

EKSPLORASI SENYAWA ALKALOID CARBAZOLE *Murraya microphylla* SEBAGAI ANTIKANKER INHIBITOR SIRT1 DAN CDK9: STUDI *IN SILICO*

EXPLORATION OF CARBAZOLE ALKALOID COMPOUNDS *Murraya microphylla* AS ANTICANCER INHIBITORS SIRT1 AND CDK9: IN SILICO STUDY

Muhammad Raihan dan Tukiran*

Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Sciences

Universitas Negeri Surabaya

Jl. Ketintang, Surabaya (60231), Telp. 031-8298761

*Corresponding author, tel/fax: 085607012664, email: tukiran@unesa.ac.id

Abstrak. Kanker saat ini menjadi masalah kesehatan utama karena jumlah kematian dan prevalensinya yang meningkat secara signifikan, salah satunya kanker payudara dan kanker serviks. Pengembangan obat baru menjadi upaya utama untuk mengatasi risiko kanker. Senyawa bahan alam merupakan sumber utama penemuan senyawa obat yang diyakini memiliki toksisitas yang lebih rendah dibandingkan obat sintesis. Penelitian ini bertujuan untuk mengungkap aktivitas antikanker dari senyawa alkaloid carbazole *Murraya microphylla* sebagai inhibitor SIRT1 dan CDK9 secara *in silico*. Berdasarkan hasil simulasi molecular docking, diperoleh senyawa isomahanimbine dan mahanimbine sebagai inhibitor SIRT1, dan senyawa girinimbine dan koenigine sebagai inhibitor CDK9 dengan nilai binding energy yang lebih rendah dari inhibitor kontrol, yang menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi sebagai antikanker. Prediksi sifat fisikokimia, drug-likeness dan farmakokinetik keempat senyawa tersebut menunjukkan hasil yang baik dan memenuhi kriteria senyawa obat. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengungkap potensi senyawa-senyawa tersebut sebagai obat antikanker.

Kata kunci : Alkaloid carbazole; *Murraya microphylla*; antikanker, molecular docking

Abstract. Cancer is currently a major health problem due to its significantly increasing number of deaths and prevalence, including breast cancer and cervical cancer. The development of new drugs is a major effort to overcome the risk of cancer. Natural compounds are the main source of medicinal compounds and are believed to have lower toxicity than synthetic drugs. This study aimed to reveal the anticancer activity of *Murraya microphylla* carbazole alkaloids as SIRT1 and CDK9 inhibitors *in silico*. Based on the results of molecular docking simulations, isomahanimbine and mahanimbine compounds were obtained as SIRT1 inhibitors, and girinimbine and koenigine compounds were obtained as CDK9 inhibitors with binding energy values lower than those of control inhibitors, indicating that these compounds have potential as anticancer agents. Prediction of the physicochemical properties, drug-likeness, and pharmacokinetics of the four compounds showed good results and fulfilled the criteria for medicinal compounds. Further research is needed to reveal the potential of these compounds as anticancer drugs.

Keywords: Alkaloid carbazole; *Murraya microphylla*; anticancer, molecular docking

PENDAHULUAN

Penyebab pasti penyakit kanker masih sulit untuk diidentifikasi secara pasti meskipun telah banyak hipotesis dilaporkan. Kanker dikategorikan sebagai penyakit multifaktorial

dengan penyebab berbagai faktor di lingkungan, seperti polusi, bahan kimia, serta zat-zat karsinogenik pada makanan [1][2]. Secara global, kanker menjadi penyebab utama kematian, dengan insiden dan prevalensi yang terus meningkat [3]. Data dari Global Cancer

Statistics (GLOBOCAN) pada tahun 2020 diperkirakan sekitar 19,3 juta kasus kanker baru di seluruh dunia. Diproyeksikan secara kuantitatif, prevalensi kanker akan terus meningkat hingga mencapai 28,4 juta pada tahun 2040, yang merepresentasikan kenaikan sebesar 47%. Di antara kasus-kasus tersebut, khususnya pada wanita, kanker payudara tercatat mencapai 11,7% dari seluruh kasus kanker di seluruh dunia dan 6,9% dari seluruh kasus kematian pada tahun 2020, sedangkan kanker serviks mencapai 3,1% kasus baru dengan 3,4% kasus kematian [4]. Penanganan kedua jenis kanker tersebut dengan pengobatan klinis menjadi perhatian besar dalam dunia farmasi.

Pengembangan obat kanker saat ini menjadi upaya utama untuk mengatasi tingginya angka kematian akibat kanker. Pada mekanisme pengobatan secara klinis, salah satu reseptor target dari obat antikanker adalah cyclin-dependent kinase 9 (CDK9), sebuah enzim regulator yang terdapat pada hampir semua jenis kanker pada manusia. Pada kanker serviks, enzim CDK9 diaktivasi selama masa lesi serviks, berperan sebagai proto-onkogenik yang memodulasi proliferasi sel dan apoptosis melalui *signaling pathway* AKT2/p53 [5]. Selain itu, pengembangan obat kanker juga berfokus pada mekanisme penghambatan sirtuin, salah satunya Sirtuin1 (SIRT1) yang merupakan isoform dari kelompok enzim sirtuin (SIRT1-SIRT7) [6][7]. Enzim SIRT1 meregulasi berbagai proses biologis dalam tubuh, namun *overexpression* dari enzim ini menyebabkan pertumbuhan kanker, diantaranya kanker payudara [8]. Selain itu, enzim ini dapat mendeasetilasi protein yang berbeda untuk mengintervensi perkembangan sel kanker melalui jalur siklus sel (FOXO3a, RB1, KU70, dan E2F1) dan jalur apoptosis dengan cara menghambat aksi p53 [9].

Penelitian terkait aktivitas antikanker pada senyawa alkaloid carbazole telah dilaporkan sebelumnya. Senyawa turunan carbazole yang diisolasi dari *Clausena excavata* dan *Clausena lansium* dilaporkan memiliki aktivitas antikanker pada sel HeLa [10][11]. Namun, penelitian aktivitas antikanker beserta mekanismenya pada tingkat molekuler belum pernah dilaporkan. Dalam penelitian ini, akan diungkapkan potensi senyawa alkaloid carbazole sebagai inhibitor enzim SIRT1 dan CDK9 yang merupakan promotor kanker serviks dan kanker payudara secara *in silico*.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Dalam simulasi molecular docking digunakan *hardware* laptop Toshiba Windows 10, Intel(R) Dual Core (TM) CPU @2.16 GHz, 4,00 GB RAM, 64-bit operating system. Sedangkan *software* yang digunakan meliputi Biovia Discovery Studio 2021 Client (Dassault Systèmes Biovia Corp., Vélizy-Villacoublay, France), Avogadro (Versi 1.2.0), PyMOL (PyMOL Molecular Graphics System, San Carlos, CA, USA), AutoDock Tools 1.5.7 (The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA), dan PyRx 0.8 (Sargis Dallkryan, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA). Struktur protein target SIRT1 (PDB ID: 4ZZI) dan CDK9 (PDB ID: 3TNH) diperoleh dari web server Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>). Ligan uji yaitu senyawa alkaloid carbazole girinimbine, isomahanimbine, isomahanine, koenigicine, koenigine, dan mahanimbine diperoleh melalui kajian literatur [12]. Konformasi ligan uji diunduh melalui web server PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dengan format (.sdf).

Prosedur

Preparasi Protein dan Ligan

Struktur protein target yang telah diunduh pada web server Protein Data Bank dilakukan preparasi menggunakan Biovia Discovery Studio 2021 untuk menghilangkan molekul pelarut dan memisahkan *native ligand*. Atom hidrogen dan Kollman charge ditambahkan menggunakan AutoDock 1.5.7. Optimasi geometri pada senyawa menggunakan *force field* MMFF94 (Merck Molecular Force Field) yang tersedia pada Avogadro untuk mendapatkan konformasi terbaik.

Molecular Docking

Simulasi *molecular docking* dilakukan dengan AutoDock Vina [13] yang terintegrasi dalam software PyRx 0.8 pada sisi katalitik reseptor sesuai posisi *native ligand*, yaitu pada *grid center* $x = 7.335$; $y = 35.784$; dan $z = -4.125$ untuk SIRT1, sedangkan $x = 41.659$; $y = -21.379$; dan $z = 18.122$ untuk reseptor CDK9 dengan ukuran *grid box* $25 \times 25 \times 25 \text{ \AA}$. Obat salermide digunakan sebagai inhibitor kontrol SIRT1 [14], sedangkan palbociclib sebagai

inhibitor CDK9 [5]. Prosedur *molecular docking* divalidasi dengan cara melakukan *re-docking native ligand* dilakukan pada masing-masing reseptor target. *Superimpose* dilakukan menggunakan *software* PyMOL untuk menghitung nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) pada konformer *native ligand* sebelum dan sesudah *re-docking* dengan syarat nilai $\text{RMSD} \leq 2.0 \text{ \AA}$. Setelah prosedur docking tervalidasi, simulasi *molecular docking* dilakukan pada senyawa alkaloid carbazole dari *M. microphylla*. Senyawa uji dengan nilai *binding energy* lebih rendah dari inhibitor kontrol dipilih sebagai senyawa antikanker potensial dan dianalisis menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2021 untuk visualisasi interaksi ligan dan reseptor, beserta residu asam amino yang berperan dalam kompleks pengikatan.

Prediksi *Drug-likeness*, Fisikokimia, dan Farmakokinetik

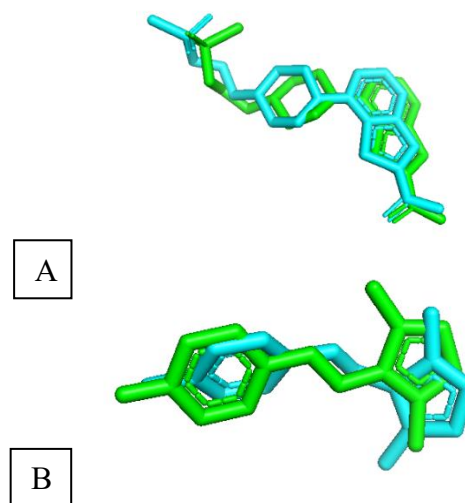
Prediksi kriteria obat dari senyawa alkaloid carbazole, seperti *drug-likeness* dan bioavailabilitas dilakukan melalui web server SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) [15]. Analisis yang dilakukan meliputi analisis sifat fisikokimia, lipofilisitas, *drug-likeness*, dan farmakokinetik. Proses perhitungan prediksi dilakukan pada struktur SMILES dari senyawa.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Molecular Docking

Penentuan situs aktif pada reseptor SIRT1 dan CDK9 memainkan peran penting dalam simulasi *molecular docking*. Posisi *grid center* ditentukan berdasarkan posisi *native ligand* yang terkompleks dalam masing-masing reseptor yang nantinya digunakan pada proses docking senyawa carbazole. Dalam reseptor SIRT1 (PDB ID: 4ZZI) koordinat *grid center* ditentukan berdasarkan posisi senyawa 4-(4-(2-[(methylsulfonyl)amino]ethyl)piperidin-1-yl)thieno[3,2-d]pyrimidine-6-carboxamide (1NS) sebagai *native ligand*. Sedangkan *native ligand* reseptor CDK9 (PDB ID: 3TNH) adalah senyawa 4-[(E)-(3,5-diamino-1h-pyrazol-4-yl)diazetyl]phenol (F18). Hasil *superimpose* menunjukkan nilai RMSD 1.068 Å pada *re-docking native ligand* 4ZZI dan 1.299 Å pada *native ligand* 3TNH yang ditunjukkan pada

Gambar 1. Hasil tersebut menunjukkan validitas prosedur docking.



Gambar 1. *Superimpose native ligand sebelum re-docking (hijau) dan sesudah re-docking (biru); (A) 1NS SIRT1 dan (B) F18 CDK9.*

Simulasi *molecular docking* senyawa alkaloid carbazole *M. microphylla* dilakukan menggunakan prosedur docking yang telah tervalidasi untuk mengetahui potensinya sebagai antikanker. Senyawa tersebut meliputi girinimbine, koenigicine, koenigine, isomahanimbine, isomahanine, dan mahanimbine.

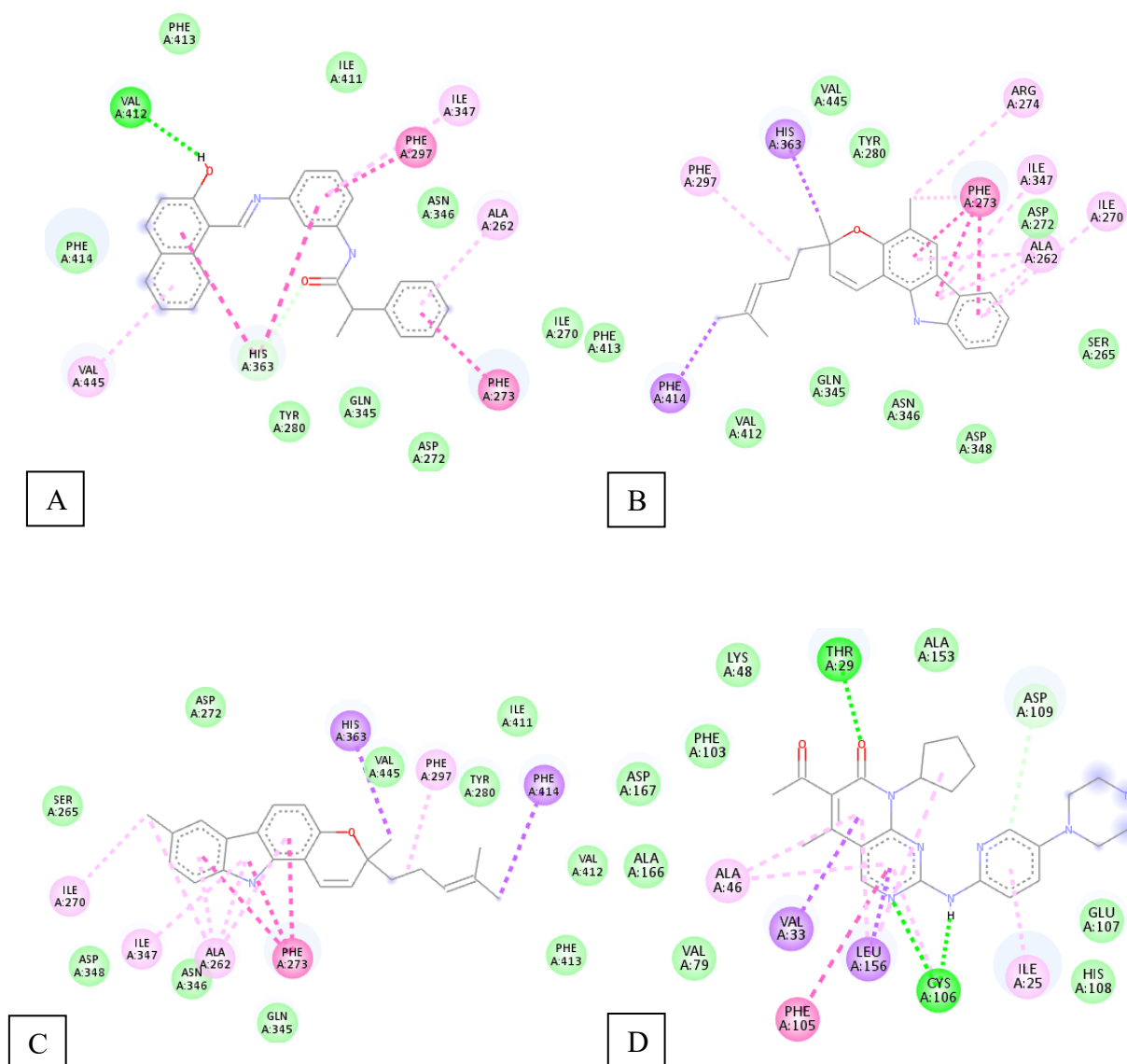
Tabel 1. Nilai Binding Energy

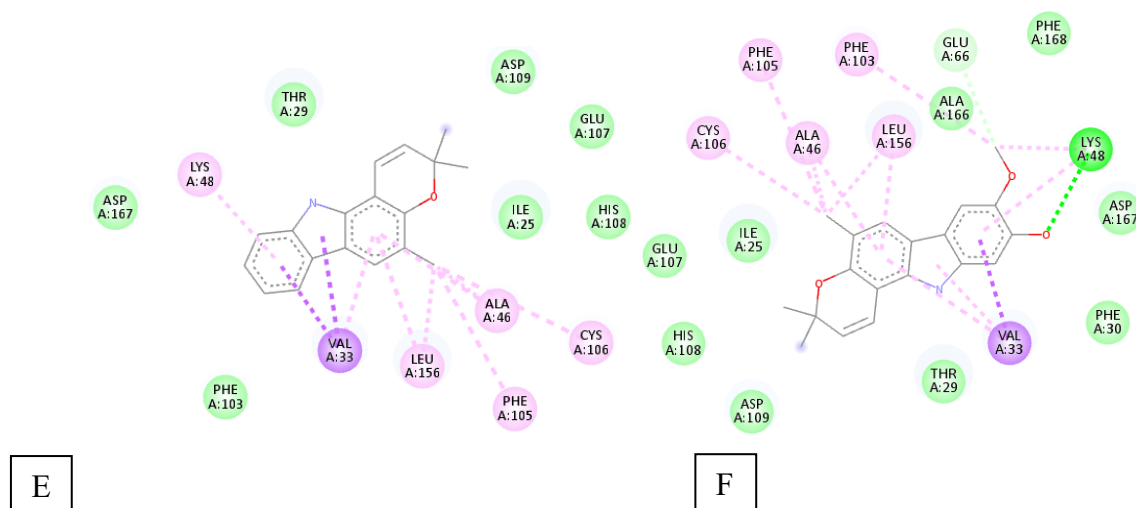
Senyawa	<i>Binding Energy</i> (kcal/mol)	
	SIRT1	CDK9
<i>Native</i> (1NS)	-9.5	-
<i>Native</i> (F18)	-	-7.7
Salermide	-10.6	-
Palbociclib	-	-10.2
Girinimbine	-10.2	-10.7
Isomahanimbine	-10.9	-10.1
Isomahanine	-10.5	-10.0
Koenigicine	-10.1	-9.8
Koenigine	-10.2	-10.3
Mahanimbine	-11.2	-10.1

Hasil docking menunjukkan nilai *binding energy* masing-masing senyawa terhadap reseptor target (Tabel 1.). Pada reseptor SIRT1, nilai *binding energy* berkisar antara -9.5 hingga -11.2 kkal/mol. Sedangkan pada reseptor CDK9, menunjukkan rentang -7.7 hingga -10.7 kkal/mol. *Binding energy* adalah ukuran

kemampuan ligan untuk berikatan dengan reseptor, nilai yang lebih rendah menunjukkan afinitas senyawa yang tinggi [16][17]. Semakin rendah nilai *binding energy*, interaksi akan berjalan lebih spontan maka kompleks ligan-reseptor yang terbentuk semakin stabil, sehingga aktivitas penghambatan reseptor SIRT1 dan CDK9 berjalan lebih optimal. Obat salermide yang digunakan sebagai inhibitor kontrol SIRT1, memiliki nilai *binding energy* -10.6 kkal/mol. Senyawa isomahanimbine dan mahanimbine memiliki nilai *binding energy* yang lebih rendah

dibandingkan inhibitor kontrol. Pada reseptor target CDK9, obat palbociclib memiliki nilai *binding energy* -10.2 kkal/mol. Terdapat dua senyawa dengan nilai *binding energy* yang lebih rendah, yakni girinimbine dan koenigine. Berdasarkan nilai *binding energy* yang dihasilkan, senyawa-senyawa tersebut memiliki potensi untuk menghambat reseptor SIRT1 dan CDK9 secara kompetitif dengan mekanisme penghambatan yang lebih baik dibandingkan inhibitor kontrol.





Gambar 2. Interaksi residu asam amino ligan dan reseptor; (A) Salermide-SIRT1, (B) Mahanimbine-SIRT1, (C) Isomahanimbine-SIRT1, (D) Palbociclib-CDK9, (E) Girinimbine-CDK9, dan (F) Koenigine-CDK9.

Mekanisme penghambatan reseptor target oleh inhibitor kontrol dan senyawa carbazole, ditunjukkan melalui interaksi pada visualisasi 2D. Pada reseptor SIRT1, obat salermide selaku inhibitor kontrol berinteraksi dengan sisi aktif melalui interaksi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan van der Waals. Ikatan hidrogen terbentuk antara residu asam amino VAL412 dengan atom hidrogen pada gugus hidroksil salermide, sedangkan *carbon hydrogen bond* terbentuk melalui interaksi gugus hidrogen pada asam amino HIS363 dengan gugus karbonil. Interaksi hidrofobik yang meliputi interaksi Pi-Pi *stacked* (PHE273, PHE297, HIS363) dan Pi-Alkil (ALA262, ILE347, VAL445) terjadi pada residu asam amino non polar yang berinteraksi dengan gugus aromatik pada salermide. Di sisi lain, senyawa carbazole mahanimbine dan isomahanimbine memiliki interaksi yang hampir sama, yaitu didominasi oleh interaksi hidrofobik Pi-Alkil, Pi-Sigma, Pi-Pi *stacked*. Hal tersebut sesuai dengan penelitian sebelumnya di mana sisi aktif dari enzim SIRT1 bersifat hidrofobik sehingga interaksi yang dominan terjadi adalah interaksi hidrofobik [18]. Interaksi hidrofobik memainkan peran penting dalam mekanisme penghambatan suatu obat pada reseptor [19]. Pada senyawa mahanimbine, interaksi yang terjadi sedikit lebih banyak dengan 5 residu asam amino yang berperan dalam interaksi Pi-Alkil, sedangkan senyawa isomahanimbine berinteraksi dengan 4 residu asam amino. Perbedaan jumlah interaksi hidrofobik tersebut menyebabkan selisih

energi pengikatan di mana nilai *binding energy* senyawa mahanimbine (-11.2 kkal/mol) lebih rendah dari isomahanimbine (-10.9 kkal/mol). Residu asam amino yang berinteraksi dengan molekul ligan sama dengan penelitian sebelumnya, yaitu ALA262, ILE270 PHE273, ARG274, PHE297, ILE347, HIS363, VAL412, PHE414, dan VAL445 [20].

Pada interaksi ligan-reseptor CDK9, inhibitor kontrol palbociclib memiliki mekanisme penghambatan melalui interaksi *conventional hydrogen bond*, *carbon hydrogen bond*, interaksi hidrofobik Pi-Alkil, Pi-Sigma, Pi-Pi *stacked*, dan van der Waals. Di sisi lain, interaksi senyawa carbazole girinimbine meliputi interaksi hidrofobik dan van der Waals, tanpa adanya ikatan hidrogen. Perbedaan mekanisme interaksi tersebut disebabkan oleh perbedaan struktur, di mana senyawa palbociclib memiliki banyak gugus hidrofilik yang memungkinkan terjadinya ikatan hidrogen, sedangkan senyawa carbazole didominasi oleh cincin aromatik yang bersifat hidrofobik. Namun, jumlah interaksi hidrofobik yang lebih banyak menyebabkan nilai *binding energy* yang rendah, yaitu -10.7 kkal/mol. Sedangkan pada senyawa koenigine, terdapat interaksi *conventional hydrogen bond* antara gugus OH dengan residu LYS48 dan *carbon hydrogen bond* yang terjadi pada gugus -CH₃ dengan residu GLU66. Perbedaan jarak ikatan pada masing-masing senyawa dengan reseptor juga berpengaruh terhadap nilai *binding energy*. Semakin dekat jarak ikatan, maka semakin tinggi

stabilitas interaksi ligan-reseptor yang proporsional dengan rendahnya nilai *binding energy*. Dalam mekanisme penghambatan reseptor CDK9 dapat diidentifikasi residu asam amino pada sisi aktif yang berperan dalam kompleks ligan-reseptor adalah ILE25, THR29, VAL33, ALA46, LYS48, GLU66, PHE103, PHE105, CYS106, ASP109, LEU156, dan ALA166. Residu-residu asam amino tersebut sama dengan penelitian sebelumnya terkait *molecular docking* senyawa turunan pyrrolizine pada reseptor CDK9 [21].

Prediksi *Drug-likeness*, Fisikokimia, dan Farmakokinetik

Prediksi bioavailabilitas oral bertujuan untuk memberikan informasi secara teoritis mengenai sifat fisikokimia dari senyawa alkaloid carbazole yang berpotensi sebagai antikanker inhibitor SIRT1 dan CDK9. Kriteria senyawa yang memiliki bioavailabilitas oral yang baik,

meliputi lipofilisitas ($-0.7 < \text{MlogP}_3 < 4.15$), ukuran ($150 \text{ Da} < \text{MW} < 500 \text{ Da}$), polaritas ($20 \text{ \AA}^2 < \text{TPSA} < 130 \text{ \AA}^2$), dan fleksibilitas ($0 < \text{Rotatable Bond} < 9$). Berdasarkan hasil tersebut, senyawa alkaloid carbazole memenuhi semua kriteria, kecuali senyawa mahanimbine dan isomahanimbine yang tidak memenuhi kriteria lipofilisitas ($\text{LogP} > 4.15$) (Tabel 2.). Keempat senyawa tersebut dapat didikategorikan mempunyai potensi yang baik sebagai obat oral, karena kandidat senyawa obat biasanya dikategorikan memiliki potensi yang rendah sebagai obat oral jika tidak memenuhi berbagai kriteria [22]. Prediksi parameter serapan gastrointestinal (GI) menunjukkan bahwa senyawa carbazole memiliki serapan GI yang tinggi, sehingga dapat melewati membran GI dengan baik. Informasi teoretis ini dapat digunakan sebagai data awal untuk pertimbangan pengujian eksperimental dan klinis.

Tabel 2. Analisis ADME

Senyawa	MW (g/mol)	HB _A	HB _D	Log P	MR	TPSA ($\text{\AA}^2$)	Rotatable Bond	GI Absorption	Bioavailability score
Girinimbine	263.33	1	1	3.62	84.89	25.02	0	High	0.55
Isomahanimbine	331.45	1	1	4.66	108.45	25.02	3	High	0.55
Koenigine	309.36	3	2	2.65	93.41	54.48	1	High	0.55
Mahanimbine	331.45	1	1	4.66	108.45	25.02	3	High	0.55

KESIMPULAN

Senyawa alkaloid carbazole *Muraya microphylla* meliputi isomahanimbine, mahanimbine, girinimbine, dan koenigine berpotensi sebagai antikanker dengan mekanisme inhibisi reseptor SIRT1 dan CDK9 melalui interaksi hidrofobik. Prediksi *drug-likeness*, farmakokinetik, dan fisikokimia menunjukkan bahwa keempat senyawa tersebut memenuhi kriteria senyawa obat. Penelitian lebih lanjut secara *in vivo* dan simulasi *drug delivery system* diperlukan untuk mengetahui potensinya sebagai kandidat obat antikanker baru.

DAFTAR PUSTAKA

- E. A. Waters, J. Muff, and J. G. Hamilton, 2014, Multifactorial beliefs about the role of genetics and behavior in common health conditions: Prevalence and associations with participant characteristics and engagement in health behaviors, *Genet. Med.*, vol. 16, no. 12, pp. 913–921, doi: 10.1038/gim.2014.49.
- A. P. Wardana *et al.*, 2022, 3,4,3'-Tri-O-methylelagic acid as an anticancer agent: *in vitro* and *in silico* studies, *RSC Adv.*, vol. 12, no. 46, pp. 29884–29891, doi: 10.1039/d2ra05246f.
- D. O. Nkwe *et al.*, 2021, Anticancer Mechanisms of Bioactive Compounds from Solanaceae: An Update, *Cancers (Basel)*, vol. 13, no. 4989.
- H. Sung *et al.*, 2021, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, doi: 10.3322/caac.21660.
- Y. A. Sonawane, M. A. Taylor, J. V. Napoleon, S. Rana, J. I. Contreras, and A. Natarajan, 2016, Cyclin Dependent Kinase 9 Inhibitors for Cancer Therapy, *J. Med. Chem.*, vol. 59, no. 19, pp. 8667–8684, doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00150.
- M. I. Abdjan, N. S. Aminah, I. Siswanto, A. N. Kristanti, Y. Takaya, and M. I. Choudhary, 2021, Exploration of stilbenoid

- trimers as potential inhibitors of sirtuin1 enzyme using a molecular docking and molecular dynamics simulation approach,” *RSC Adv.*, vol. 11, no. 31, pp. 19323–19332, doi: 10.1039/d1ra02233d.
7. Andika, L. Erlina, Azminah, and A. Yanuar, 2018, Molecular dynamics simulation of sirt1 inhibitor from indonesian herbal database,” *J. Young Pharm.*, vol. 10, no. 1, pp. 3–6, doi: 10.5530/jyp.2018.10.2.
 8. B. Varghese *et al.*, 2023, SIRT1 activation promotes energy homeostasis and reprograms liver cancer metabolism, *J. Transl. Med.*, vol. 21, no. 1, pp. 1–17, doi: 10.1186/s12967-023-04440-9.
 9. E. Zhao *et al.*, 2019, The roles of sirtuin family proteins in cancer progression, *Cancers (Basel)*, vol. 11, no. 12, pp. 1–22, doi: 10.3390/cancers11121949.
 10. T. M. Thant, N. S. Aminah, A. N. Kristanti, R. Ramadhan, H. T. Aung, and Y. Takaya, 2020, Cytotoxic Carbazole Alkaloid from the Root of *Clausena excavata* on Hela Cell Line,” no. May 2020, pp. 141–144, doi: 10.5220/0008858101410144.
 11. W. W. Peng, L. X. Zheng, C. J. Ji, X. G. Shi, Z. H. Xiong, and X. C. Shanguan, 2018, Carbazole alkaloids isolated from the branch and leaf extracts of *Clausena lansium*, *Chin. J. Nat. Med.*, vol. 16, no. 7, pp. 509–512, doi: 10.1016/S1875-5364(18)30087-6.
 12. H.-N. Lv, K.-W. Zeng, B.-Y. Liu, Y. Zhang, P.-F. Tu, and Y. Jiang, 2015, Biological Activity and Chemical Constituents of Essential Oil and Extracts of *Murraya microphylla*, *Nat. Prod. Commun.*, vol. 10, no. 9.
 13. O. Trott and A. J. Olson, 2010, AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *J. Comput. Chem.*, vol. 31, no. 2, pp. 455–461, doi: 10.1002/jcc.21334.
 14. E. Lara *et al.*, 2009, Salermide, a Sirtuin inhibitor with a strong cancer-specific proapoptotic effect (Oncogene (2009) 28, (781-791) DOI: 10.1038/onc.2008.436),” *Oncogene*, vol. 28, no. 8, p. 1168, doi: 10.1038/onc.2009.1.
 15. A. Daina, O. Michielin, and V. Zoete, 2016, SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules, *Sci. Rep.*, vol. 7, no. October pp. 1–13, 2017, doi: 10.1038/srep42717.
 16. K. Grillberger, E. Cöllen, C. I. Trivisani, J. Blum, M. Leist, and G. F. Ecker, 2023, Structural Insights into Neonicotinoids and N-Unsubstituted Metabolites on Human nAChRs by Molecular Docking, Dynamics Simulations, and Calcium Imaging,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, no. 17, doi: 10.3390/ijms241713170.
 17. Z. Yin *et al.*, 2023, LSD1-Based Reversible Inhibitors Virtual Screening and Binding Mechanism Computational Study, *Molecules*, vol. 28, no. 14, pp. 1–21, doi: 10.3390/molecules28145315.
 18. C. Schlicker, G. Boanca, M. Lakshminarasimhan, and C. Steegborn, 2011, Structure-based development of novel sirtuin inhibitors, *Aging (Albany. NY)*, vol. 3, no. 9, pp. 852–872, doi: 10.18632/aging.100388.
 19. H. Rasyid, B. Purwono, T. S. Hofer, and H. D. Pranowo, 2019, Hydrogen bond stability of quinazoline derivatives compounds in complex against EGFR using molecular dynamics simulation, *Indones. J. Chem.*, vol. 19, no. 2, pp. 461–469, doi: 10.22146/ijc.39567.
 20. R. Ruswanto, R. Mardianingrum, and A. Yanuar, 2022, Computational Studies of Thiourea Derivatives as Anticancer Candidates through Inhibition of Sirtuin-1 (SIRT1), *J. Kim. Sains dan Apl.*, vol. 25, no. 3, pp. 87–96, doi: 10.14710/jksa.25.3.87-96.
 21. A. M. Shawky, N. A. Ibrahim, M. A. S. Abourehab, A. N. Abdalla, and A. M. Gouda, 2021, Pharmacophore-based virtual screening, synthesis, biological evaluation, and molecular docking study of novel pyrrolizines bearing urea/thiourea moieties with potential cytotoxicity and CDK inhibitory activities,” *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 36, no. 1, pp. 15–33, doi: 10.1080/14756366.2020.1837124.
 22. S. Yasmeen and P. Gupta, 2019, Interaction of Selected Terpenoids From *Dalbergia sissoo* With Catalytic Domain of Matrix Metalloproteinase-1: An In Silico Assessment of Their Anti-wrinkling Potential, *Bioinform. Biol. Insights*, vol. 13, doi: 10.1177/1177932219896538.