

## KAJIAN FARMAKOINFORMATIKA SENYAWA BRAZILIN DAN 3-O-METHYL BRAZILIN *Caesalpinia sappan* SEBAGAI TERAPI DEMAM BERDARAH DENGUE

DEWI RATIH TIRTO SARI<sup>1\*</sup>, HENI YUSUF<sup>1</sup>, LAILY SIFAIYAH<sup>1</sup>, NUR DINA CAMELIA<sup>2</sup>, DAN YOHANES BARE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy, Pondok Pesantren Salafiyah Syafi'iyah, Sukorejo, Situbondo, Jawa Timur, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Kebidanan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy, Pondok Pesantren Salafiyah Syafi'iyah, Sukorejo, Situbondo, Jawa Timur, Indonesia

<sup>3</sup>Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Nusa Nipa, Jalan Kesehatan No. 3 Beru, Kec. Alok Tim, Kab. Sikka, Nusa Tenggara Timur 86094, Indonesia

\*alamat email korespondensi: dewiratihirtosari@ibrahimy.ac.id

| Informasi Artikel  | Abstrak/Abstract  |
|--|---|
| Riwayat Naskah :<br>Diterima pada 4 April 2022<br>Diterima setelah direvisi pada 28 Juni 2022<br>Diterbitkan pada 30 Juni 2022 | Demam berdarah <i>Dengue</i> (DBD) merupakan penyakit tropis yang diakibatkan oleh gigitan nyamuk yang terinfeksi oleh virus DENV. Beberapa tanaman herbal dapat digunakan untuk mengatasi demam berdarah baik upaya preventif maupun kuratif. Kayu secang merupakan salah satu tanaman herbal kayu yang memiliki berbagai aktivitas biologis, utamanya sebagai immunomodulator dan antivirus. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi aktivitas brazilin dan 3-O-methyl brazilin sebagai obat terapi demam berdarah melalui kajian komputasi. Pendekatan <i>molecular docking</i> digunakan dalam studi penelitian ini. Senyawa brazilin dan 3-O-methyl brazilin diunduh dari <i>database</i> PubChem dan diinteraksikan dengan protein <i>non- structural-5</i> (NS-5) yang didapatkan dari <i>database</i> PDB. Pemodelan <i>docking</i> dilakukan dengan Molegro virtual Docker versi 5.0 dan dianalisis dengan PyMol 2.2 dan Discovery studio versi 21.1.1. Hasil interaksi menunjukkan bahwa brazilin dan 3-O-methyl brazilin berikatan dengan protein NS-5 di sisi aktif <i>guanosine triphosphate</i> dan daerah RNA <i>dependent RNA polymerase</i> (RdRP). Pengikatan kedua senyawa aktif ini menyebabkan tidak terjadinya replikasi virus DENV pada sel inang dan berpotensi sebagai penghambat infeksi DENV. Berdasarkan analisis in silico, disimpulkan bahwa brazilin dan 3-O-methyl brazilin berpotensi sebagai agen terapi demam berdarah, studi <i>in vitro</i> perlu dilakukan untuk pembuktian lebih lanjut. |
| Kata Kunci:<br>Brazilin, demam berdarah dengue, DENV, kayu secang, protein NS-5  |   |
| <i>Keywords: brazilin, Caesalpinia sappan, dengue fever, DENV, NS-5 protein</i>  | <i>Dengue fever or haemorrhagic fever is a tropical disease that caused by dengue virus – infected of mosquito. Several drugs was reported as dengue fever therapy, and performed adverse effect. Plant herb, involved rhizome have been previously reported inhibited non structural protein of DENV as a dengue fever targeted protein. Caesalpinia sappan heartwood is a plant herb, containing several bioactive compounds and promoting several human health benefits as antioxidant, immunomodulator, antiinflammation, and antivirus. This study investigated the potential activity of brazilin and 3-O-methyl brazilin as NS-5 of DENV inhibitor for dengue fever therapeutic agent. Molecular docking was conducted in this study. three dimensional structure of brazilin and 3-O-methyl brazilin were retrieved from PubChem database, while NS-5 of DENV structure was obtained from PDB. Both of compounds were redocked with NS-5 protein by using Molegro virtual docker 5.0 and analyzed using PyMol 2.2 continued with Discovery studio version 21.1.1. brazilin and methyl brazilin bound to NS-5 of DENV protein in GTP active sites, also identified on the RdRP sites. Inhibiting RdRP of DENV inactivated DENV replications and repressed DENV infection. This study suggested that brazilin and 3-O-methyl brazilin have potential activity as dengue fever therapeutic agent. In vitro study is required for further functional identification.</i>  |

### PENDAHULUAN

Demam berdarah merupakan salah satu penyakit tropis akibat gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* yang terinfeksi virus

DENV [1], [2]. Kasus demam berdarah *dengue* di Indonesia dari tahun 2020 hingga awal tahun 2022 mengalami peningkatan. Pada tahun 2020 kasus DBD mencapai 95.893 kasus dengan 661 kematian. Kabupaten Situbondo – Jawa Timur tercatat 108

kasus pada tahun 2020, tahun 2021 tercatat 3 orang meninggal akibat demam berdarah. Awal tahun 2022, per 7 februari 2022 tercatat 49 kasus dengan 1 orang dilaporkan meninggal [3]–[5]. Virus *dengue* secara struktural memiliki protein pembentuk yaitu *capsid*, *envelope*, *membrane*, dan tujuh protein non struktural. Protein non-struktural merupakan protein yang bekerja sebagai mekanisme replikasi genome virus. Protein non-struktural telah dilaporkan sebagai target terapi infeksi DENV [2], [6]–[12]. Protein non struktural (NS) virus DENV merupakan salah satu protein target untuk menghambat aktivitas virus DENV. Jenis protein non-structural yaitu NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B dan NS5. Tujuh protein non struktural ini tidak berikatan langsung dengan sel inang, tetapi berperan penting bagi virus DENV. Protein NS1, NS2A, NS2B, NS4A dan NS4B merupakan protein integral membran untuk replikasi genom. Mutasi pada protein NS1 dan NS2A menyebabkan perubahan penetrasi virus ke sel inang. NS3 merupakan protein protease yang juga berperan dalam replikasi RNA DENV. Protein NS5 terletak di inti sel dan berfungsi untuk replikasi genom virus DENV [13], [14]. Penghambatan replikasi genom DENV menjadi salah satu alternatif terapi demam berdarah *dengue*.

Beberapa terapi dan pengobatan demam berdarah telah dilaporkan, seperti pemberian valproic acid, sirolimus, resveratrol, dan vorinostat. Aspirin dan obat golongan non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) dihindari, karena memicu pendarahan [15], [16]. Pengobatan sintetik jangka panjang memberikan efek negatif, sehingga beberapa peneliti melakukan eksplorasi tanaman herbal yang dapat mencegah infeksi virus DENV. Obat herbal yang dilaporkan yaitu dari jenis rimpang seperti kunyit, temulawak, jahe dapat menghambat protein NS-5 sehingga tidak terjadi replikasi genome virus [7], [8], [12], [17]. Kayu secang merupakan salah satu rempah kayu yang banyak tumbuh dan ditemukan di dataran Indonesia, memiliki warna merah pada bagian dalam kayu [18], [19]. Kayu secang telah dilaporkan mengandung brazilin sebagai senyawa aktif yang menyebabkan adanya warna merah. senyawa yang terkandung dalam kayu secang juga dilaporkan memiliki aktivitas biologi seperti antiinflamasi, antioksidan, antimikroba, anti virus, anti-neurodegeneratif [20]. Aktivitas antiinflamasi dan antivirus kayu secang dapat mendukung terapi demam berdarah, dengan perannya sebagai immunomodulator. Namun, aktivitas antivirus kayu secang terhadap DENV belum banyak dilaporkan. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi senyawa pigmen aktif brazilin dan 3-O-methyl brazilin sebagai

target terapi demam berdarah, khususnya penghambatan NS-5 secara *in silico*.

## EKSPERIMEN

Penelitian ini menggunakan pendekatan bioinformatika, yakni kajian yang mengkombinasikan aplikasi komputer untuk mengungkap mekanisme biologi dan mendukung penelitian *in vivo* maupun *in vitro*. Bahan yang digunakan berupa data sekunder yang termuat dalam pangkalan data (*Database*).

### *Material*

Bahan yang digunakan yaitu struktur 3D senyawa brazilin, 3-O-methyl brazilin, dan guanosin triphosphate. Struktur 3D protein yang digunakan yaitu non – structural protein -5 (NS-5) dari virus DENV yang menyebabkan penyakit demam berdarah.

### *Instrumentasi*

Alat yang digunakan yaitu laptop HP 14 inch dengan spesifikasi IntelCore i5, Radeon graphics, SSD128GB. Program yang digunakan antarlain Molegro virtual Docker versi 5.0, PyMol versi 2.2, Discovery Studio versi 21.1.1.

### *Prosedur*

#### *Pengambilan struktur senyawa dan protein target*

Struktur 3D senyawa brazilin dan 3-O-methyl brazilin diunduh dari pangkalan data PubChem yang terintegrasi dalam National Center for Biotechnology (NCBI), ID masing-masing secara berurutan CID44093 dan CID73384. Struktur tiga dimensi protein non-structural protein-5 (NS-5) Dengue virus (DENV) didapatkan dari pangkalan data Protein Data Bank (PDB) dengan ID 4v0r [12]. Guanosin-5-triphosphate digunakan sebagai ligand kontrol, diunduh dari protein data bank (4v0r) [12]. Protein dipreparasi dengan menghilangkan ligand dan molekul air yang terikat dengan protein. Protein NS-5 diprediksi sisi aktifnya dengan parameter van der Waals maksimal 5. Preparasi dan prediksi protein NS-5 dilakukan dengan menggunakan program Molegro virtual docker versi 5.0 [21].

#### *Docking senyawa dengan protein*

Senyawa brazilin dan 3-O-methyl brazilin diinteraksikan dengan protein NS-5 dengan program Molegro virtual docker versi 5.0 [21]. Docking dilakukan pada sisi aktif spesifik yaitu

Grid docking X: -24.8 Å; Y: 17.03Å; dan Z: -10.11Å. Adapun parameter docking lainnya yaitu MolGrid 0.3Å; *Root mean square deviation* (RMSD) kurang dari 2, jumlah model 5, jumlah ulangan 10.

#### Analisis Data

Hasil docking dianalisis dengan program PyMol versi 2.2 dan dilanjutkan dengan Discovery Studio versi 21.1.1. Hasil docking ditampilkan dalam bentuk tiga dimensi dan dua dimensi.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

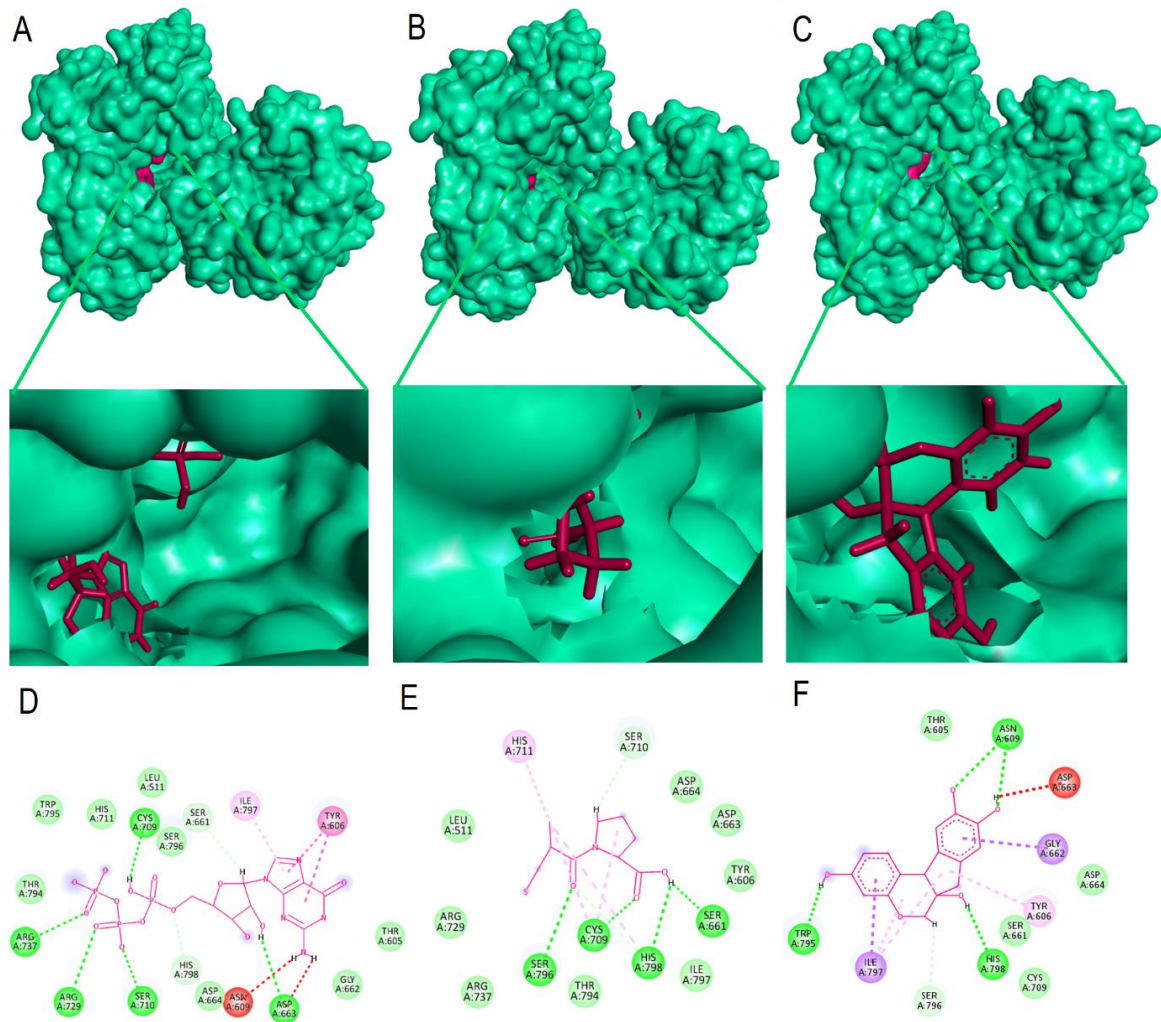
Senyawa brazilin berikatan dengan NS-5 pada beberapa residu sisi aktif dengan jumlah ikatan lebih banyak dari 3-O-methylbrazilin. Jumlah ikatan brazilin dengan protein NS-5 yaitu 13 ikatan yang terdiri dari 8 ikatan hidrogen, 3 interaksi hidrofobik dan 2 *unfavorable* (Gambar 1, Tabel 1). Sedangkan senyawa 3-O-methyl brazilin membentuk 10 ikatan dengan protein NS-5 yang terdiri dari 6 ikatan hidrogen dan 4 interaksi hidrofobik. Selain itu, struktur dua dimensi kompleks brazilin dan 3-O-methylbrazilin dengan protein NS-5 menunjukkan gaya van der Waals secara berturut-turut 8 dan 5 residu asam amino.

Tampilan tiga dimensi kompleks senyawa brazilin dan 3-O-methyl brazilin menunjukkan daerah penghambatan pada protein NS-5 yang sama dengan pengikatan kontrol, yakni guanosin trifosfat (GTP). Guanosin trifosfat merupakan substrat alami pada protein NS5 [13], [14]. Penghambatan brazilin dan 3-O-methyl brazilin pada sisi aktif guanosin trifosfat mengindikasikan penghambatan kompetitif dan dapat menurunkan aktivitas NS5 yang berfungsi untuk replikasi RNA DENV. Residu yang teridentifikasi pada kedua senyawa dan kontrol yaitu HIS798. Meskipun hanya satu residu yang sama dan teridentifikasi pada ketiga kompleks, brazilin menunjukkan residu sisi aktif yang sama dengan GTP, diantaranya ILE797, TYR606, dan ASP663. Sedangkan 3-O-methyl brazilin terdeteksi mengikat SER796 dengan ikatan hidrogen, seperti pengikatan kontrol

GTP (**Gambar 1, Tabel 1**). Senyawa brazilin dan 3-O-methyl brazilin teridentifikasi memiliki residu sisi aktif yang sama, yaitu SER710, CYS709, dan SER661. Berdasarkan residu sisi aktif yang diikat oleh brazilin dan 3-O-methyl brazilin pada protein NS-5, keduanya menunjukkan residu pengikatan spesifik, yaitu dua residu pada kompleks brazilin – NS-5 (ARG729 dan ARG737), dan satu residu pada kompleks 3-O-methylbrazilin (HIS711).

Non-structural protein 5 (NS-5) merupakan salah satu protein non-struktur yang dikode oleh genome RNA virus DENV. Protein NS-5 memiliki dua fungsi yaitu replikasi genome RNA atau disebut sebagai RNA dependent RNA polymerase (RdRp) dan proteksi genome virus DENV yang diperankan oleh RNA methyltransferase (MTase) [7], [17], [22]. Protein NS-5 terdiri dari 900 residu asam amino yang dibagi dua domain yaitu C-terminal RdRp dan N-terminal MTase. Domain C-terminal RdRp terbentuk pada residu asam amino 273 – 900 dengan pembagian sub-domain *finger* pada residu 273 – 315, 416 – 496, dan 543 – 600, *palm* pada residu 497 – 542 dan 601 – 705, dan *thumb* pada residu 706 – 900. Domain N-terminal MTase yaitu residu 1-262 dengan sub domain guanosine-5-triphosphate, S-adenosylmethionine, dan NS-3 protease [6], [9], [23]. Beberapa senyawa dilaporkan menghambat NS-5 pada MTase, diantaranya SAH-M331, S-Adenosyl-L-homocysteine, SAH-M2696, S-adenosyl methionine, SAH-M1356, dan CTWYC [23].

Energi ikatan yang terbentuk pada brazilin dan methylbrazilin terhadap protein NS-5 lebih tinggi dari kontrol GTP (**Tabel 1**). Menariknya, meskipun 3-O-methylbrazilin mengikat residu yang lebih sedikit dari brazilin, tetapi energi ikatan yang dihasilkan lebih rendah dari brazilin. Semakin rendah energi ikatan yang terbentuk pada kompleks senyawa dan protein maka semakin kuat interaksinya, sehingga brazilin lebih lemah interaksinya dibandingkan dengan 3-O-methylbrazilin. Besar kecilnya energi ikatan yang dihasilkan oleh kompleks senyawa dan protein dipengaruhi oleh jumlah ikatan, jenis interaksi, dan struktur ligand/senyawa yang digunakan [24]–[30]



**Gambar 1.** Struktur 3D dan 2D kompleks guanosine-5-triphosphate, brazilin, dan 3-O-methyl brazilin dengan protein NS-5. A – C struktur 3D kompleks senyawa dengan NS-5, D – F menunjukkan struktur 2D senyawa kayu secang dalam menghambat protein NS-5.

**Tabel 1.** Interaksi antara senyawa pigmen aktif kayu secang dengan protein NS-5

| Senyawa        | Energi ikatan (kJ/mol) | Interaksi              | Jarak (Å) | Jenis ikatan  | Kategori                   |
|----------------|------------------------|------------------------|-----------|---------------|----------------------------|
| Brazilin       | -166,4                 | A:SER710:OG - :10:O7   | 2,9       | Hydrogen Bond | Conventional Hydrogen Bond |
|                |                        | A:ARG729:NH1 - :10:O6  | 3,1       | Hydrogen Bond | Conventional Hydrogen Bond |
|                |                        | A:ARG737:NH1 - :10:O9  | 2,7       | Hydrogen Bond | Conventional Hydrogen Bond |
|                |                        | :10:H1 - A:CYS709:O    | 2,0       | Hydrogen Bond | Conventional Hydrogen Bond |
|                |                        | :10:H2 - :10:O12       | 2,7       | Hydrogen Bond | Conventional Hydrogen Bond |
|                |                        | :10:H10 - A:ASP663:OD1 | 2,2       | Hydrogen Bond | Conventional Hydrogen Bond |
|                |                        | A:HIS798:CD2 - :10:O2  | 3,3       | Hydrogen Bond | Carbon Hydrogen Bond       |
|                |                        | :10:H12 - A:SER661:OG  | 2,6       | Hydrogen Bond | Carbon Hydrogen Bond       |
|                |                        | A:TYR606 - :10         | 4,5       | Hydrophobic   | Pi-Pi T-shaped             |
|                |                        | :10 - A:TYR606         | 4,7       | Hydrophobic   | Pi-Pi T-shaped             |
| :10 - A:ILE797 | 4,4                    | Hydrophobic            | Pi-Alkyl  |               |                            |

| Senyawa              | Energi ikatan (kJ/mol) | Interaksi              | Jarak (Å)               | Jenis ikatan  | Kategori                   |
|----------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|---------------|----------------------------|
| 3'-O-Methylbrazilin  | -244,2                 | A:ASN609:ND2 - :10:H15 | 2,2                     | Unfavorable   | Unfavorable Donor-Donor    |
|                      |                        | A:ASP663:N - :10:H14   | 2,2                     | Unfavorable   | Unfavorable Donor-Donor    |
|                      |                        | A:CYS709:SG - :10:O3   | 2,6                     | Hydrogen Bond | Conventional Hydrogen Bond |
|                      |                        | A:SER796:OG - :10:O1   | 2,9                     | Hydrogen Bond | Conventional Hydrogen Bond |
|                      |                        | :10:H14 - A:SER661:OG  | 1,6                     | Hydrogen Bond | Conventional Hydrogen Bond |
|                      |                        | :10:H14 - A:HIS798:NE2 | 2,8                     | Hydrogen Bond | Conventional Hydrogen Bond |
|                      |                        | A:HIS798:CD2 - :10:O1  | 3,4                     | Hydrogen Bond | Carbon Hydrogen Bond       |
|                      |                        | :10:H7 - A:SER710:OG   | 2,9                     | Hydrogen Bond | Carbon Hydrogen Bond       |
|                      |                        | A:CYS709 - :10         | 4,7                     | Hydrophobic   | Alkyl                      |
|                      |                        | :10:C9 - A:CYS709      | 4,2                     | Hydrophobic   | Alkyl                      |
| A:HIS711 - :10:C9    | 5,3                    | Hydrophobic            | Pi-Alkyl                |               |                            |
| A:HIS798 - :10:C9    | 5,2                    | Hydrophobic            | Pi-Alkyl                |               |                            |
| GTP                  | -354,8                 | A:ASN609:ND2 - :10:O3  | 2,7                     | Hydrogen Bond | Conventional Hydrogen Bond |
|                      |                        | A:ASN609:ND2 - :10:O4  | 3,2                     | Hydrogen Bond | Conventional Hydrogen Bond |
|                      |                        | :10:H7 - A:HIS798:NE2  | 2,0                     | Hydrogen Bond | Conventional Hydrogen Bond |
|                      |                        | :10:H14 - A:TRP795:O   | 1,7                     | Hydrogen Bond | Conventional Hydrogen Bond |
|                      |                        | :10:H4 - A:SER796:OG   | 3,0                     | Hydrogen Bond | Carbon Hydrogen Bond       |
|                      |                        | A:GLY662:CA - :10      | 3,8                     | Hydrophobic   | Pi-Sigma                   |
|                      |                        | A:ILE797:CG2 - :10     | 3,7                     | Hydrophobic   | Pi-Sigma                   |
|                      |                        | A:ILE797 - :10         | 5,0                     | Hydrophobic   | Alkyl                      |
|                      |                        | :10 - A:ILE797         | 4,0                     | Hydrophobic   | Alkyl                      |
| A:TYR606 - :10       | 4,6                    | Hydrophobic            | Pi-Alkyl                |               |                            |
| A:ASP663:N - :10:H13 | 2,5                    | Unfavorable            | Unfavorable Donor-Donor |               |                            |

## SIMPULAN

Berdasarkan kajian *in silico*, senyawa brazilin dan 3-O-methyl brazilin berpotensi sebagai agen terapi demam berdarah dengan menghambat protein NS-5 disisi aktif guanosin tri-phosphate. Guanosin trifosfat merupakan substrat NS5. Penghambatan senyawa brazilin dan 3-O-methyl brazilin pada sisi aktif substrat menyebabkan aktivitas NS5 untuk replikasi RNA DENV tidak terjadi sehingga infeksi DENV juga dapat dicegah.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini didukung oleh kerjasama pendanaan Department Research and Development CV. Delta Science, Malang.

## REFERENSI

- [1] S. Hasan, S.F. Jamdar, M. Alalowi, and S.M. Al Ageel Al Beajji, "Dengue virus: A global human threat: Review of literature," *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, vol. 6, no. 1, pp. 1–6, 2016.
- [2] W.H. Wang, A.N. Urbina, M.R. Chang, W. Assavalapsakul, P.L. Lu *et al.*, "Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control," *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, vol. 53, no. 6, pp. 963–978, 2020.
- [3] Y. Assidiq, "Awal 2022, Demam Berdarah di Situbondo Capai 49 Kasus," *Republika*, 2022.
- [4] G.D. Prasasti, "Kemenkes: Ada 95.893 Kasus

- DBD di Indonesia Sepanjang 2020,” *Liputan* 6, 2020.
- [5] G. Saphan, “Kasus DBD Meningkat di Situbondo, Merebak di 15 Kecamatan,” *Reportase*, 2022.
- [6] S.P. Lim, J.H.K. Koh, C.C. Seh, C.W. Liew, A.D. Davidson *et al.*, “A crystal structure of the dengue virus non-structural protein 5 (NS5) polymerase delineates interdomain amino acid residues that enhance its thermostability and de novo initiation activities,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 288, no. 43, pp. 31105–31114, 2013.
- [7] F. Giovannoni, M.F. Ladelfa, M. Monte, D.A. Jans, P. Hemmerich, and C. García, “Dengue Non-structural protein 5 polymerase complexes with promyelocytic leukemia protein (PML) isoforms III and IV to disrupt PML-Nuclear bodies in infected cells,” *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 9, no. August, pp. 1–14, 2019.
- [8] A. Hidayatullah, W.E. Putra, Sustiprijatno, G.W. Permatasari, W.O. Salma *et al.*, “In Silico targeting DENV2's prefusion envelope protein by several natural products” *Bioactive Compounds*,” *Chiang Mai University Journal of Natural Sciences*, vol. 20, no. 3, 2021.
- [9] V. Galiano, P. Garcia-Valtanen, V. Micol, and J. A. Encinar, “looking for inhibitors of the dengue virus ns5 rna-dependent rna-polymerase using a molecular docking approach,” *Drug Design, Development and Therapy*, vol. 10, pp. 2163–3181, 2016.
- [10] A. Hidayatullah, W.E. Putra, Sustiprijatno, G.W. Permatasari, W.O. Salma *et al.*, “Predicting the possible biological markers as targeted therapy for dengue viral infections,” *Malaysian Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 24, no. 1, 2021.
- [11] I. Manfredonia and D. Incarnato, “Structure and regulation of coronavirus genomes: State-of-the-art and novel insights from SARS-CoV-2 studies,” *Biochemical Society Transactions*, vol. 49, no. 1, pp. 341–352, 2021.
- [12] Y. Zhao, T. S. Soh, J. Zheng, K. W. K. Chan, W. W. Phoo *et al.*, “A crystal structure of the dengue virus NS5 protein reveals a novel inter-domain interface essential for protein flexibility and virus replication”, *PLoS Pathogens*, vol. 11, no. 3, pp. 1–27, 2015.
- [13] A. El Sahili and J. Lescar, “Dengue virus non-structural protein 5,” *Viruses*, vol. 9, no. 4, Apr. 2017.
- [14] J. E. Fraser, S. M. Rawlinson, C. Wang, D. A. Jans, and K. M. Wagstaff, “Investigating dengue virus nonstructural protein 5 (NS5) nuclear import,” *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*, vol. 1138, pp. 301–328, 2014.
- [15] T. Amemiya, M.M. Gromiha, K. Horimoto, and K. Fukui, “Drug repositioning for dengue haemorrhagic fever by integrating multiple omics analyses,” *Scientific Reports*, vol. 9, no. 1, pp. 1–13, 2019.
- [16] S. Rajapakse, C. Rodrigo, and A. Rajapakse, “Treatment of dengue fever,” *Infection and Drug Resistance*, vol. 5, no. 1, pp. 103–112, 2012.
- [17] K. Panda, K. Alagarasu, P. Patil, M. Agrawal, A. More *et al.*, “In vitro antiviral activity of  $\alpha$ -mangostin against dengue virus serotype-2 (Denv-2),” *Molecules*, vol. 26, no. 10, pp. 1–13, 2021.
- [18] A. Widigdyo, E. Widodo, and I. H. Djunaidi, “Extract of *Caesalpinia sappan* L. as Antibacterial Feed Additive on Intestinal Microflora of Laying Quail,” *The Journal of Experimental Life Sciences*, vol. 7, no. 1, pp. 7–10, 2017.
- [19] A. Naik Bukke, F. Nazneen Hadi, K. S. Babu, and P. C. shankar, “In vitro studies data on anticancer activity of *Caesalpinia sappan* L. heartwood and leaf extracts on MCF7 and A549 cell lines,” *Data in Brief*, vol. 19, pp. 868–877, 2018.
- [20] D. R. T. Sari, G. C. Krisnamurti, and Y. Bare, “Pemetaan bioaktivitas senyawa metabolit sekunder pada kayu secang (*Caesalpinia sappan*) secara in silico,” *Journal Pharmasci (Journal of Pharmacy and Science)*, vol. 7, no. 1, pp. 21–28, 2022.
- [21] G. Bitencourt-Ferreira and W. F. J. de Azevedo, “Molegro virtual docker for docking”, *Methods in molecular biology (Clifton, NJ)*, vol. 2053, pp. 149–167, 2019.
- [22] P. Bhatnagar, G. P. Sreekanth, K. Murali-Krishna, A. Chandele, and R. Sitaraman, “Dengue virus non-structural protein 5 as a versatile, multi-functional effector in host-pathogen interactions”, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 11, no. March, pp. 1–7, 2021.
- [23] U. S. F. Tambunan *et al.*, “Modification of S-adenosyl-l-homocysteine as inhibitor of nonstructural protein 5 methyltransferase dengue virus through molecular docking and molecular dynamics simulation”, *Drug Target Insights*, vol. 11, no. C, 2017.
- [24] G. C. Krisnamurti, D. R. Sari, and Y. Bare, “Capsaicinoids from *capsicum annum* as an alternative FabH inhibitor of mycobacterium tuberculosis: in silico study capsaicinoids

- from capsicum annuum as an alternative fabh inhibitor of mycobacterium tuberculosis : in silico study”, *Makara Journal of Science*, vol. 25, no. 4, pp. 195–202, 2021.
- [25] Y. Bare, D.R. Sari, Y.T. Rachmad, S.S.N.D. Tiring, A.H. Rophi, and F.A.D. Nugraha, “Prediction potential chlorogenic acid as inhibitor ace (in silico study),” *Bioscience*, vol. 3, no. 2, p. 197, 2019.
- [26] G.C. Krisnamurti and D.R.T. Sari, “Does centella asiatica have antiaging activity in skincare products ?,” *Atlantis Press*, vol. 630, no. Icetech 2021, pp. 240–245, 2022.
- [27] Y. Bare, A.D. Kuki, A.H. Rophi, G.C. Krisnamurti, M.R.W.G. Lorenza, and D.R.T. Sari, “Prediksi Asam kuinat sebagai anti-inflamasi terhadap COX-2 secara virtual,” *Biota : Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*, vol. 4, no. 3, p. 124, 2019.
- [28] R. Irfandi, S. Santi, I. Raya, A. Ahmad, A. fudholi *et al.*, “Study of new Zn(II)Prolinedithiocarbamate as a potential agent for breast cancer: Characterization and molecular docking,” *Journal of Molecular Structure*, vol. 1252, p. 132101, 2022.
- [29] Y. Bare, L.I.N. Indahsari, D.R.T. Sari, and T. Watuguly, “In silico study: potential prediction of curcuma longa and cymbopogon citratus essential oil as lipoxygenase inhibitor yohanes”, *JSMARTech*, vol. 02, no. 02, pp. 76–80, 2021.
- [30] G.C. Sari, Dewi Ratih Tirto; Krisnamurti, “1-dehydrogingerdione , Senyawa Volatil Jahe sebagai Agen Sedatif substitutif  $\gamma$  -aminobutyrate (GABA); Kajian Biokomputasi”, *Prosiding Seminar Nasional Biologi*, vol. 7, no. 1, pp. 389–395, 2021.