan dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

²Departemen Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

³Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit Parkinson merupakan gangguan neurodegeneratif ditandai dengan penurunan dopamin disebabkan aktivasi pada enzim MAO-B dan COMT. Daun *Centella asiatica* memiliki sifat antioksidan dan antiinflamasi yang berpotensi memberikan efek neuroprotektif. Namun, potensi daun tersebut dalam menghambat enzim MAO-B dan COMT masih belum banyak diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki interaksi senyawa daun *Centella asiatica* dengan enzim MAO-B dan COMT secara *in silico*.

Metode: Struktur enzim MAOB (PDB ID: 2V5Z) dan COMT (PDB ID: 2BWM) diperoleh dari *Protein Data Bank* sebagai protein target. Senyawa aktif dari *Centella asiatica* diambil dari basis data Pubchem. Analisis *molecular docking* dilakukan dengan menggunakan *Autodock* untuk menilai afinitas ikatan, sementara PKCSM digunakan untuk mengevaluasi sifat farmakokinetik dan kelayakan obat, terutama ADMET dan permeabilitas sawar darah otak (BBB).

Hasil dan Pembahasan: Pendekatan *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa aktif kaempferol memiliki afinitas ikatan tertinggi dengan nilai ΔG -8.48 dalam menghambat enzim MAO-B dan kuersetin dengan nilai ΔG -6.88 memiliki afinitas tertinggi dalam menghambat enzim COMT melebihi 3.5 *Dinitrocatechol* sebagai *native ligand*.

Kesimpulan: Senyawa aktif daun *Centella asiatica* menunjukkan potensi stabil dalam berikatan dengan protein MAOB dan COMT.

Kata Kunci: *Catechol O-Methyltransferase*; *Centella asiatica*; *molecular docking*; *Monoamine oxidase B*; *Parkinson' disease*

*Korespondensi:

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144

+62-341-57892

MOLECULAR DOCKING ANALYSIS OF ANTIPARKINSON POTENTIAL OF *CENTELLA ASIATICA* AGAINST MONOAMINE OXIDASE-B (MAO-B) AND *CATECHOL O-METHYLTRANSFERASE* (COMT) ENZYME PROTEINS

M. Ilham Akbar Pratama¹, Denis Mery Mirza², Shinta Kusumawati³

¹Departemen Pendidikan dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

²Departemen Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

³Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRACT

Background: Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder characterized by a decrease in dopamine levels, primarily due to the activation of the enzymes monoamine oxidase B (MAO-B) and catechol-O-methyltransferase (COMT). *Centella asiatica* leaves possess antioxidant and anti-inflammatory properties, which may contribute to neuroprotective effects. However, the potential of this plant to inhibit MAO-B and COMT enzymes has not been extensively studied. This study aims to investigate the interaction of bioactive compounds from *Centella asiatica* leaves with MAO-B and COMT enzymes through an *in silico* approach.

Methods: The structures of the MAO-B enzyme (PDB ID: 2V5Z) and COMT enzyme (PDB ID: 2BWM) were obtained from the Protein Data Bank as target proteins. The active compounds from *Centella asiatica* were retrieved from the PubChem database. Molecular docking analysis was performed using AutoDock to evaluate binding affinity, while pkCSM was employed to assess pharmacokinetic properties and drug-likeness, particularly ADMET parameters and blood-brain barrier (BBB) permeability.

Results and Discussion: *Molecular docking* analysis revealed that the active compound *kaempferol* exhibited the highest binding affinity with a ΔG value of -8.48 in inhibiting the MAO-B enzyme, while *quercetin*, with a ΔG value of -6.88, demonstrated the highest affinity in inhibiting the COMT enzyme, surpassing 3,5-*Dinitrocatechol*, the native ligand.

Conclusion: The active compounds from *Centella asiatica* leaves demonstrated stable binding potential with MAO-B and COMT proteins.

Keywords: *Catechol O-Methyltransferase*; *Centella asiatica*; *molecular docking*; *Monoamine oxidase B*; *Parkinson' disease*

Correspondence:

Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

Jl. MT Haryono 193 Malang, Jawa Timur Indonesia 65144

+62-341-57892

PENDAHULUAN

Centella asiatica (CA) meningkatkan fungsi sistem saraf. CA larut dalam metanol, etanol, dan air. Literatur relevan tentang sistem saraf menunjukkan bahwa *Centella asiatica* dan triterpenanya dapat digunakan untuk meredakan berbagai penyakit neurologis, tetapi yang paling banyak diteliti adalah memperbaiki penyakit Alzheimer dan penyakit Parkinson¹. Pada penelitian *in vivo* salah satu senyawa aktif *centella asiatica* yaitu *asiaticoside* memiliki potensi dalam menghambat enzim *monoamine oxidase B* pada penyakit Parkinson².

Penyakit Parkinson merupakan gangguan neurodegeneratif progresif yang termasuk dalam kelompok penyakit gangguan Gerak yang menempati peringkat kedua pada populasi usia lanjut setelah penyakit Alzheimer. Kondisi ini ditandai oleh degenerasi neuron dopaminergik di *substansia nigra pars compacta*, yang sebagian besar dipicu oleh proses inflamasi kronis dan stres oksidatif. Mekanisme tersebut berkontribusi terhadap akumulasi abnormal protein α -sinuklein dan apoptosis neuron sehingga mengganggu regulasi motorik³. Terapi konvensional penyakit Parkinson, yang mencakup penggunaan levodopa, agonis reseptor dopamin, inhibitor *monoamine oxidase-B* (MAO-B), inhibitor *catechol-O-methyltransferase* (COMT), serta agen farmakologis lainnya, umumnya bersifat simptomatik. Meskipun efektif dalam mengelola gejala motorik, pendekatan ini belum mampu menghambat progresivitas penyakit secara signifikan maupun mencegah timbulnya gejala secara keseluruhan⁴.

Monoamine oxidase B (MAO-B) berperan dalam katalisis proses oksidatif terhadap neurotransmitter jenis *arylalkylamine*. Enzim MAOB sebagai jalur utama dalam metabolisme dopamin di otak, melalui konversi dopamin menjadi asam *3,4-dihydroxyphenylacetic* (DOPAC) dalam sel glia di area striatum⁵. *Catechol-O-methyltransferase* (COMT) merupakan enzim yang mengkatalisis metilasi levodopa menjadi *3-O-metil-DOPA* (3-OMD). COMT tereksresi secara luas di jaringan perifer maupun di sistem saraf pusat (SSP), aktivitas enzimatik di perifer memiliki peran bioavailabilitas levodopa di SSP. Aktivitas COMT perifer tidak hanya menurunkan konsentrasi levodopa yang dapat mencapai otak, tetapi juga menghasilkan 3-OMD, sehingga dapat memperburuk gangguan motorik pada pasien Parkinson⁶. Penyakit Parkinson sebagian besar ditangani dengan

terapi pengganti dopamin. Meskipun berbagai upaya telah dilakukan oleh para peneliti untuk menghentikan progresi neurodegeneratif penyakit Parkinson, hingga kini belum ditemukan obat yang terbukti secara klinis memiliki efek neuroprotektif. Produk alami berpotensi digunakan sebagai terapi tambahan untuk pengobatan serta modifikasi penyakit Parkinson⁷.

Studi *in silico* merupakan metode simulasi komputasi menggunakan aplikasi dan *webtool* tertentu untuk memprediksi aktivitas senyawa dalam upaya penemuan obat baru. Metode *in silico* yang digunakan yaitu *molecular docking* antara reseptor dengan ligan⁸. *Molecular docking* salah satu metode pada *in silico* dengan simulasi biomolekuler berdasarkan analisis bioinformatika terintegrasi yang memeriksa interaksi antara molekul dan memprediksi pengikatan dan afinitas pada tingkat molekuler atau atom melalui pemrograman komputer⁹. Memprediksi sifat penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET) dari senyawa utama yang baru memungkinkan pengecualian molekul-molekul yang tidak memenuhi kriteria dalam proses penemuan obat¹⁰.

METODE PENELITIAN

Desain dan Waktu Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental secara *in silico* dengan *molecular docking* untuk memprediksi kompleks ligan senyawa aktif dari daun pegagan (*Centella asiatica*) terhadap enzim *Monoamine oxidase B* (kode: 2V5Z) dan *Catechol-O Methyltransferase* (kode: 3BWM). Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dan dilaksanakan pada bulan April 2025.

Alat dan Bahan Uji In Silico

Penelitian ini menggunakan perangkat berupa laptop dengan spesifikasi *processor* AMD Ryzen 5 5600H with *Radeon Graphics* 3.30 GHz, RAM 8 GB. Sistem operasi *Microsoft Windows 11 Home version* 23H2 64-bit, sambungan internet yang cukup untuk melakukan penelitian, dan *software* yang bisa diakses melalui *web* yaitu AutodockVina. untuk simulasi penambatan molekul dan BIOVIA discovery studio 2020 v24.1.0.23298 untuk visualisasi dan analisis struktur molekul. Struktur 3D protein target MAOB (kode: 2V5Z) dan COMT (kode: 3BWM) diakses dari Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). Informasi mengenai senyawa aktif dari daun *Centella*

asiatica diperoleh melalui Web *Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases*. Struktur 3D dan SMILES senyawa aktif diperoleh dari *database* PubChem. Prediksi parameter farmakokinetik dilakukan menggunakan Web PkCSM untuk mengevaluasi sifat ADMET senyawa uji.

Penentuan Senyawa Aktif

Senyawa aktif pada daun pegagan (*Centella asiatica*) didapatkan melalui studi literatur dari jurnal dan web “Dr. Duke's Phytochemical and Ethnobotanical Databases”. Tulis nama latin tanaman *Centella asiatica* pada kolom “*enter terms*” dan pilih sebagai *plant* dengan ikon “P”. Kemudian filter dan pilih “*leaf*” pada “*part filter*”. Senyawa aktif daun pegagan pada website terdapat 42 senyawa, selanjutnya unduh dengan format excel atau pdf. Seleksi senyawa aktif yang berpotensi pada antiparkinson. Senyawa aktif yang akan diuji dicari SMILES dan struktur 3D diunduh dalam format sdf pada web PubChem.

Skrining Senyawa Aktif Berdasarkan Prediksi Profil Fisikokimia dan ADMET

Pemilihan senyawa aktif yang akan diuji dilakukan berdasarkan analisis profil fisikokimia, farmakokinetik, serta toksisitasnya. Prediksi ini dilakukan dengan memanfaatkan PkCSM. Prosesnya dimulai dengan membuka situs dan memilih opsi “*Choose file*”. Selanjutnya, masukkan file senyawa pada kolom yang tersedia, kemudian ditekan tombol “*ADMET*” untuk menambahkan senyawa ke dalam daftar analisis. Hasil prediksi mempunyai parameter berdasarkan kriteria farmakokinetik dan toksisitas menggunakan indikator ADMET.

Preparasi Protein Target dan Native Ligan

Preparasi enzim MAOB dan COMT dilakukan sebelum simulasi *molecular docking* dengan menggunakan aplikasi *Discovery Studio*. Aplikasi ini digunakan untuk menghilangkan atau memisahkan *native ligand* dan residu berupa molekul air dengan cara mengklik residu-residu yang akan dihilangkan, lalu klik *delete*, kemudian *file* disimpan dalam bentuk PDB.

Preparasi Ligan Uji

Preparasi ligan pada penelitian ini menggunakan *Autodock* dengan memasukkan struktur 3D ligan uji dalam bentuk sdf. Proses preparasi melibatkan minimisasi energi untuk mengoptimalkan konformasi struktur, diikuti dengan konversi ke format Autodock Ligand (pdbqt). Hasil preparasi ligan uji tersimpan secara otomatis dalam format pdbqt.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif Daun *Centella asiatica* terhadap MAOB dan COMT

Proses penambatan molekul dilakukan menggunakan aplikasi *Autodock* dengan tahap awal berupa pemasukan protein target dalam format pdbqt, *native ligand*, dan ligan uji. Grid box pada ikatan dengan *spacing* 0.375 x: 51.684 y: 156.171 z: 28.035 dan x: -4.016 y: -12.232 z: -17.59.

Analisa Data Penambatan

Analisa data penelitian ini adalah untuk melihat perbandingan antara konstanta inhibisi, afinitas ikatan dan residu asam amino yang didapatkan dari hasil penambatan enzim MAOB (kode: 2V5Z) dan enzim COMT (kode: 3BWM) pada penyakit parkinson dengan senyawa aktif Pegagan dibandingkan dengan obat Safinamide dan 3,5 *Dinitrocathecol*. Hasil penambatan divisualisasikan menggunakan *Autodock Vina*. Penambatan molekul dianalisis untuk melihat afinitas ikatan antara ligan terhadap reseptor. Semakin rendah atau negatif nilai energi bebas ikatan (ΔG) yang dihasilkan dari proses penambatan molekuler, semakin kuat interaksi antara ligan dan protein. Energi bebas ikatan yang bernilai negatif mengindikasikan bahwa interaksi terjadi secara spontan. Makin kecil nilai ΔG , semakin besar kecenderungan ligan untuk mengikat dengan protein secara stabil, karena ikatan ini mengeluarkan lebih banyak energi, menunjukkan stabilitas yang tinggi. Oleh karena itu, ligan yang memiliki nilai energi bebas ikatan lebih rendah biasanya dianggap lebih potensial dalam membentuk ikatan yang efektif dengan protein target¹¹.

Visualisasi Hasil Penambatan

Visualisasi hasil penambatan dilakukan menggunakan aplikasi BIOVIA discovery studio 2020. Proses ini bertujuan untuk memvisualisasikan hasil kompleks protein target-ligan uji secara 2D. Melalui visualisasi ini, dapat diketahui jenis interaksi kimia dan residu asam amino yang dihasilkan.

HASIL DAN ANALISA DATA

Skrining Senyawa Aktif Daun *Centella asiatica* berdasarkan Prediksi Profil Fisikokimia

Skrining senyawa aktif daun *Centella asiatica* dan diperoleh sebanyak 14 senyawa. Hasil prediksi dari seluruh senyawa tersebut dapat terlihat pada **Tabel 1**. Berdasarkan evaluasi menggunakan kriteria Lipinski, keseluruhan 14 senyawa yang diidentifikasi memenuhi persyaratan kriteria tersebut.

Tabel 1 Prediksi Profil Fisikokimia Senyawa Aktif Daun Pegagan (*Centella asiatica*)

Senyawa Aktif	CID	Rumus Kimia	MW(g/mol)	Log P	HBA	HBD	Lipinski Rules
Kaempferol	5280863	C15H10O6	302.24	0.646070	6	4	Memenuhi
Quercetin	5280343	C15H10O7	210.40	0.524260	7	5	Memenuhi
Humulane	5318100	C15H30	222.37	4.636350	0	0	Memenuhi
Nerolidol	8888	C15H26O	280.45	3.939049	1	1	Memenuhi
Linoleic acid	5280450	C18H32O2	280.45	4.529630	2	1	Memenuhi
Oleic acid	445639	C18H34O2	282.46	4.733630	2	1	Memenuhi
Alpha-Terpineol	17100	C10H18O	154.25	2.590600	1	1	Memenuhi
Palmitic acid	985	C16H32O2	256.42	4.325049	2	1	Memenuhi
Limonene	637566	C10H16	136.23	2.532510	0	0	Memenuhi
Geraniol	637566	C10H18O	154.25	2.423110	1	1	Memenuhi
Nerol	643820	C10H18O	154.25	2.423110	1	1	Memenuhi
Ascorbid acid	54670067	C6H8O6	176.12	-0.007060	6	4	Memenuhi
Inositol	892	C6H12O6	180.16	0.101940	6	6	Tidak Memenuhi
Glucose	5793	C6H12O6	180.16	0.272440	6	5	Memenuhi

Keterangan: Hasil skrining 14 senyawa aktif daun pegagan (*Centella asiatica*) berdasarkan prediksi profil fisikokimia web <https://scfbio-iitd.res.in>. CID: Compound identification; HBA: *Hydrogen bond acceptor*; HBD: *Hydrogen bond donor*.

Prediksi Profil ADMET Senyawa Aktif Daun *Centella asiatica*

Terdapat 14 senyawa aktif daun pegagan (*Centella asiatica*) yang diperoleh dari studi

literatur jurnal, telah dilakukan prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas (ADMET). Hasil prediksi seluruh senyawa tersebut dapat dilihat pada **Tabel 2** dan **Gambar 1**.

Tabel 2 Prediksi Profil ADMET Senyawa Aktif Daun Pegagan (*Centella asiatica*)

Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi			Metabolisme				Ekskresi	Toksitas	
	Permeabilitas CaCo2	Absorpsi pada intestinal	Permeabilitas			CYP2D6		CYP3A4		Klirens Total	AMES	Hepatoksisitas
			VDss	BBB	CNS	Subs trat	Inhi bitor	Subs trat	Inhi bitor			
Kaempferol	0.032	74.29	1.274	-0.939	-2.228	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.477	Tidak	Tidak
Quercetin	-0.229	77.207	1.559	-1.098	-3.065	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.407	Tidak	Tidak
Humulane	1.421	93.912	0.522	0.646	-2.555	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.048	Tidak	Tidak
Nerolidol	1.498	91.887	0.37	0.652	-2.093	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.739	Tidak	Tidak
Linoleic acid	1.57	92.329	-0.58	-0.142	-1.6	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.936	Tidak	Ya
Oleic acid	1.563	91.823	-0.55	-0.168	-1.654	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.884	Tidak	Tidak
Alpha-terpineol	1.489	94.183	0.207	0.305	-2.807	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	1.219	Tidak	Tidak
Palmitic acid	1.558	92.004	-0.54	-0.111	-1.816	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	1.763	Tidak	Tidak
Limonene	1.401	95.898	0.396	0.732	-2.37	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.213	Tidak	Tidak
Geraniol	1.49	92.788	0.17	0.606	-2.159	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.437	Tidak	Tidak
Nerol	1.49	92.788	0.17	0.606	-2.159	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.437	Tidak	Tidak
Ascorbid acid	-0.255	39.154	0.218	-0.985	-3.217	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.631	Tidak	Tidak
Inositol	-0.232	19.706	-0.20	-1.229	-4.056	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.592	Tidak	Ya
Glucose	-0.249	21.51	0.148	-0.943	-3.636	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	0.626	Tidak	Tidak

Keterangan: Data hasil prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas 14 senyawa aktif daun pegagan (*Centella asiatica*). Prediksi ADMET melalui website pkCSM. BBB: *Blood brain barrier*; CNS: *Cranial nervous system*.

Hasil Validitas Metode *Molecular Docking*

Hasil *redocking* enzim MAOB kode 2V5Z dengan *native ligand* Safinamide mendapat nilai rata-rata RMSD 2.117 Å (**Gambar 2**). Nilai $\text{RMSD} \leq 3\text{Å}$ maka termasuk klasifikasi dapat diterima dan docking valid¹². Docking valid dapat digunakan sebagai obat kontrol pada senyawa aktif yang akan didocking dengan enzim MAOB kode 2V5Z.

```

29
Run = 29
Cluster Rank = 1
Number of conformations in this cluster = 41

RMSD from reference structure      = 2.116 Å

33
Run = 33
Cluster Rank = 1
Number of conformations in this cluster = 20

RMSD from reference structure      = 2.288 Å

15
Run = 15
Cluster Rank = 1
Number of conformations in this cluster = 27

RMSD from reference structure      = 1.946 Å

```

Gambar 2 Validasi RMSD Safinamide

Keterangan: Validasi dilakukan dengan 3x pengulangan.

Hasil redocking enzim COMT kode 3BWM dengan native ligan 3.5 Dinitrocatechol mendapat nilai rata-rata RMSD 0.659 Å (**Gambar 3**). Nilai $\text{RMSD} \leq 2\text{\AA}$ maka termasuk klasifikasi baik dan hasil docking valid. Docking valid dapat digunakan sebagai obat kontrol pada senyawa aktif yang akan didocking dengan enzim COMT kode 3BWM.

RMSD from reference structure	= 0.661 Å
Estimated Free Energy of Binding	= -3.71 kcal/mol [(1)+(2)+(3)-(4)]
Estimated Inhibition Constant, Ki	= 1.92 mM (millimolar) [Temperature = 298.15 K]
RMSD from reference structure	= 0.654 Å
Estimated Free Energy of Binding	= -3.71 kcal/mol [(1)+(2)+(3)-(4)]
Estimated Inhibition Constant, Ki	= 1.92 mM (millimolar) [Temperature = 298.15 K]
RMSD from reference structure	= 0.664 Å
Estimated Free Energy of Binding	= -3.71 kcal/mol [(1)+(2)+(3)-(4)]
Estimated Inhibition Constant, Ki	= 1.91 mM (millimolar) [Temperature = 298.15 K]

Gambar 3 Validasi RMSD 3.5 Dinitrocatechol

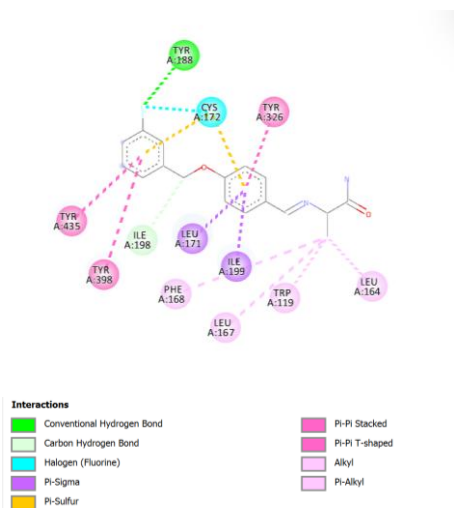
Keterangan: validasi dilakukan dengan 3x pengulangan.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif *Centella asiatica* dan Safinamide terhadap Monoamine oxidase B

Hasil penambatan Safinamide sebagai *native ligand* enzim *Monoamine oxidase B* ditampilkan pada **Tabel 3**. Adapun visualisasi interaksi dan residu asam amino yang terbentuk dari hasil penambatan tersebut dapat dilihat pada **Gambar 4**.

Tabel 3 Penambatan Molekul Senyawa Aktif Daun Pegagan terhadap Monoamine oxidase B

Ligan	ΔG (kkal/mol)	Residu Asam Amino	Persamaan Residu Asam Amino
Safinamide (Native ligand)	-8.9	Conventional Hydrogen Bond: Tyr-188 Carbon Hydrogen Bond: Ile-198 Halogen: Cys-172 Pi-Sigma: Leu-171, Ile-199 Pi-Pi Stacked: Tyr-326, Tyr-435, Tyr-398 Alkyl: Phe-168, Leu-167, Trp-119, Leu-164	100%
Kaempferol	-8.5	Conventional Hydrogen Bond: Leu-164, Ile-199, Tyr-326 Pi-Sigma: Leu-171 Amide-Pi Stacked: Ile-198 Pi-Alkyl: Cys-172, Ile-316	8%
Quercetin	-8.4	Conventional Hydrogen Bond: Leu-164, Cys-172, Tyr-326 Pi-Sigma: Leu-171, Ile-199 Pi-Alkyl: Ile-198	17%
Humulane	-7.6	Pi-Alkyl: Tyr-398, Phe-343, Tyr-435 , Tyr-60	8%
Nerolidol	-7.4	Conventional Hydrogen Bond: Gln-206, Tyr-435 Pi-Alkyl: Phe-168 , Ile-199, Leu-171, Vys-172, Ile-198, Tyr-398	8%
Linoleic acid	-7.3	Conventional Hydrogen Bond: Tyr-60, Ser-59, Lys-296 Pi-Alkyl: Phe-168 , Ile-199, Cys-172, Leu-171, Ile-198, Tyr-398, Phe-343	8%
Oleic acid	-7.1	Conventional Hydrogen Bond: Tyr-60, Ser-59 Carbon Hydrogen Bond: Gly-58 Alkyl: Phe-343, Tyr-398, Cys-172, Leu-171, Phe-168 , Ile-199, Pro-104, Phe-103, Trp-119	17%
Palmitic acid	-6.5	Conventional Hydrogen Bond: Lys-296 Carbon Hydrogen: Ser-59 Alkyl: Tyr-398 , Tyr-435, Cys-172, Phe-343, Ile-198, Leu-328, Leu-171, Tyr-326	8%
Alpha terpineol	-6.5	Conventional Hydrogen Bond: Tyr-435, Ile-198 Unfavorable Donor-Donor: Gln-206 Alkyl: Cys-172, Leu-171, Tyr-326, Ile-199	0%
Limonene	-5.9	Alkyl: Ile-199, Cys-172, Phe-168 , Trp-119 , Leu-171, Ile-316, Leu-167 , Leu-164	33%
Geraniol	-5.6	Conventional Hydrogen Bond: Cys-172 Alkyl: Tyr-398, Leu-171, Tyr-326, Phe-168, Ile-198, Ile-199	0%
Nerol	-5.4	Conventional Hydrogen Bond: Cys-172 Carbon Hydrogen Bond: Tyr-435 Alkyl: Tyr-398 , Leu-171, Ile-199, Ile-198, Phe-168	8%
Ascorbid acid	-4.5	Conventional Hydrogen Bond: Cys-172, Tyr-398, Leu-171, Ile-198, Tyr-435	0%
Inositol	-3.9	Conventional Hydrogen Bond: Leu-171, Ile-198, Gln-206, Tyr-435, Cys-172	0%
Glucose	-3.7	Conventional Hydrogen Bond: Ile-198, Leu-171, Cys-172	0%



Gambar 4 Visualisasi 2D Safinamide dengan *Monoamine oxidase B*

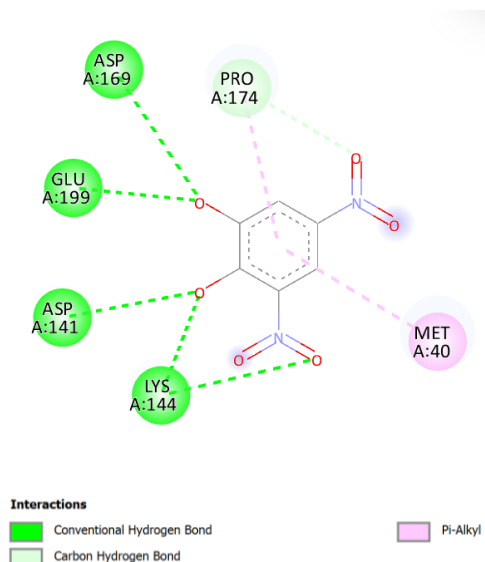
Keterangan: Visualisasi interaksi Safinamide dengan *Monoamine oxidase B*.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif *Centella asiatica* terhadap *Catechol-O Methyltransferase*

Hasil penambatan 3.5 *Dinitrocatechol* sebagai *native ligand* enzim *Catechol-O methyltransferase* ditampilkan pada Tabel 4. Adapun visualisasi interaksi dan residu asam amino yang terbentuk dari hasil penambatan tersebut dapat dilihat pada Gambar 5.

Tabel 4 Penambatan Molekul Senyawa Aktif Daun Pegagan terhadap *Catechol-O Methyltransferase*

Ligan	ΔG (kcal/mol)	Residu Asam Amino	Persamaan Residu Asam Amino
3.5 <i>Dinitrocatechol</i> (Native ligand)	-3.7	Conventional Hydrogen Bond: Asp-169, Glu-199, Asp-141, Lys-144 Carbon Hydrogen Bond: Pro-174 Pi-Alkyl: Met-40	100%
Quercetin	-6.9	Van der Waals: Trp-143 Conventional Hydrogen Bond: Lys-144, Asn-170, Met-40, Glu-90 Pi-Pi T-shaped: Tyr-68, His-142 Pi-Alkyl: Pro-174	17%
Kaempferol	-6.6	Conventional Hydrogen Bond: Asn-170, Asp-141 , Glu-90 Pi-Sigma: Lys-144 Pi-Sulfur: Met-40 Pi-Pi T-shaped: Trp-143, His-142, Tyr-68	17%
Isoquercetin	-5.6	Conventional Hydrogen Bond: Glu-199 , Lys-144 Pi-Sigma: Met-40 Pi-Pi Stacked: Trp-143 Pi-Alkyl: Pro-174	33%
Alpha terpineol	-5.5	Conventional Hydrogen Bond: Asp-141 Alkyl: Trp-143, Tyr-68, Met-40	33%
Limonene	-5.4	Alkyl: Tyr-68, Met-40 , Trp-143	17%
Nerol	-5.1	Conventional Hydrogen Bond: Met-40, Carbon Hydrogen Bond: Asp-141 Alkyl: Trp-143, Pro-174	0%
Humulane	-4.8	Alkyl: Pro-174, Met-40 , Trp-143	17%
Nerolidol	-4.8	Conventional Hydrogen Bond: Lys-144 Pi-Sigma: Trp-143 Alkyl: Pro-174, Met-40 , Cys-173, Trp-38, Leu-198	33%
Geraniol	-4.8	Alkyl: Trp-143, Tyr-68, Met-40	17%
Madecassic acid	-4.2	Conventional Hydrogen Bond: Lys-5 Pi-Sigma: Trp-143 Pi-Alkyl: Trp-38	0%
Oleic acid	-4.0	Alkyl: Trp-143, Pro-174, Lys-144, Met-40 , Tyr-68	17%
Linoleic acid	-4.0	Alkyl: Met-40 , Pro-174, Trp-143, Lys-144	17%
Inositol	-3.5	Conventional Hydrogen Bond: Glu-199 , Asp-141 , Asn-170	33%
Palmitic acid	-3.5	Conventional Hydrogen Bond: Met-40 Carbon Hydrogen Bond: Ala-39 Alkyl: Pro-174 , Trp-143	17%
Glucose	-3.5	Conventional Hydrogen Bond: Asp-141 , Met-40, Glu-199 Carbon Hydrogen Bond: His-142, Lys-144, Asn-170	33%
Ascorbid acid	-3.4	Conventional Hydrogen Bond: Asn-170, Asp-141 , Asp-169 Carbon Hydrogen Bond: Met-40, Glu-199	33%



Gambar 5 Visualisasi 2D 3.5 Dinitrocatechol dengan Catechol-O Methyltransferase

Keterangan: Visualisasi interaksi 3.5 Dinitrocatechol dengan Catechol-O Methyltransferase.

PEMBAHASAN

Prediksi Profil Fisikokimia Senyawa Aktif

Hasil uji Lipinski's Rule of Five dari 14 senyawa yang dianalisis memiliki massa molekul kurang dari 500 Da, Kaempferol dan quercetin memiliki masa molekul <500 g/mol dan memiliki potensi absorpsi oral yang baik. Selain massa molekul, nilai Log P juga memiliki peran krusial dalam menentukan karakteristik senyawa. Nilai Log P optimal berada pada interval -4 hingga 5. Yang berimplikasi pada profil distribusi senyawa¹³. Senyawa dengan nilai Log P sangat rendah bersifat hidrofilik, sehingga sulit menembus membran lipid dan cenderung terdistribusi di kompartemen berair. Hal ini mengakibatkan penyerapan yang buruk di saluran pencernaan. Sebaliknya, molekul dengan Log P lebih dari 5 terlalu hidrofobik, menyebabkan penumpukan di jaringan lemak kelarutan plasma rendah, dan waktu eliminasi yang memanjang¹⁴. Dari analisis **Tabel 1**, Kaempferol dan kuersetin memiliki rentang ideal (-0.4 hingga 5) sehingga memiliki keseimbangan antara kelarutan dalam air dan lipid dan tidak menyebabkan terjadinya penumpukan pada jaringan lemak atau pemanjangan penyerapan.

Melengkapi evaluasi parameter fisikokimia tersebut, aspek ikatan hidrogen juga menjadi pertimbangan penting dalam prediksi bioavailabilitas senyawa. Ikatan hidrogen berperan penting dalam partisi dan permeabilitas obat. Kapasitas ikatan hidrogen yang tinggi membutuhkan lebih banyak energi untuk proses absorpsi¹⁵. Menurut aturan Lipinski, senyawa dengan lebih dari lima

akseptor ikatan hidrogen atau lebih dari sepuluh donor ikatan hydrogen cenderung memiliki permeabilitas dan distribusi yang rendah¹⁶. Kaempferol dan kuersetin berpotensi membentuk banyak ikatan dengan residu protein target. Pada senyawa memiliki nilai absorpsi yang stabil dan memiliki permeabilitas dan distribusi yang baik. Inositol tidak memenuhi karena nilai HBD terlalu tinggi (6) dan logP sangat rendah (-2.72), menandakan sangat polar dan sulit melewati membran. Jumlah H-Bond Acceptors (HBA) dan H-Bond Donor (HBD) yang berlebih dapat mengakibatkan kerusakan permeabilitas yang melintasi membran lipid bilayer¹⁷.

Prediksi Profil ADMET Senyawa Aktif *Centella asiatica*

Farmakokinetika adalah cabang ilmu yang fokus pada bagaimana jumlah obat dalam tubuh berubah seiring waktu, melibatkan proses seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat¹⁸. Dalam aspek absorpsi, evaluasi dilakukan melalui parameter permeabilitas CaCo2 dan absorpsi intestinal. Permeabilitas CaCo2 mengukur kemampuan senyawa menembus sel adenokarsinoma usus besar manusia, dengan klasifikasi tinggi (>70 nm/sec), sedang (4-70 nm/sec), dan rendah (<4 nm/sec)¹⁹. Seluruh 14 senyawa yang diteliti menunjukkan permeabilitas yang rendah. Sementara itu, absorpsi intestinal mengukur kemampuan penyerapan usus berdasarkan rasio ekskresi, dengan klasifikasi baik (70-100%), sedang (20-70%), dan buruk (<20%). Pada **Tabel 2** nilai CaCo-2 Kaempferol juga menunjukkan permeabilitas sedang terhadap usus sehingga dalam batas normal untuk dilakukan penyerapan oleh usus. Distribusi adalah tahap dalam farmakokinetik yang terjadi setelah obat diserap ke dalam tubuh dan memasuki sistem peredaran darah. Pada fase ini, obat akan tersebar ke berbagai cairan dan jaringan dalam tubuh²⁰. VDss mengindikasikan distribusi anatar jaringan dan plasma, dengan nilai <-0,15 L/kg dianggap rendah dan >0,45 L/kg dianggap tinggi. Empat senyawa (Linoleic acid, Oleic acid, Palmitic acid, Inositol) memiliki VDss <-0,15 menunjukkan dominasi di plasma, sementara 8 senyawa lainnya memiliki nilai antara -0,15 hingga 0,45 mengindikasikan distribusi sedang dan satu senyawa (Humulane) memiliki VDss tinggi. Parameter BBB (nilai >2 menunjukkan penetrasi tinggi, <0,1 menunjukkan penetrasi rendah) menunjukkan seluruh senyawa memiliki nilai <2, dengan delapan senyawa memiliki nilai <0,1 mengindikasikan penetrasi

otak yang sangat terbatas. LogBB menunjukkan kemampuan senyawa menembus sawar darah otak. Permeabilitas CNS (logPS >-2 menunjukkan kemampuan penetrasi, <-3 menunjukkan ketidakmampuan) memiliki logPS <-3, menunjukkan ketidakmampuan mereka menembus CNS. Kaempferol memiliki nilai mendekati ambang (-1), artinya berpotensi masuk CNS. Kuersetin bernilai lebih negatif (-2.79), artinya distribusinya ke otak terbatas. Konsisten dengan hasil evaluasi BBB²¹.

Parameter metabolisme mencakup inhibitor Cytochrome P450 serta substrat CYP2D6 dan CYP3A4. Cytochrome P450 adalah enzim yang berperan penting dalam reaksi oksidasi metabolisme steroid, asam lemak, xenobiotik, termasuk obat-obatan, racun, dan karsinogen. Suatu senyawa aktif dianggap mampu menghambat Cytochrome P450 jika konsentrasi yang diperlukan untuk menghambat 50% aktivitasnya kurang dari 10 Mm (Krihariyani et al., 2020). Sebagian besar senyawa tidak menghambat enzim metabolik utama CYP3A4 dan CYP2D6, artinya risiko interaksi obat rendah terhadap tubuh.

Proses ekskresi senyawa dapat diperkirakan dengan menganalisis nilai Total Clearance, Faktor ini berhubungan dengan bioavailabilitas dan menjadi dasar penting dalam menetapkan dosis untuk mencapai konsentrasi stabil dalam tubuh²². Kaempferol dan kuersetin tergolong sedang, artinya waktu tinggal di tubuh tidak terlalu lama maupun terlalu cepat dieliminasi. Uji toksisitas merupakan metode umum yang digunakan untuk mengukur toksisitas suatu senyawa dengan menilai potensi mutageniknya melalui bakteri. Senyawa yang memberikan hasil positif dalam uji ini diklasifikasikan sebagai mutagenik dan berpotensi menjadi karsinogen, yaitu zat yang dapat menyebabkan kanker²². Uji AMES didapatkan seluruh kaempferol dan kuersetin tidak mutagenik dan uji hepatoksisitas kaempferol dan kuersetin didapatkan hasil yang negatif kemungkinan tidak menyebabkan reaksi hepatoksisitas.

Penambatan Molekul Senyawa Aktif *Centella asiatica* dan Saffinamide dengan Monoamine oxidase B

Penambatan molekuler terhadap 14 senyawa aktif *Centella asiatica* pada MAOB menghasilkan data energi ikatan bebas (ΔG) yang menunjukkan afinitas lebih rendah dibandingkan saffinamide sebagai kontrol murni. Saffinamide merupakan obat *Monoamine Oxidase B* (MAO-B) inhibitor kelas obat yang secara selektif menghambat enzim MAO-B, yang bertanggung jawab untuk mendegradasi

dopamin di otak, sehingga memperpanjang aktivitas neurotransmitter ini pada pasien Parkinson²³. Inhibitor ini mengurangi pembentukan metabolit toksik dari dopamin seperti DOPAL (3,4-dihydroxyphenylacetaldehyde) dan mencegah aktivasi protoksikan seperti 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) menjadi neurotoksikan 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+) sehingga memberikan efek neuroprotektif potensial selain manfaat simtomatikanya²⁴.

Pada **Tabel 3** hasil penelitian menunjukkan bahwa 6 senyawa aktif yang diprediksi memiliki afinitas terhadap enzim MAOB (kode 2V5Z) berdasarkan nilai ΔG dan presentase kesamaan residu asam amino. Saffinamide (native ligan) memiliki nilai energi ikatan bebas (ΔG -8.9 kkal/mol). Senyawa dengan afinitas yang paling mendekati adalah Kaempferol (ΔG -8.5 kkal/mol; 8%), Kuersetin (ΔG -8.4 kkal/mol; 17%), Humulane (ΔG -7.56 kkal/mol; 8%), Nerolidol (ΔG -7.36 kkal/mol; 8%), Linoleic acid (ΔG -7.30 kkal/mol; 8%), dan Oleic acid (ΔG -7.10 kkal/mol; 8%). Berdasarkan hasil tersebut, senyawa aktif kaempferol dan kuersetin diketahui memiliki kestabilan ikatan yang baik pada enzim MAOB dibandingkan senyawa lainnya. Hal ini didasarkan pada prinsip bahwa nilai energi ikatan bebas yang semakin rendah pada kompleks protein-ligan mengindikasikan interaksi yang lebih optimal dan stabilitas pengikatan yang lebih baik²⁵. Analisis persamaan residu asam amino berperan dalam mengevaluasi potensi interaksi ligan uji dengan ligand binding domain (LBD) protein²⁶. Komparasi residu asam amino antara kompleks ligan-protein target dengan obat kontrol dapat memprediksi keberadaan sisi aktif dan fungsi penghambatan yang sama²⁷. Derajat kemiripan ikatan residu asam amino dengan sisi aktif kontrol berbanding lurus dengan potensi senyawa aktif dalam memodulasi penghambatan Monoamine oxidase B. Berdasarkan analisis persamaan residu asam amino, rata-rata pada senyawa hanya memiliki persamaan 8% pada senyawa aktif kaempferol dan kuersetin. Daun pegagan memiliki cara kerja penghambatan yang hampir berbeda dengan saffinamide (native ligan).

Penambatan Molekul Senyawa Aktif *Centella asiatica* dan 3.5 Dinitrocatechol dengan Catechol-O Methyltransferase

Hasil analisis penambatan yang tercantum menunjukkan bahwa 3.5

Dinitrocatechol memiliki nilai energi ikatan bebas (ΔG) -3.7 kkal/mol. Terdapat 12 senyawa aktif yang memiliki energi ikatan bebas (ΔG) yang lebih rendah yaitu Kuersetin (ΔG -6.88 kkal/mol ; 17%), Kaempferol (ΔG -5.61 kkal/mol ; 17%), Isokuersetin (ΔG -5.61 kkal/mol ; 33%), Alpha terpineol (ΔG -5.49 kkal/mol ; 33%), Limonene (ΔG -5.36 kkal/mol ; 17%), Nerol (ΔG -5.05 kkal/mol ; 0%), Humulane (ΔG -4.84 kkal/mol ; 17%), Nerolidol (ΔG -4.81 kkal/mol ; 33%), Geraniol (ΔG -4.78 kkal/mol ; 17%), Madecassic acid (ΔG -4.23 kkal/mol ; 0%), Oleic acid (ΔG -4.03 kkal/mol ; 17%), dan Linoleic acid (ΔG -3.98 kkal/mol ; 17%). Nilai energi ikatan bebas yang lebih rendah mengindikasikan afinitas pengikatan yang lebih kuat dan stabilitas kompleks reseptor-ligan yang baik²⁸.

Pada **Tabel 4** penambatan senyawa aktif terhadap enzim COMT dengan senyawa kuersetin dan kaempferol memiliki nilai yang paling stabil. Analisis persamaan residu asam amino dilakukan terhadap kompleks ligan-reseptor. Analisis menunjukkan nilai persamaan residu asam amino pada kuersetin dan kaempferol adalah 17 %. Presentase kemiripan ini mencerminkan derajat kesamaan dalam hal interaksi spesifik pada sisi aktif enzim COMT. Semakin tinggi tingkat kemiripan dengan obat kontrol, semakin besar probabilitas senyawa tersebut untuk menginsisi respon penghambatan yang serupa²⁹. Kuersetin dan kaempferol memiliki presentase kesamaan yang rendah sehingga memiliki kesamaan penghambatan cukup berbeda dibandingkan 3.5 *Dinitrocatechol* (*native ligand*).

KESIMPULAN

1. Kaempferol memiliki ikatan yang stabil dengan nilai afinitas yang rendah. Namun pada hasil persamaan residu asam amino memiliki nilai yang rendah sehingga hampir tidak memiliki potensi penghambatan yang sama dengan native ligand.
2. Kuersetin menunjukkan kemampuan ikatan yang stabil terhadap COMT

dengan nilai afinitas yang rendah. Namun pada hasil persamaan residu asam amino memiliki nilai yang rendah sehingga hampir tidak memiliki potensi penghambatan yang sama dengan *native ligand*.

3. Hasil prediksi farmakokinetik dan toksisitas melalui pkCSM menunjukkan bahwa kaempferol dan kuersetin memiliki profil ADMET yang baik, termasuk kelarutan, absorpsi, dan toksisitas (tidak bersifat mutagenik maupun hepatotoksik), meskipun kuersetin memiliki penetrasi terbatas terhadap sawar darah otak.

SARAN

Berdasarkan hasil analisis data, senyawa aktif daun pegagan (*Centella asiatica*) diprediksi memiliki potensi ikatan yang stabil terhadap MAOB dan COMT. Saran peneliti diperlukan serangkaian penelitian lanjutan terkait persamaan residu asam amino yang memiliki presentase yang masih kecil dan dilakukan pencarian potensi antiparkinson yang lain.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini terlaksana atas dukungan pendanaan dari Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dan Ikatan orangtua Mahasiswa (IOM). Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada dr. Shinta Kusuwati, Sp. S yang menjadi pembimbing 1 dan bapak Denis Mery Mirza, M.Farm yang menjadi pembimbing 2.

REFERENSI

1. Nataraj J, Manivasagam T, Justin Thenmozhi A, Essa MM. Neuroprotective effect of asiatic acid on rotenone-induced mitochondrial dysfunction and oxidative stress-mediated apoptosis in differentiated SH-SY5Y cells. *Nutr Neurosci*. 2017 Jul 3;20(6):351–9.
2. Subaraja M, Vanisree AJ. The novel phytocomponent asiaticoside-D isolated from *Centella asiatica* exhibits monoamine oxidase-B inhibiting potential in the rotenone degenerated cerebral ganglions of *Lumbricus terrestris*. *Phytomedicine*. 2019 May 1;58.
3. Wang X, Chi J, Huang D, Ding L, Zhao X, Jiang L, et al. α -synuclein promotes progression of Parkinson's disease by upregulating autophagy signaling

- pathway to activate NLRP3 inflammasome. *Exp Ther Med*. 2019 Dec 5;
4. Kusumawati S, Endharti A, Balafif F, Kurniawan S, Anaqah R, Khotimah H. Molecular Dynamics Study of Thymoquinone and Madecassoside as Potential Anti-Parkinson's Agents via Dopamine D2 Receptor Modulation. *Tropical Journal of Natural Product Research* [Internet]. 2025 Apr 30;9(4):1625. Available from: <https://www.tjnpr.org/index.php/home/article/view/6207>
 5. Regensburger M, Ip CW, Kohl Z, Schrader C, Urban PP, Kassubek J, et al. Clinical benefit of MAO-B and COMT inhibition in Parkinson's disease: practical considerations. Vol. 130, *Journal of Neural Transmission*. Springer; 2023. p. 847–61.
 6. Adamiak-Giera U, Jawieñ W, Pierzchlińska A, Białecka M, Kobierski JD, Janus T, et al. Pharmacokinetics of levodopa and 3-o-methyldopa in parkinsonian patients treated with levodopa and ropinirole and in patients with motor complications. *Pharmaceutics*. 2021 Sep 1;13(9).
 7. Li J, Long X, Hu J, Bi J, Zhou T, Guo X, et al. Multiple pathways for natural product treatment of Parkinson's disease: A mini review. *Phytomedicine*. 2019 Jul 1;60.
 8. Prieto-Martínez FD, Arciniega M, Medina-Franco JL. Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos. *TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*. 2018 May 4;21.
 9. Vidal-Limon A, Aguilar-Toalá JE, Liceaga AM. Integration of Molecular Docking Analysis and Molecular Dynamics Simulations for Studying Food Proteins and Bioactive Peptides. Vol. 70, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. American Chemical Society; 2022. p. 934–43.
 10. Agu PC, Afiukwa CA, Orji OU, Ezech EM, Ofoke IH, Ogbu CO, et al. Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Sci Rep*. 2023 Dec 1;13(1).
 11. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem*. 2010 Jan 30;31(2):455–61.
 12. Ramírez D, Caballero J. Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data? *Molecules*. 2018;23(5).
 13. Maria Angelina Genere Koban, Sri Rahayu Lestari, Frida Kunti Setiowati. Analisis In Silico Naringenin dari Umbi Akar Batu (*Gerrardanthus macrorrhizus* Harv.ex Benth. & Hook.f.) sebagai Antitusif terhadap Reseptor N-methyl-D-aspartate. *Biota : Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*. 2022 Oct 30;172–82.
 14. Izzaturahmi AS, Pauziah ASU, Virliana A, Sitinjak GML, Ramadhiany ZZ, Elaine AA, et al. Indonesian Journal of Biological Pharmacy In Silico Study of Licorice (*Glycyrrhiza glabra* L.) on VEGFR-2 Receptors in Breast Cancer [Internet]. Available from: <https://jurnal.unpad.ac.id/ijbp>
 15. Notario D, Notario Program Studi Farmasi D. Pemodelan Farmakokinetika Berbasis Populasi dengan R: Model Dua Kompartemen Ekstravaskuler (Population-Based Pharmacokinetics Modeling with R: Two Compartment Extravascular Model). *Galenika Journal of Pharmacy* [Internet]. 2018;4(1):2442–8744. Available from: <http://jurnal.untad.ac.id/jurnal/index.php/Galenika/index>
 16. 567974-farmakokinetika-1d2181b1.
 17. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development q settings [Internet]. Vol. 46, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001. Available from: www.elsevier.com/locate/drugdeliv
 18. Hakiki A, Banjarmasin M, Selatan K. Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α . *Jurnal Ilmu Kefarmasian* [Internet]. 2024;5(2). Available from: <https://www.rcsb.org/>.
 19. Wilapangga A, Sutyono B, Permadi T, Noordam ER. Potensi Farmakokinetika dan Toksisitas Benzyl Î²-D-Glucoside dari Piper crocatum: Studi In Silico. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*. 2024 Aug 18;6(2).

20. Salman S, Setiawan D, Firawati F, Nuradi N, Usman S. Farmakokinetika. <https://repository.penerbiteurka.com/publications/567974/farmakokinetika#cite>. 2024;
21. Nursanti O. Prediksi Toksisitas Dan Farmakokinetika Untuk Mendapatkan Kandidat Obat Antidiabetes [Internet]. Vol. 3, Journal of Pharmaceutical Care and Sciences. Available from: <https://ejurnal.unism.ac.id/index.php/jpcs>
22. Krihariyani D, Sasongkowati R, Haryanto · Edy. Studi In Silico Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, Dan Aktivitas Imunomodulator Brazilein Kayu Secang Terhadap Enzim 3-Chymotrypsin-Like Cysteine Protease Coronavirus.
23. Finberg JPM, Rabey JM. Inhibitors of MAO-A and MAO-B in psychiatry and neurology. Vol. 7, Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media S.A.; 2016.
24. Langston JW. The MPTP story. Vol. 7, Journal of Parkinson's Disease. IOS Press; 2017. p. S11–9.
25. Syahputra G, Pascasarjana S. Simulasi Docking Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. 2014.
26. Pitaloka AD, Nurhijriah CY, Musyaffa HA, Azzahra AM. Indonesian Journal of Biological Pharmacy Molecular Docking of Chemical Constituents of Dayak Onion (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) towards VHR Receptors as Candidates for Cervical Anticancer Drugs [Internet]. 2023. Available from: <https://www>.
27. Abdillah MY, Amalia Y, Novita D. Studi In Silico: Potensi Senyawa Aktif Daun Serai (*Cymbopogon Citratus*) Sebagai Obat Herbal Antiinflamasi Dengan Mekanisme Aktivasi Cox-1 Dan Penghambatan Cox-2 [Internet]. Available from: <http://mgltools.scripps.edu/>
28. Espinoza S, Manago F, Leo D, D. Sotnikova T, R. Gainetdinov R. Role of Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Dependent Processes in Parkinson's Disease and L-DOPA Treatment. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2012 Oct 1;11(3):251–63.
29. Pebralia J, Restianingsih T, Yeny Sirait F, Regina I. Analisis Molekular Docking in Silico Terhadap Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (*Corymbia citriodora*) [Internet]. Available from: <https://www.ejournal.unib.ac.id/index.php/nmj>