



## MOLECULAR DOCKING OF BRASSICASTEROL INHIBITION FROM GREEN MUSTARD PLANT (*Brassica chinensis* var. *parachinensis*) WITH CYTOCHROME P450 IN TREATING CHAGAS DISEASE

Ade Irma Fahira, Okta Suryani\*

Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang  
Jln. Prof. Dr. Hamka Air Tawar, Padang, 25131, Indonesia.

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 22 Jun 2024,

Revised 30 Oct 2024,

Accepted 31 Oct 2024,

Available online 11 Nov 2024,

#### Keywords:

- ✓ Adsorbent,
- ✓ Molecular Docking,
- ✓ Brassicasterol,
- ✓ Cytochrome P450,
- ✓ Chagas Disease,
- ✓ *Brassica chinensis* var. *parachinensis*

\*corresponding author:

[okta.suryani.os@gmail.com](mailto:okta.suryani.os@gmail.com)

Phone: +62

[https://doi.org/10.31938/jsn.v](https://doi.org/10.31938/jsn.v14i3.736)

[14i3.736](https://doi.org/10.31938/jsn.v14i3.736)

### ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the potential of brassicasterol found in mustard greens as a cytochrome P450 inhibitor using a computational approach. The research method involved the use of various software such as PyRx, Pymol, Protein Plus, Protein Data Bank (PDB), and Lipinski's rule to analyze the molecular interactions and physicochemical characteristics of brassicasterol. The analysis results showed that brassicasterol has a significant affinity for cytochrome P450, with binding affinity values reaching -8.5, -8.4, and -8.2. RMSD analysis also showed that the brassicasterol-cytochrome P450 complex showed good stability, with RMSD values ranging from 0 to 2.832. The use of Protein Plus software illustrated the interaction between brassicasterol and cytochrome P450, while Lipinski analysis showed that brassicasterol meets the expected physicochemical criteria to be a chagas disease drug candidate, such as a molecular mass of 353, having one hydrogen bond donor and acceptor, and having a log P of 2.2 and a molar reactivity of 99.08. These findings provide new insights into therapeutic development in treating chagas disease using mustard green extract and brassicasterol as a cytochrome P450 inhibitor, but further study is needed to verify the potential of brassicasterol as a chagas disease drug.

**Penambatan Molekuler Inhibisi Brassicasterol dari Tumbuhan Sawi Hijau (*Brassica chinensis* var. *parachinensis*) dengan Sitokrom P450 dalam mengobati Penyakit Chagas**

### ABSTRAK

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi potensi brassicasterol yang terdapat dalam tumbuhan sawi hijau sebagai inhibitor sitokrom P450 dengan menggunakan pendekatan komputasi. Metode penelitian melibatkan penggunaan berbagai perangkat lunak seperti PyRx, Pymol, Protein Plus, Protein Data Bank (PDB), dan aturan Lipinski untuk menganalisis interaksi molekuler dan karakteristik fisikokimia brassicasterol. Hasil analisis menunjukkan bahwa brassicasterol memiliki afinitas yang signifikan terhadap sitokrom P450, dengan nilai *binding affinity* mencapai -8,5, -8,4, dan -8,2. Analisis RMSD juga menunjukkan bahwa kompleks brassicasterol-sitokrom P450 menunjukkan stabilitas yang baik, dengan nilai RMSD berkisar antara 0 hingga 2,832. Penggunaan perangkat lunak Protein Plus menggambarkan interaksi antara brassicasterol dan sitokrom P450, sedangkan analisis Lipinski menunjukkan bahwa brassicasterol memenuhi kriteria fisikokimia yang diharapkan untuk menjadi kandidat obat penyakit chagas, seperti massa molekul 353, memiliki satu donor dan akseptor ikatan hidrogen, serta memiliki log P sebesar 2,2 dan reaktivitas molar sebesar 99,08. Temuan ini memberikan wawasan baru dalam pengembangan terapi dalam mengobati penyakit chagas menggunakan ekstrak sawi hijau dan brassicasterol sebagai inhibitor sitokrom P450. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memverifikasi potensi brassicasterol sebagai obat penyakit chagas.

Kata Kunci: Penambatan Molekuler, Brassicasterol, Sitokrom P450, penyakit Chagas, *Brassica chinensis* var. *parachinensis*

### PENDAHULUAN

Brassicasterol adalah salah satu produk alami yang termasuk dalam kelompok fitosterol, yaitu

senyawa yang disebut sebagai sterol/estersterol tanaman. Senyawa ini dihasilkan oleh berbagai jenis ganggang uniseluler dan beberapa tanaman darat, salah satunya terdapat dalam tanaman sawi



hijau (Ragasa et al., 2013) dan brassicasterol memiliki nilai gizi yang diakui sebagai tambahan makanan. Efek yang paling dikenal dari fitosterol pada kesehatan manusia adalah kemampuannya menurunkan kadar kolesterol (Xu et al., 2020). Namun, manfaat kesehatan dari fitosterol telah menjadi subjek perdebatan selama beberapa waktu. Baru-baru ini, Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat/*Food and Drug Administration* (FDA) memberikan klarifikasi dan verifikasi terkait klaim kesehatan mengenai fitosterol. FDA menyatakan bahwa makanan yang mengandung  $\pm 0,65$  g ester sterol tanaman per porsi dengan dikonsumsi dua kali sehari bersama makanan, untuk total asupan harian minimal 1,3 g, dapat membantu mengurangi risiko penyakit jantung. Hal tersebut dianjurkan sebagai bagian dari pola makan rendah lemak jenuh dan kolesterol (Hassan, 2020).

Enzim sitokrom P450 dapat ditemukan di berbagai Kingdom biologis dan sebagian besar Filum yang telah diteliti. Saat ini, lebih dari 17.000 gen P450 telah diidentifikasi dan jumlah ini terus meningkat seiring dengan penemuan sekuens genom baru (Guengerich, 2019). Secara umum, enzim P450 yang memiliki relevansi medis adalah yang berperan dalam metabolisme substrat endogen yang penting dan sering kali mengatur kadar substrat tersebut. Oleh karena itu, perubahan dalam aktivitas enzim P450 ini dapat menyebabkan penyakit serius pada manusia (Pikuleva & Waterman, 2013).

Sitokrom P450 adalah sekelompok enzim yang berperan penting dalam metabolisme berbagai senyawa asing yang masuk ke dalam tubuh, termasuk obat-obatan. Sitokrom P450 merupakan enzim monooksigenase utama yang terlokalisasi dalam retikulum endoplasma (Sari et al., 2023). Enzim ini tersebar luas dalam berbagai sistem kehidupan, dari bakteri hingga manusia. Penamaan P450 diberikan karena enzim ini pertama kali ditemukan dalam preparat mikrosom yang telah direduksi secara kimiawi dan ketika terpapar pada karbon monoksida, menunjukkan puncak absorpsi yang khas pada panjang gelombang 450 nm (Iacopetta et al., 2023).

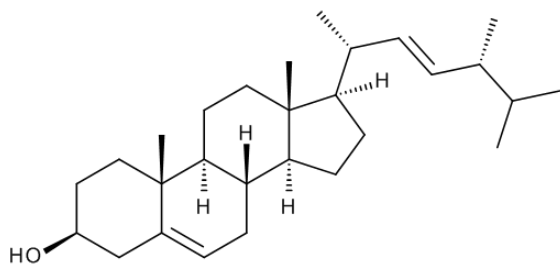
Penyakit Chagas (*Chagas Disease*) adalah suatu antropozoonosis yang disebabkan oleh parasit protozoa *Trypanosoma cruzi*. Penyakit ini memengaruhi sekitar 6-8 juta orang di seluruh dunia dan menyebabkan sekitar 50.000 kematian setiap tahunnya. Orang yang tinggal di daerah berisiko terinfeksi ada sekitar 65-100 orang di seluruh dunia. Meskipun telah berlalu lebih dari satu abad sejak penemuan penyakit ini, penyakit

Chagas tetap menjadi salah satu masalah kesehatan masyarakat yang signifikan di banyak negara di Amerika Latin (Martinez et al., 2020).

Walaupun jalur penularan infeksi pada awalnya dianggap hanya melalui kontaminasi luka atau selaput lendir dengan kotoran serangga yang mengandung *Trypanosoma cruzi*, ada juga bentuk penularan lain yang penting. Hal ini mencakup infeksi oral melalui makanan dan minuman yang terkontaminasi oleh parasit, transfusi darah, transplantasi organ, serta infeksi yang diturunkan dari orang tua ke anak. Dalam beberapa dekade terakhir, penyakit Chagas juga telah menarik perhatian di tempat-tempat yang bukan merupakan daerah endemik, seperti Kanada, Amerika Serikat, Eropa, Australia dan Jepang karena adanya migrasi individu dari daerah-daerah endemik (Lidani et al., 2019).

Sitokrom P450 memiliki peran penting dalam metabolisme obat-obatan anti-chagas. Enzim ini bertanggung jawab dalam mengubah struktur kimia obat, sehingga tubuh dapat lebih mudah dalam memproses dan mengeluarkannya. Namun, variasi genetik pada enzim sitokrom P450 dapat menyebabkan perbedaan individu dalam metabolisme obat. Hal ini dapat memengaruhi efektivitas pengobatan, seperti beberapa orang membutuhkan dosis lebih tinggi atau lebih rendah dalam obat yang sama (Pérez-Antón et al., 2018). Selain itu, enzim sitokrom P450 juga berperan dalam patogenesis penyakit dengan mengubah senyawa yang dihasilkan oleh parasit *Trypanosoma cruzi*. Enzim sitokrom P450 dapat mengaktifkan senyawa-senyawa tertentu yang dihasilkan oleh parasit, sehingga dapat meningkatkan toksisitasnya terhadap sel-sel tubuh. Proses ini dapat berkontribusi pada kerusakan jaringan jantung dan sistem saraf yang khas pada penyakit chagas (Macedo & Pena, 1998).

Penelitian ini merupakan penelitian baru yang memberikan kontribusi signifikan. Pertama, penelitian ini memanfaatkan brassicasterol, sebuah senyawa yang ditemukan dalam sayuran sawi (*Brassica chinensis* var. *parachinensis*), sebagai inhibitor untuk meredakan penyakit Chagas dengan berinteraksi dengan sitokrom P450. Pendekatan komputasi yang digunakan dalam penelitian ini memberikan pemahaman yang mendalam tentang interaksi molekuler antara brassicasterol dan sitokrom P450. Hal ini berpotensi mengarah pada pengembangan terapi yang lebih tepat sasaran dan efektif dalam mengobati penyakit Chagas.



Gambar 1. Struktur Brassicasterol

Kontribusi dari penelitian ini adalah menyediakan pondasi yang kuat untuk pengembangan inovasi terapeutik yang difokuskan pada target spesifik dalam pengobatan penyakit Chagas. Hal ini diharapkan dapat meningkatkan efektivitas pengobatan dan tingkat kelangsungan hidup pasien (Hayaza et al., 2019). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memperdalam pemahaman terhadap potensi brassicasterol dalam mengobati penyakit menular. Pendekatan komputasi dapat menyoroiti bahwa penyakit Chagas dapat menyebabkan kerusakan serius pada jantung dan sistem pencernaan. Jika tidak segera diobati, maka pengembangan terapi yang lebih efektif dan spesifik dalam penanganannya.

## BAHAN DAN METODE

Metode penelitian yang diterapkan dalam penelitian ini disusun secara sistematis dan menyeluruh untuk mengeksplorasi potensi brassicasterol dari ekstrak tanaman sawi hijau (*Brassica chinensis* var. *parachinensis*) sebagai stimulan dalam membunuh parasit *Trypanosoma cruzi*. Pendekatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah pendekatan komputasi.

Tahap awal dalam penelitian ini adalah memperoleh struktur molekul brassicasterol, seperti database kimia terbuka, PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan struktur tersebut dievaluasi menggunakan perangkat lunak Pymol (<https://pymol.org/2/>) (Aini et al., 2022). Untuk memverifikasi keakuratannya, struktur sitokrom P450 diperoleh dari *Protein Data Bank* (PDB) (<https://www.rcsb.org/>). Kedua struktur tersebut dimasukkan ke dalam perangkat lunak PyRx (<https://pyrx.sourceforge.io/>) dengan menganalisis interaksi molekuler antara brassicasterol dan sitokrom P450, PyRx memungkinkan pemodelan molekuler, docking, dan visualisasi interaksi dengan tingkat akurasi yang tinggi (Zainul et al., 2023a).

Untuk memperhitungkan parameter farmakokinetik dan menganalisis aktivitas peningkatan sitokrom P450 dengan brassicasterol, maka menggunakan program Protein Plus (<https://protein.plus/>). Dalam analisis ini, afinitas pengikatan dihitung untuk menilai kekuatan interaksi antara brassicasterol dan sitokrom P450. Selain itu, *Root Mean Square Deviation* (RMSD) digunakan untuk mengestimasi stabilitas kompleks brassicasterol-sitokrom P450. Semakin rendah RMSD maka akan semakin tinggi *binding affinity*, sehingga brassicasterol lebih efektif bertindak sebagai inhibitor. Selain itu, lima aturan Lipinski juga digunakan dalam analisis farmakokinetik untuk menilai potensi brassicasterol untuk mengobati penyakit Chagas (Rosalina et al., 2023).

Pendekatan ini dirancang untuk mengurangi kebutuhan akan uji *in-vivo* yang memerlukan waktu dan penelitian yang mahal. Metode ini menyediakan cara yang efisien dan efektif untuk menganalisis interaksi molekuler, serta parameter farmakokinetik brassicasterol sebagai stimulan dalam penyakit Chagas (Mawaddani et al., 2022).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian menunjukkan keberhasilan dalam menggali potensi brassicasterol sebagai stimulan untuk membasmi parasit *Trypanosoma cruzi* pada penyakit Chagas melalui pendekatan komputasi. *Binding affinity* yang tercatat yaitu -8,5; -8,4; dan -8,2 menggambarkan bahwa brassicasterol memiliki afinitas yang tinggi terhadap sitokrom P450, menunjukkan kemungkinan interaksi yang signifikan antara brassicasterol dan enzim sitokrom P450. Analisis RMSD menunjukkan nilai 0,0; 1,573; dan 2,832 mengindikasikan stabilitas kompleks brassicasterol-sitokrom P450. Untuk informasi lebih rinci, Tabel 1 menyajikan hasil perhitungan afinitas pengikatan dan RMSD menggunakan aplikasi PyRx (Zainul et al., 2023b).

Evaluasi parameter farmakokinetik menggunakan lima aturan Lipinski menunjukkan bahwa brassicasterol memenuhi semua kriteria yang diperlukan untuk dianggap sebagai kandidat obat dalam mengobati penyakit Chagas. Massa molekul 353, memiliki satu donor ikatan hidrogen dan satu akseptor ikatan hidrogen, serta nilai Log P sebesar 2,2, menunjukkan kelarutan yang memadai. Selain itu, reaktivitas molar sebesar 99,08 menunjukkan potensi aktivitas yang reaktif (Ivanović et al., 2017).

Data Aturan Lima Lipinski disajikan dalam Tabel 2, sementara hasil 2 dimensi dari Protein Plus untuk brassicasterol dan sitokrom P450 ditampilkan dalam Gambar 2. Berdasarkan Gambar 2, residu His392A bersifat basa lemah dengan gugus imidazol yang berperan sebagai akseptor proton dalam interaksi dengan gugus hidroksil pada molekul brassicasterol. Posisi His392A yang strategis di situs aktif enzim memfasilitasi interaksi langsung antara his392A dengan brassicasterol. Sementara itu, asam amino lain dalam sitokrom P450 juga dapat berinteraksi, tetapi sifat kimia dan posisi asam amino akan menentukan jenis dan kekuatan interaksi yang terbentuk. Interaksi antara ligan brassicasterol dan

sitokrom P450 ditandai dengan interaksi dari gugus C=O yang berasal dari asam amino pada sitokrom P450 dengan OH dari brassicasterol.

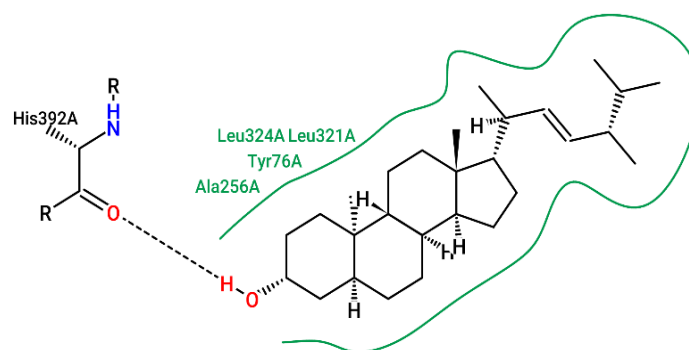
Banyak molekul yang mampu membentuk ikatan hidrogen, berinteraksi dengan pelarut kimia dan membentuk ikatan hidrogen. Molekul-molekul yang menerima hidrogen juga dapat memengaruhi permeabilitas senyawa, karena berinteraksi dengan baik dengan pelarut yang memiliki ikatan hidrogen. Hasilnya, zat-zat yang cenderung berinteraksi dengan baik dengan kutub pelarut dapat mengurangi kemampuan molekul tersebut untuk menembus lapisan lipid membran (Mulyati et al., 2022).

Tabel 1. *Binding Affinity* dan RMSD brassicasterol dan Sitokrom P450

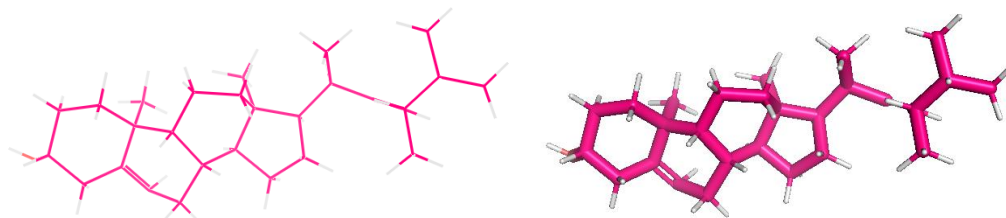
Ligan	<i>Binding Affinity</i>	RMSD/ub	RMSD/lb
CYP51A1_Cytochrome_P450_CYP51A1	-8,5	0	0
CYP51A1_Cytochrome_P450_CYP51A1	-8,5	7,655	4,603
CYP51A1_Cytochrome_P450_CYP51A1	-8,5	7,553	3,775
CYP51A1_Cytochrome_P450_CYP51A1	-8,4	7,327	4,188
CYP51A1_Cytochrome_P450_CYP51A1	-8,2	7,255	3,161
CYP51A1_Cytochrome_P450_CYP51A1	-8,1	7,206	4,178
CYP51A1_Cytochrome_P450_CYP51A1	-7,8	7,541	3,593
CYP51A1_Cytochrome_P450_CYP51A1	-7,8	3,288	1,573
CYP51A1_Cytochrome_P450_CYP51A1	-7,6	4,223	2,832

Tabel 2. Data Lipinski

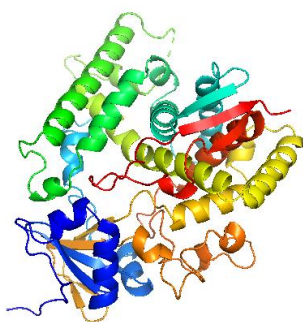
Massa	<i>Hydrogen Bond Donor</i>	<i>Hydrogen Bond Acceptor</i>	Log P	<i>Molar reactivity</i>
353,000000	1	1	2,212550	99,088768



Gambar 2. Visualisasi 2 Dimensi dari Interaksi antara Ligan Brassicasterol dan Sitokrom P450



Gambar 3. (a) Visualisasi 2 Dimensi Brassicasterol, (b) Visualisasi 3 Dimensi Brassicasterol



Gambar 4: Protein Sitokrom P450

Secara keseluruhan, analisis ini menunjukkan bahwa brassicasterol memiliki potensi sebagai obat dalam pengobatan infeksi parasit *T. cruzi* melalui interaksinya dengan sitokrom P450. Keberhasilan penelitian ini dalam menggunakan pendekatan komputasi memberikan kontribusi yang penting terhadap pengembangan terapi baru yang efektif dan aman. Meskipun demikian, penemuan ini bersifat spekulatif dan memerlukan penelitian lebih lanjut dalam uji biologis dan klinis untuk memvalidasi potensi terapeutik brassicasterol dalam pengobatan infeksi parasit *T. cruzi* pada penyakit Chagas (Naw et al., 2022).

Penelitian ini menafsirkan potensi brassicasterol sebagai stimulan dalam infeksi *T. cruzi* pada penyakit Chagas. Berdasarkan analisis, brassicasterol menunjukkan afinitas yang kuat terhadap sitokrom P450 melalui pengujian *binding affinity* menandakan adanya interaksi molekuler yang signifikan antara keduanya. Hal ini menunjukkan kemungkinan brassicasterol untuk mempengaruhi aktivitas dari sitokrom P450. Penafsiran ini secara langsung menyoroti potensi brassicasterol sebagai obat untuk mengatasi gangguan infeksi parasit pada penyakit Chagas (Balachandran et al., 2023).

Dengan melihat data RMSD, ditemukan bahwa kombinasi antara brassicasterol dan enzim sitokrom P450 membentuk struktur yang stabil. Kestabilan ini sangat krusial karena memengaruhi kemampuan brassicasterol untuk merangsang aktivitas enzim. Hasil penelitian ini

menindikasikan bahwa brassicasterol memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai obat baru yang dapat berinteraksi dengan enzim sitokrom P450 secara efektif (Lin et al., 2020).

Brassicasterol memenuhi batasan jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen serta memiliki massa molekul yang memadai yaitu 353. Selain itu, nilai log P dan reaktivitas molar yang tercatat menunjukkan sifat fisikokimia yang sesuai dengan karakteristik yang diinginkan dari suatu obat. Hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa brassicasterol memenuhi persyaratan kualifikasi sebagai kandidat obat dalam mengobati penyakit Chagas. Interpretasi terakhir berkaitan dengan analisis parameter farmakokinetik menggunakan lima aturan Lipinski. Ini menunjukkan bahwa brassicasterol memiliki potensi farmakologis yang layak digunakan dalam pengobatan penyakit Chagas (Wijaya et al., 2021).

Gambar 3 dan 4 memperlihatkan ligan brassicasterol dan protein sitokrom P450. Secara keseluruhan, temuan ini mendukung potensi brassicasterol sebagai stimulan dalam pengobatan penyakit Chagas, jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya. Penemuan sejenis yang melibatkan senyawa sitokrom P450 lainnya dan pemanfaatan senyawa alami untuk menangani masalah serius pada jantung dan pencernaan. Hal ini menunjukkan bahwa regulasi aktivitas sitokrom P450 dapat menjadi pendekatan yang efektif dalam mengatasi infeksi parasit *T. cruzi*.

Hasil perbandingan dengan studi yang menerapkan metode komputasi juga

menunjukkan validitas dan efektivitas pendekatan ini dalam mengevaluasi interaksi molekuler, serta parameter farmakokinetik. Penemuan serupa yang berhubungan dengan penggunaan pendekatan komputasi untuk mengevaluasi interaksi dengan enzim target atau mengidentifikasi senyawa yang berpotensi dalam pengobatan penyakit Chagas, menyoroti pentingnya pendekatan komputasi dalam penelitian obat.

Studi tersebut akan memberikan pemahaman yang lebih dalam tentang efektivitas dan keamanan penggunaan brassicasterol sebagai stimulan dalam pengobatan infeksi parasit pada penyakit Chagas, serta memberikan bukti lebih lanjut mengenai potensi terapeutiknya. Secara keseluruhan, perbandingan dengan penelitian sebelumnya memberikan dukungan dan pemahaman yang lebih komprehensif tentang potensi brassicasterol sebagai stimulan pada penyakit Chagas. Penemuan ini menegaskan pentingnya penelitian lanjutan untuk memvalidasi hasil komputasi dan memahami efek dan potensi terapeutik brassicasterol dalam mengatasi gangguan infeksi ini.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, menunjukkan bahwa senyawa brassicasterol dari tumbuhan sawi hijau memiliki potensi sebagai *affinity* dalam mengatasi penyakit Chagas serta memiliki interaksi yang kuat dengan enzim sitokrom P450. Analisis komputasi juga menunjukkan bahwa brassicasterol memiliki *binding affinity* -8,5, -8,4, dan -8,2 dan struktur kompleks yang stabil dengan sitokrom P450. Selain itu, senyawa ini juga memenuhi lima aturan Lipinski, menunjukkan potensi sebagai obat yang efektif untuk mengatasi penyakit Chagas.

Namun, studi ini masih pada tahap awal, sehingga memerlukan validasi lebih lanjut melalui penggunaan model biologis dan uji klinis untuk memverifikasi potensi brassicasterol. Penemuan ini memiliki potensi untuk memperluas pemahaman tentang penggunaan brassicasterol dalam pengobatan penyakit Chagas dan dapat menjadi landasan bagi penelitian lebih lanjut di bidang ini.

## DAFTAR PUSTAKA

Aini, N. S., Kharisma, V. D., Widyananda, M. H., Muradlo, A. A. A., Probojati, R. T., Turista,

D. D. R., Tamam, M. B., Jakhmola, V., Novaliendry, D., Mandeli, R. S., Oktavia, B., Albari, M. T., Al Aziz, S., Ghifari, M. R., Suryani, O., Azhari, P., Ghifari, M. A., Purnamasari, D., Samala, A. D., ... Zainul, R. (2022). Bioactive Compounds from Purslane (*Portulaca oleracea* L.) and Star Anise (*Illicium verum* Hook) as SARS-CoV-2 Antiviral Agent via Dual Inhibitor Mechanism: *In Silico* Approach. *Pharmacognosy Journal*, 14(4), 352–357. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.106>

Balachandran, A., Choi, S. B., Beata, M. M., Małgorzata, J., Froemming, G. R. A., Lavilla, C. A., Billacura, M. P., Siyumbwa, S. N., & Okechukwu, P. N. (2023). Antioxidant, Wound Healing Potential and *In Silico* Assessment of Naringin, Eicosane and Octacosane. *Molecules*, 28(3). <https://doi.org/10.3390/molecules28031043>

Guengerich, P. F. (2019). Cytochrome P450 Research and The Journal of Biological Chemistry. *Journal of Biological Chemistry*, 294(5), 1671–1680. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM118.004144>

Hassan, S. T. S. (2020). Brassicasterol with dual anti-infective properties against HSV-1 and *Mycobacterium tuberculosis*, and cardiovascular protective effect: Nonclinical *in vitro* and *in silico* assessments. *Biomedicines*, 8(5). <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES8050132>

Hayaza, S., Istiqomah, S., Kuncoroningrat Susilo, R. J., Inayatillah, B., Ansori, A. N. M., Winarni, D., Husen, S. A., & Darmanto, W. (2019). Antidiabetic Activity of Ketapang (*Terminalia catappa* L.) Leaves Extract in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Indian Veterinary Journal*, 96(12), 11–13.

Iacopetta, D., Ceramella, J., Catalano, A., Scali, E., Scumaci, D., Pellegrino, M., Aquaro, S., Saturnino, C., & Sinicropi, M. S. (2023). Impact of Cytochrome P450 Enzymes on the Phase I Metabolism of Drugs. *Applied Sciences (Switzerland)*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/app13106045>

Ivanović, V., Rančić, M., Arsić, B., & Pavlović, A. (2017). *Lipinski's rule of five, famous extensions and famous exceptions Lipinski rule of five*. 3(1), 171–177.

- Kharisma, V. D., Ansori, A. N. M., & Nugraha, A. P. (2020). Computational study of ginger (*Zingiber Officinale*) as E6 inhibitor in human papillomavirus type 16 (Hpv-16) infection. *Biochemical and Cellular Archives*, 20(August), 3155–3159. <https://doi.org/10.35124/bca.2020.20.S1.3155>
- Lidani, K. C. F., Andrade, F. A., Bavia, L., Damasceno, F. S., Beltrame, M. H., Messias-Reason, I. J., & Sandri, T. L. (2019). Chagas disease: From discovery to a worldwide health problem. *Journal of Physical Oceanography*, 49(6), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00166>
- Lin, X., Li, X., & Lin, X. (2020). A review on Applications of Computational Methods in Drug Screening and Design. *Molecules*, 25(6), 1–17. <https://doi.org/10.3390/molecules25061375>
- Macedo, A. M., & Pena, S. D. J. (1998). Genetic variability of *Trypanosoma cruzi*: Implications for the pathogenesis of Chagas disease. *Parasitology Today*, 14(3), 119–124. [https://doi.org/10.1016/S0169-4758\(97\)01179-4](https://doi.org/10.1016/S0169-4758(97)01179-4)
- Martinez, S. J., Romano, P. S., & Engman, D. M. (2020). Precision Health for Chagas Disease: Integrating Parasite and Host Factors to Predict Outcome of Infection and Response to Therapy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10(May), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00210>
- Mawaddani, N., Sutiyanti, E., Widyananda, M. H., Kharisma, V. D., Turista, D. D. R., Tamam, M. B., Jakhmola, V., Syamsurizal, Fajri, B. R., Ghifari, M. R., Albari, M. T., Ghifari, M. A., Lubis, A. P., Novaliendry, D., Putri, D. H., Fitri, F., Sari, D. P., Nugraha, A. P., Ansori, A. N. M., ... Zainul, R. (2022). *In Silico* Study of Entry Inhibitor from *Moringa oleifera* Bioactive Compounds against SARS-CoV-2 Infection. *Pharmacognosy Journal*, 14(5), 565–574. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.137>
- Mulyati, B., Sutjiningtyas, S., & Herlina. (2022). Study in Silico of Thiourea-Derived Compounds As Tyrosine Kinase Receptor Inhibitors. *Jurnal Kimia Riset*, 7(2), 182–193. <https://doi.org/10.20473/jkr.v7i2.40036>
- Naw, S. W., Probojati, R. T., Murtadlo, A. A. A., & Ullah, M. E. (2022). Computational Drug Design Study of *Curcuma longa* L. Compound as HPV-16 Antiviral Candidate Against Cervical Cancer. *SAINSTEK International Journal on Applied Science, Advanced Technology and Informatics*, 1(01), 1–6. <https://doi.org/10.24036/sainstek/vol1-iss01/2>
- Pérez-Antón, E., Egui, A., Thomas, M. C., Puerta, C. J., González, J. M., Cuéllar, A., Segovia, M., & López, M. C. (2018). Impact of Benzimidazole Treatment on The Functional Response of *Trypanosoma cruzi* antigen-specific CD4+CD8+T cells in chronic Chagas disease patients. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(5), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006480>
- Pikuleva, I. A., & Waterman, M. R. (2013). Cytochromes P450: Roles in diseases. *Journal of Biological Chemistry*, 288(24), 17091–17098. <https://doi.org/10.1074/jbc.R112.431916>
- Ragasa, C. Y., Ng, V. A. S., Torres, O. B., Sevilla, N. S. Y., Uy, K. V. M., Tan, M. C. S., Noel, M. G., & Shen, C. C. (2013). Sterols, Triglycerides and Essential Fatty Acid Constituents of *Brassica oleracea* varieties, *Brassica juncea* and *Raphanus sativus*. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(12), 1237–1243.
- Rosalina, L., Purnamasari, D., Verawati, R., Suryani, O., Ghifari, M. A., Lubis, A. P., Zainul, R., Mandeli, R. S., Kharisma, V. D., Jakhmola, V., Rebezov, M., & Ansori, A. N. M. (2023). *In Silico* Study on the Inhibition of Sitoglucide from Clove Plant (*Syzygium aromaticum*) on Interleukin 2 in B and T Cell Proliferation. *Pharmacognosy Journal*, 15(4), 575–580. <https://doi.org/10.5530/pj.2023.15.122>
- Sari, N. E., Yusuf, E., Sabila, A., Farmasita, R., & Nopratilova, N. (2023). Potensi Interaksi Obat-Obat yang Dimediasi Sitokrom P450 pada Pasien Geriatri di Rawat Inap Rumah Sakit X. *Health Information : Jurnal Penelitian*, 15(2), 1–7.
- Wijaya, R. M., Hafidzhah, M. A., Kharisma, V. D., Ansori, A. N. M., & Parikesit, A. A. (2021). Covid-19 *In Silico* Drug with

- Zingiber officinale* Natural Product Compound Library Targeting The M-protein. *Makara Journal of Science*, 25(3), 162–171.  
<https://doi.org/10.7454/mss.v25i3.1244>
- Xu, Y., Ryu, S., Lee, Y. K., & Lee, H. J. (2020). Brassicasterol from Edible Aquacultural *Hippocampus abdominalis* exerts an anti-cancer effect by dual-targeting AKT and AR signaling in prostate cancer. *Biomedicines*, 8(9).  
<https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES8090370>
- Zainul, R., Verawati, R., Sukma Rita, R., Ranuharja, F., Ghufon, M., Samala, A. D., Satriawan, H., Ghifari, M. R., Purnamasari, D., Mandeli, R. S., Lubis, A. P., Kharisma, V. D., Jakhmola, V., Rebezov, M., & Ansori, A. N. M. (2023b). Computational Evaluation of the Potential of Salicylate Compound from *Syzygium aromaticum* on Carbonic Anhydrase I as a Gastric Acid Stimulant. *Pharmacognosy Journal*, 15(4), 489–493.  
<https://doi.org/10.5530/pj.2023.15.107>
- Zainul, R., Verawati, R., Suprijono, A., Mandeli, R. S., Wulandari, A. P., Novaliendry, D., Ritmaleni, Rosalina, L., Ghifari, M. A., Lubis, A. P., Kharisma, V. D., Jakhmola, V., Rebezov, M., & Ansori, A. N. M. (2023a). *In Silico* Study on the Potential of Guaiacol Extract from Green Tea (*Camellia sinensis*) as a Stimulant for Carbonic Anhydrase II in Renal Tubular Acidosis. *Pharmacognosy Journal*, 15(4), 494–499.  
<https://doi.org/10.5530/pj.2023.15.108>