

STUDI *IN SILICO* GLIBENCLAMIDE SEBAGAI KANDIDAT OBAT ANTIKANKER PADA INHIBITOR MAP2K1 DENGAN METODE *REVERS DOCKING*

*In Silico Study of Glibenclamide as an Anticancer Drug Candidate on MAP2K1
Inhibitors Using the Revers Docking Method*

Ahmad Gasya Afiansyah¹, Rudy Mardianto^{1*}, Novyananda Salmasfattah¹

¹Progam Studi Sarjana Farmasi Klinis dan Komunitas, Institut Teknologi Sains dan
Kesehatan RS dr. Soepraoen, Malang

*Email: rudymardianto@itsk-soepraoen.ac.id

ABSTRACT

The severity of side effects associated with anti-cancer drugs currently on the market includes potentially fatal side effects such as cardiotoxicity in the case of doxorubicin. This research aimed to find new anti-cancer drug candidates that have low side effects. The research design used in this study was dry laboratory experimental research with in silico method, which was carried out in August 2023 at the Chemistry Laboratory of the Institute of Technology, Science and Health RSUD dr. Soepraoen. In silico approaches were computational methods for discovering new drug candidates. The ligands glibenclamide and doxorubicin were obtained from the PubChem database, and the target protein MAP2K1, obtained from the SwissModel database, served as the receptor. In this study, ligands and proteins were prepared using the PyMOL device, and the docking results obtained from the PyRx device were binding affinity values. The binding affinity between the protein and glibenclamide and doxorubicin was -9.9 kkal/mol and -8.8 kkal/mol, respectively, the docking results were visualized using PyMOL. The compounds bind glibenclamide less tightly than those that bind doxorubicin, but they still interact strongly with the MAP2K1 protein; PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) can be used to visualize the effects of these interactions. According to research findings, glibenclamide compounds have good interactions with the MAP2K1 protein, which could make them promising targets for future cancer drugs. In silico is the first step in the discovery of new drugs so to validate these findings, further research is needed biochemically, in vitro, and in vivo.

Keywords: Cancer, Glibenclamide, In Silico, MAP2K1.

ABSTRAK

Tingkat keparahan efek samping yang terkait dengan obat antikanker yang saat ini digunakan untuk pengobatan kanker termasuk efek samping yang berpotensi fatal seperti kardi toksisitas pada kasus dokxorubisin. Penelitian ini bertujuan untuk menemukan kandidat obat anti kanker baru yang memiliki efek samping rendah. Desain penelitian yang digunakan merupakan penelitian eksperimental laboratorium kering dengan metode *in silico*, yang dilaksanakan pada bulan Agustus tahun 2023 bertempat di Laboratorium Kimia Institut Teknologi Sains dan Kesehatan RS dr. Soepraoen Malang. Pendekatan *in silico* adalah metode komputasi untuk menemukan kandidat obat baru. Ligan glibenclamide dan *doxorubicin* diperoleh dari database PubChem, dan protein target MAP2K1, yang diperoleh dari database SwissModel, berfungsi sebagai reseptor. Pada penelitian ini ligan dan protein dipreparasi menggunakan alat PyMOL, dan hasil *docking* yang diperoleh dari alat PyRx berupa nilai afinitas pengikatan. Afinitas pengikatan antara protein dengan glibenclamide dan *doxorubicin* masing-masing adalah -9,9 kkal/mol dan -8,8 kkal/mol. Hasil *docking* divisualisasikan menggunakan PyMOL.

Senyawa tersebut mengikat glibenclamide kurang erat dibandingkan senyawa yang mengikat *doxorubicin*, tetapi masih berinteraksi kuat dengan protein MAP2K1. PLIP (*Protein Ligand Interaction Profiler*) dapat digunakan untuk memvisualisasikan efek interaksi. Menurut temuan penelitian, senyawa glibenclamide memiliki interaksi yang baik dengan protein MAP2K1, sehingga menjadikannya target yang menjanjikan untuk obat kanker di masa depan. *In silico* merupakan langkah awal dalam penemuan obat baru sehingga untuk memvalidasi temuan ini, diperlukan penelitian lebih lanjut secara biokimia, *in vitro* dan *in vivo*.

Kata kunci: Kanker, Glibenclamide, *In Silico*, MAP2K1.

PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit yang menyerang hampir seluruh organ tubuh secara tidak normal atau tumbuh tidak terkendali. Angka kejadian kanker di dunia pada tahun 2020 sebanyak 19,9 juta orang.¹ Salah satu obat antikanker yang memiliki efek samping tinggi salah satunya adalah doksorubisin.² *Doxorubicin* merupakan agen antineoplastik yang bekerja menghambat enzim DNA topoisomerase II.³ Penghambatan enzim DNA topoisomerase II dianggap sebagai pemicu kardiotoxicitas akibat antrasiklin yang menyebabkan gangguan jantung. Induksi *doxorubicin* melibatkan gagal jantung koroner pada dosis di atas 250 mg.⁴ Diantaranya adalah berbagai jenis kanker yang terjadi pada pria dan wanita. Seperti kanker paru-paru, kanker payudara, kanker prostat, dan sebagainya.⁵

Biaya terapi pengobatan kanker yang terlalu tinggi saat ini memotivasi para peneliti untuk mengeksplorasi pilihan terapi kanker yang lebih hemat biaya dengan menggunakan teknologi seperti *molecular docking*, atau metode komputasi yang menggabungkan ligan dengan reseptor.⁶ *Molecular docking* adalah teknik yang menggambarkan orientasi yang disukai dari satu molekul ke molekul kedua, ketika terikat satu sama lain untuk membentuk kompleks yang stabil dengan konformasi dan orientasi ligan dan protein yang paling tepat. *Molekuler docking* menunjukkan pengikatan ligan ke reseptor atau

protein target. *Molecular docking* digunakan untuk mengidentifikasi dan mengoptimalkan kandidat obat baru yang memiliki kemampuan untuk mengikat protein yang sama.⁷

Glibenclamide telah ditunjukkan dalam penelitian sebelumnya untuk berinteraksi dengan DNA dan memiliki aktivitas proliferasi.⁸ Pada penelitian ini melaporkan skrining virtual glibenclamide sebagai kandidat obat antikanker dengan *doxorubicin* sebagai kontrol positif. Saat mengidentifikasi target protein yang dapat diikat oleh glibenclamide, salah satunya berupa protein MAPK2K1 atau protein kinase (protein kanker).⁹ Proliferasi dan apoptosis adalah target untuk inhibitor *mitogen activated protein kinase* (MAPK). MAPK terdiri dari tiga jalur, yaitu *extracellular signal regulated kinase* (ERK), *Jun Kinase* (JNK/SARK) dan p38 MAPK.¹⁰¹¹¹²

Skrining virtual didasarkan pada struktur 3D makromolekul target untuk mengidentifikasi kemungkinan pengikatan ke target dalam bentuk protein.⁷ Proses ini dimulai dengan melibatkan persiapan protein target dengan menghilangkan molekul air dan ligan alami. Selanjutnya, ligan glibenclamide dan *doxorubicin* adalah ligan uji terhadap target protein MAP2K1. Hal ini dapat dibuktikan bahwa ligan dan protein target berinteraksi dan menghasilkan interaksi antara ligan dan protein selanjutnya dianalisis menggunakan *software* Pyrx digunakan untuk skrining virtual antara ligan dan protein target. Untuk

mengetahui jenis ikatan, interaksi, dan afinitas pengikatan protein-ligan *docking*.^{13,14}

Untuk menentukan apakah suatu senyawa dapat mengikat target dalam bentuk protein, skrining virtual melibatkan berbagai konfigurasi molekuler. Jenis skrining virtual ini didasarkan pada struktur tiga dimensi makromolekul target. Proses ini dimulai dengan farmakologi komputasi, juga disebut sebagai penelitian *in silico* atau terapi komputasi, yang merupakan bidang yang berkembang pesat yang melibatkan penciptaan metode berbasis perangkat lunak untuk mengumpulkan, menganalisis, dan menggabungkan data biologis dan medis dari berbagai sumber.¹⁵⁻¹⁷ Lebih khusus lagi, ini menjelaskan bagaimana data ini digunakan untuk membuat simulasi atau model komputer yang memberikan prediksi, menghasilkan hipotesis, dan akhirnya mengarah pada penemuan atau peningkatan dalam terapi pengobatan.¹⁸ Penelitian ini bertujuan menemukan kandidat obat baru untuk pengobatan kanker yang memiliki efek samping rendah dengan metode *in silico*.

METODE

Desain penelitian yang digunakan merupakan penelitian eksperimental laboratorium kering dengan metode *in silico*, yang dilaksanakan pada bulan agustus tahun 2023 bertempat di laboratorium Kimia Institute Teknologi Sains dan Kesehatan RS dr. Soepraen Malang.

Satu set computer yang digunakan memiliki spesifikasi sebagai berikut: Processor Intel(R) Core(TM) i5-3470S2 @2,90GHz (2CPU) RAM 8GB, dan Harddisk 500GB. perangkat lunak: Windows 10 Pro 64-bit (OS build 19044.3086), PyMOL v.1.7, PyRx v1.0, PLIP v.2.3.0, dan BIOVIA Discovery Studio.

Preparasi Protein

Protein yang digunakan dalam penelitian ini berupa MAP2K1, memiliki struktur 3D yang diperoleh dari SWISS-MODEL ([//swissmodel.expasy.org/](http://swissmodel.expasy.org/)), dan Pubhemp ([//pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/](http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/)) menyediakan struktur ligan untuk *doxorubicin* (PubChem CID: 31703) dan glibenclamide (PubChem CID: 3488). Menggunakan perangkat PyMOL, molekul air, ligan asli, dan molekul lain yang terhubung dihilangkan.

Skrining Virtual Antara Ligan Dan Protein

Struktur 3D glibenclamide diekspor sebagai file PDB dan digunakan untuk analisis *docking* yang lebih menyeluruh dari interaksi ligan-protein di PyRx. Menggunakan *OpenBabel*, protein MAP2K1 diminimalkan ukurannya dan dikonversi ke format pdqt. *Docking* antara ligan dan protein menghasilkan beberapa model, yang menghasilkan beberapa afinitas ikatan antar ligan-protein.

Visualisasi Hasil Docking

Hasil *docking* antara *doxorubicin* dan ligan glibenclamide terhadap protein MAP2K1 divisualisasikan menggunakan *software* PyMOL. Visualisasi yang dihasilkan menunjukkan bagaimana bentuk ikatan yang dihasilkan setelah melakukan *docking* ligan dengan protein.

Analisis Data

Hasil *molecular docking* pada sisi pengikatan termasuk hasil visualisasi nilai scoring energi bebas ikatan yang paling dekat dengan protein MAP2K1 pada kanker. Nilai ikatan-ikatan antara ligan dan protein target memiliki nilai ikatan paling negatif. Kemudian data dianalisis secara deskriptif kualitatif dengan membandingkan hasil dari masing-masing interaksi ligan dengan protein.

HASIL

Glibenclamide memiliki efek samping yang rendah terhadap jantung pada pasien kanker non-diabetes, sehingga *glibenclamide* dapat digunakan sebagai kandidat obat anti kanker pengganti *doxorubicin* yang memiliki efek kardiotoxicitas terhadap jantung.¹⁹ Berdasarkan metode yang dilakukan dengan preparasi menghilangkan molekul air selanjutnya dilakukan skrining virtual penggabungan ligan dengan protein dan di visualisasi dalam bentuk 3D, sehingga diperoleh data melalui *software* dapat dibuktikan bahwa ligan *glibenclamide* memiliki

binding affinity yang lebih negatif yaitu sebesar -9,9 kkal/mol dibandingkan ligan pembanding, ligan *doxorubicin* yaitu sebesar -8,8 kkal/mol.

Interaksi Dengan Protein MAP2K1

Hasil interaksi didapatkan dengan menggunakan PyRx, penyaringan virtual mengungkapkan berbagai interaksi, jenis ikatan, dan *binding affinity* antara protein MAP2K1 (MEK1) terhadap ligan *glibenclamide* dan *doxorubicin*. Temuan berikut diperoleh dari analisis menggunakan *webserver* PLIP (*Protein Ligand Interaction Profiler*) dapat diketahui Interaksi antara hidrogen dan residu asam amino Tabel 1.

Tabel 1. Ikatan Hidrogen antara MAP2K1 dengan Glibenclamide

Residu asam amino	Posisi	Rantai	Jarak ikatan (Å)
ASN	82	B	3,18
GLY	83	B	2,95
LYS	101	B	4,00
LYS	196	B	3,70

Berdasarkan Tabel 1. menampilkan hasil interaksi antara ligan *glibenclamide* dan protein MAP2K1. Interaksi yang dihasilkan berupa interaksi hidrogen dengan residu asam amino MAP2K1 terdapat pada rantai B dan memiliki 4 interaksi, diantaranya berinteraksi dengan residu asam amino ASN82, GLY83, LYS101, dan LYS196. Hal ini menunjukkan bahwa ligan

glibenclamide dapat berikatan dengan protein kanker, yang umumnya *glibenclamide* digunakan sebagai terapi diabetes melitus. Dari sisi pengikatan ligan *glibenclamide* memiliki jarak ikatan paling dekat pada pengikatan residu asam amino GLY sebesar 2,95 Å, dan membentuk ikatan hidrogen.

Tabel 2. Ikatan Hidrogen antara MAP2K1 dengan Doxorubicin

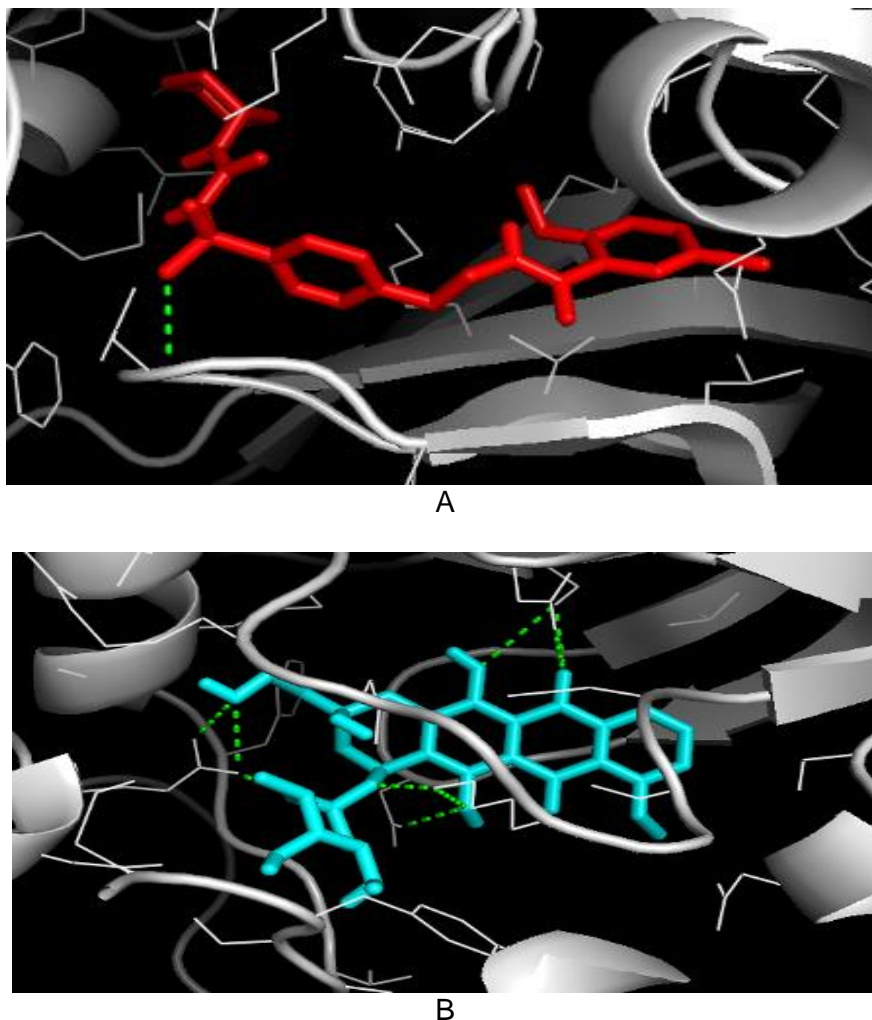
Residu asam amino	Posisi	Rantai	Jarak ikatan (Å)
ASN	82	B	2,73
LYS	101	B	2,50
ASP	194	B	3,27
LYS	196	B	3,95
ARG	222	B	3,23

Pada Tabel 2. hasil interaksi kontrol positif *doxorubicin*, yang digunakan

sebagai pembanding memiliki lebih banyak ikatan hidrogen terhadap protein

MAP2K1, diantaranya pada ASN82, LYS101, ASP194, LYS196, dan ARG222. Pada ikatan yang dihasilkan, interaksi antara ligan *doxorubicin*

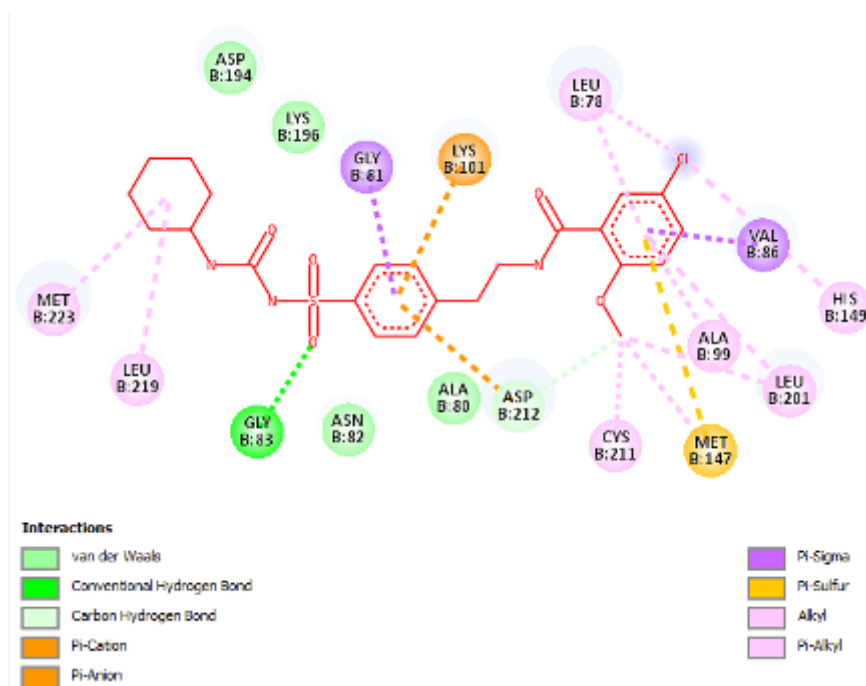
dengan protein MAP2K1 yang paling dekat terdapat pada residu asam amino LYS yaitu sebesar 2,50 Å



Gambar 1 . Visualisasi Hasil *Docking* Ligan Glibenclamide (A) dan Doksorubisin (B) dengan Protein MAP2K1 (MEK1).

Pada gambar 1. visualisasi hasil *docking* yang dilakukan pada *software* PyMOL membentuk ikatan hidrogen antara ligan glibenclamide (gambar1A) dan *doxorubicin* (gambar1B) dengan protein MAP2K1, dari hasil *docking*

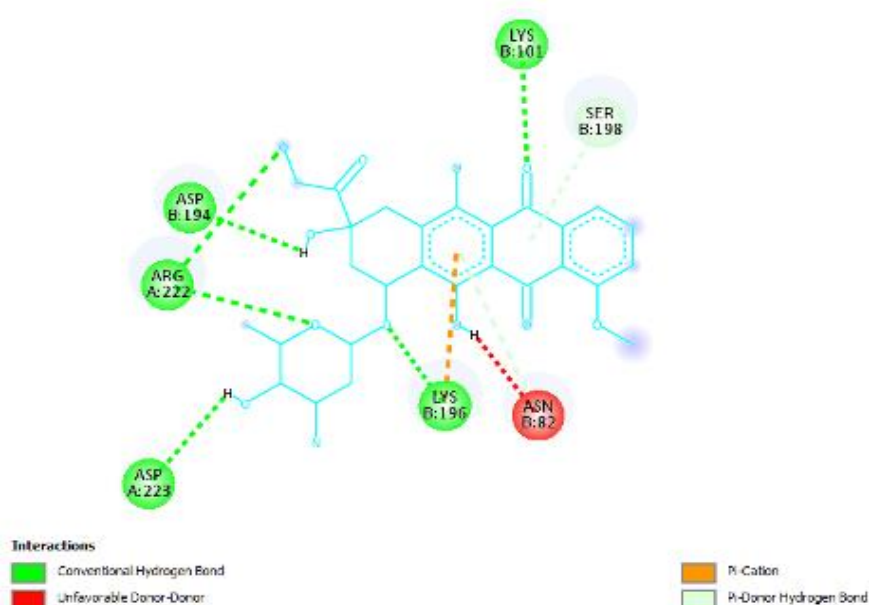
doxorubicin memiliki beberapa ikatan hidrogen yang terbentuk, sedangkan pada ligan glibenclamide memiliki satu ikatan hidrogen yang kuat. Hal ini ditunjukkan pada sisi pengikatan yang berupa garis hijau putus-putus.



Gambar 2. Visualisasi 2D Hasil *Docking* antara Ligan Glibenclamide dengan Protein MAP2K1

Berdasarkan gambar 2. visualisasi 2D antara ligan glibenclamide dengan protein MAP2K1 yang didapat melalui *software BIOVIA discovery studio* terbentuk beberapa jenis ikatan

diantaranya ikatan *van der waals*, ikatan hidrogen, ikatan hidrogen karbon, dan beberapa ikatan dengan gugus alkil. Ikatan hidrogen yang terbentuk terdapat pada GLY 83 yang berwarna hijau.



Gambar 3. Visualisasi 2D Hasil *Docking* antara *Doxorubicin* dengan Protein MAP2K1

Berdasarkan gambar 3. visualisasi 2D antara ligan glibenclamide dengan

protein MAP2K1 yang didapat melalui *software BIOVIA discovery studio*

terbentuk hanya ikatan hidrogen pada residu asam amino LYS101, ASP194, LYS196, ARG222, dan ASN82 yang

juga merupakan ikatan hidrogen sebagai pendonor ikatan hidrogen.

Tabel 3. Perbandingan *Binding Affinity* antara Glibenclamide dan *Doxorubicin*

Senyawa	CID	<i>Binding affinity</i>	Sumber
Glibenclamide	3488	-9,9	PubChem
<i>Doxorubicin</i>	31703	-8,8	

Data yang ditampilkan dalam Tabel 3. didapatkan melalui *software* PyRx berupa data *excel* yang memiliki 9 model jenis ikatan. Pada tabel 3. merupakan nilai *binding affinity* yang paling negatif antara interaksi ligan glibenclamide dan *doxorubicin* dengan protein MAP2K1.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental laboratorium kering dengan metode *in silico* atau *molecular docking*. *Molecular docking* digunakan untuk memprediksi konformasi molekul kecil, protein lain, dan molekul asam nukleat (DNA atau RNA).²⁰

Berdasarkan data yang diperoleh melalui berbagai *software* dapat dibuktikan bahwa ligan glibenclamide dapat berikatan dengan protein target kanker berupa protein MAP2K1. Protein MAP2K1 merupakan salah satu jalur pensinyalan apoptosis.²¹⁻²³

Jalur RAS/*mitogen-activated protein kinase* (MAPK), mengandung *guanosin trifosfat* (GTP), yang berinteraksi langsung dengan molekul efektor dalam beberapa jalur pensinyalan. Efektor yang ditemukan adalah Raf 1, Raf A dan Raf B, analisis ini memainkan peran penting dalam transduksi sinyal ke MEK1 dan ERK kinase dari protein RAS yang terikat membran yang bermuatan GTP.⁹

Jalur MAP2K1 sangat penting dalam perkembangan kanker manusia. Banyak komponen itu telah diidentifikasi sebagai onkogen, dan hiperaktif dalam

berbagai tumor. Karena temuan ini, banyak yang berminat dalam menggunakan jalur ini sebagai target pengobatan kanker.²⁴

Hasil *docking* antara senyawa glibenklamid dengan protein MAP2K1 menunjukkan beberapa jenis ikatan, yang paling kuat adalah ikatan hidrogen (Gambar 1). Pada hasil pengukuran senyawa glibenclamide dan *doxorubicin* masing-masing memiliki kesamaan ikatan hidrogen pada residu asam amino ASN rantai 82B yang memiliki jarak ikatan hidrogen berturut-turut sejauh 3,14 Å dan 2,75 Å. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa glibenclamide memiliki kesamaan berikatan dengan residu asam amino ASN pada rantai 82B.²⁵

Ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, interaksi elektrostatis merupakan manifestasi dari interaksi hasil visualisasi pada jarak <5Å. Ikatan hidrogen adalah interaksi atom hidrogen yang terikat kovalen dengan atom yang elektronegatif, seperti flour (F), nitrogen (N), atau oksigen (O).²⁶ Residu asam amino GLY 83B pada ligan glibenclamide membentuk ikatan hidrogen dengan reseptor MAP2K1. Perbandingan dengan *doxorubicin* sebagai kontrol positif dengan energi ikatan terendah (ΔG), menunjukkan pembentukan ikatan hidrogen pada residu LYS 101B (Gambar 2).

Senyawa *doxorubicin* hasil *molecular docking* dengan MAP2K1 merupakan antineoplastik yang digunakan dalam pengobatan berbagai jenis kanker, dengan inhibitor enzim DNA

topoisomerase II, sedangkan *doxorubicin* dianggap sebagai pemicu kardiotoxikitas akibat antrasiklin penyebab gangguan pada jantung, induksi *doxorubicin* membuat gagal jantung koroner.⁴ Oleh karena itu, diperlukan obat-obatan yang memiliki efek samping yang aman dan efek terapeutik yang sama.

SIMPULAN

Senyawa glibenclamide yang didapatkan pada database pubchem memiliki potensi sebagai kandidat obat baru terapi kanker. *Binding affinity* yang didapatkan melalui *molecular docking* didapatkan nilai yang tidak berbeda jauh dan masih lebih rendah dari 5Å begitu juga *doxorubicin*. Hal ini dapat dikatakan bahwa, glibenclamide yang seharusnya digunakan sebagai obat diabetes bisa menjadi kandidat obat kanker dimana *doxorubicin* yang sebagai kemoterapi kanker memiliki efek kardiotoxikitas pada jantung akibat antrasiklin. Untuk membuktikan bahwa *glibenclamide* dapat digunakan sebagai terapi kanker, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui kestabilan ikatan antara ligan dan protein melalui uji *in vitro*, *in vivo*, dan biokimia.

DAFTAR RUJUKAN

1. WHO. WHO. Published April 20, 2023. Accessed April 20, 2023. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
3. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2021;139:111708. doi:10.1016/j.biopha.2021.111708
4. Sebayang ANO. Efek Kardiotoxik Obat Kemoterapi Doxorubicin. *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia.* 2021;7(1):1-5. doi:10.53366/jimki.v7i1.387
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
6. Siddiqui M, Rajkumar SV. The high cost of cancer drugs and what we can do about it. *Mayo Clin Proc.* 2017;87(10):935-943. doi:10.1016/j.mayocp.2012.07.007
7. Li X, Zhang XX, Lin YX, Xu XM, Li L, Yang JB. Virtual Screening Based on Ensemble Docking Targeting Wild-Type p53 for Anticancer Drug Discovery. *Chem Biodivers.* 2019;16(7). doi:10.1002/cbdv.201900170
8. Subramaniyam N, Arumugam S, Ezthupurakkal PB, et al. Unveiling anticancer potential of glibenclamide: Its synergistic cytotoxicity with doxorubicin on cancer cells. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;154:294-301. doi:10.1016/j.jpba.2018.03.025
9. KEGG pathway. Published 2023. <https://www.genome.jp/pathway/hsa04010+N01592>.
10. Soleimani A, Rahmani F, Saeedi N, et al. The potential role of regulatory microRNAs of RAS/MAPK signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer. *J Cell Biochem.* 2019;120(12):19245-19253. doi:10.1002/jcb.29268
11. Hashemzadeh S, Ramezani F, Rafii-Tabar H. Study of Molecular Mechanism of the Interaction Between MEK1/2 and Trametinib with Docking and Molecular Dynamic Simulation. *Interdiscip Sci.*

- 2019;11(1):115-124.
doi:10.1007/s12539-018-0305-4
12. Rezatabar S, Karimian A, Rameshknia V, et al. RAS/MAPK signaling functions in oxidative stress, DNA damage response and cancer progression. *J Cell Physiol.* 2019;234(9):14951-14965. doi:10.1002/jcp.28334
13. Salmasfattah N, Nurulita NA, Dhiani BA. Virtual Screening on Molecules Targeting the Interaction Between Estrogen Receptor Beta and Murine Double Minute 2. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention.* 2023;13(3):184. doi:10.14499/indonesianjcanchemoprev13iss3pp184-194
14. Dhiani BA, Nurulita NA, Fitriyani F. Protein-protein Docking Studies of Estrogen Receptor Alpha and TRIM56 Interaction for Breast Cancer Drug Screening. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention.* 2022;13(1):46. doi:10.14499/indonesianjcanchemoprev13iss1pp46-54
15. Dona R, Frimayanti N, Ikhtiarudin I, Iskandar B, Maulana F, Silalahi NT. Studi In Silico, Sintesis, dan Uji Sitotoksik Senyawa P-Metoksi Kalkon terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis.* 2019;6(3):243. doi:10.25077/jsfk.6.3.243-249.2019
16. Jean-Quartier C, Jeanquartier F, Jurisica I, Holzinger A. In silico cancer research towards 3R. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1-12. doi:10.1186/s12885-018-4302-0
17. Shaker B, Ahmad S, Lee J, Jung C, Na D. In silico methods and tools for drug discovery. *Comput Biol Med.* 2021;137:104851. doi:https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104851
18. Tao X, Huang Y, Wang C, et al. Recent developments in molecular docking technology applied in food science: a review. *Int J Food Sci Technol.* 2020;55(1):33-45. doi:10.1111/ijfs.14325
19. Xu J, Rajaratnam R. Cardiovascular safety of non-insulin pharmacotherapy for type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):1-12. doi:10.1186/s12933-017-0499-5
20. Dias R, de Azevedo Jr. W. Molecular Docking Algorithms. *Curr Drug Targets.* 2008;9(12):1040-1047. doi:10.2174/138945008786949432
21. Rezatabar S, Karimian A, Rameshknia V, et al. RAS/MAPK signaling functions in oxidative stress, DNA damage response and cancer progression. *J Cell Physiol.* 2019;234(9):14951-14965. doi:10.1002/jcp.28334
22. Soleimani A, Rahmani F, Saeedi N, et al. The potential role of regulatory microRNAs of RAS/MAPK signaling pathway in the pathogenesis of colorectal cancer. *J Cell Biochem.* 2019;120(12):19245-19253. doi:10.1002/jcb.29268
23. Hashemzadeh S, Ramezani F, Rafii-Tabar H. Study of Molecular Mechanism of the Interaction Between MEK1/2 and Trametinib with Docking and Molecular Dynamic Simulation. *Interdiscip Sci.* 2019;11(1):115-124. doi:10.1007/s12539-018-0305-4
24. Samatar AA, Poulikakos PI. Targeting RAS-ERK signalling in cancer: Promises and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13(12):928-942. doi:10.1038/nrd4281
25. Pratama NAL, Meilani A, Fakhri TM. Studi in Silico Senyawa Turunan Kurkuminoid Terhadap Reseptor Androgen Sebagai Kandidat Terapi Kanker Prostat. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa.* 2021;4(2):29-38. doi:10.29313/jiff.v4i2.7783
26. Arwansyah A, Ambarsari L, Sumaryada TI. Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry.* 2014;1(1):11-19. doi:10.29244/cb.1.1.11-19