



Studi In Silico Senyawa Dalam Teripang Sebagai Imunomodulator

In silico study of compounds in sea cucumber as an imunomodulator

Josafin Immanuel Siagian^{*1}, Hari Purnomo², Ediati Sasmito²

¹Program Magister Ilmu Farmasi, Universitas Gadjah Mada

²Pharmaceutical Chemistry, Department of Pharmacy. Universitas Gadjah Mada.

e-mail author : afinjosafin@gmail.com

ABSTRACT

An immunomodulator is used to normalize body conditions when the immune system is getting weaker. It is believed that sea cucumbers can increase endurance, improve the immune system, increase disease resistance, reduce chronic fatigue syndrome, and reduce stress. This is an experimental study, conducted in in-silico through molecular docking by using the PLANTS application. This study aimed to examine the structures of Holotoxins A and Cucumarioside A₂-2 compounds that were broken down into some sea-cucumbers structures, including a non-sugar *Stichopus japonicus*, a non-sugar *Cucumaria japonica*, 3 sugar units of *Stichopus japonicus*, 3 sugar units of *Cucumaria japonica*, 6 sugar units of *Stichopus japonicus*, and 5 sugar units of *Cucumaria japonica*. Further, this study intended to find out the effectiveness of these structures as immunomodulators and their bioinformatics study. Routine and levamisole were used as a comparison. The code of receptor protein used was 5UO1 on the PDB. In the comparison of positive control of Rutin, several tested compounds have a same effect when compared to Rutin. These compounds included 3 sugar units of *Stichopus japonicus* with a calculated value of 2,37, and 3 sugar units of *Cucumaria japonica* with a calculated value of 0,37. The resulting value of the three compounds was T-count < T-table. Hence, there was a meaningful not difference between the three compounds and Rutin as an immunomodulatory medicine.

Keywords : Immunomodulator; In Silico; Sea Cucumber; PLANTS

ABSTRAK

Penggunaan imunomodulator digunakan pada keadaan tubuh yang sistem imunnya turun dengan harapan kembali normal. Teripang dipercaya dapat meningkatkan daya tahan tubuh, memperbaiki sistem kekebalan, meningkatkan ketahanan terhadap penyakit, merendahkan sindrom kelelahan kronis, dan dapat menurunkan stres. Desain Penelitian ini bersifat eksperimental dengan pengujian secara In Silico dengan *molecular docking* menggunakan aplikasi PLANTS. Tujuan dari penelitian menguji senyawa Holotoxins A dan Cucumarioside A₂-2 yang strukturnya dipecah kembali menjadi struktur non gula teripang *Stichopus japonicus*, non gula teripang *Cucumaria japonica*, 3 gula teripang *Stichopus japonicus*, 3 gula teripang *Cucumaria japonica*, 6 gula teripang *Stichopus japonicus*, 5 gula teripang *Cucumaria japonica* untuk dilihat efektivitasnya sebagai imunomodulator serta kajian bioinformatikanya, sebagai pembanding digunakan rutin dan levamisol.

Protein reseptor yang digunakan dengan kode 5UO1 pada PDB. Pada perbandingan kontrol positif Rutin, ada beberapa senyawa uji yang memiliki efektivitas sama baiknya apabila dibandingkan dengan Rutin, adapun senyawanya yaitu senyawa 3 gula teripang *Stichopus japonicus* dengan nilai Thitung 2,37 dan senyawa 3 gula teripang *Cucumaria japonica* dengan nilai Thitung 0,37. Kedua senyawa memiliki nilai Thitung < Ttabel sehingga tidak ada perbedaan bermakna antara kedua senyawa dan rutin sebagai obat imunomodulator

Kata kunci : Imunomodulator; In Silico; Teripang; PLANTS

PENDAHULUAN

Imunitas dalam konteks biologis mengacu pada resistensi terhadap patogen yang menyebabkan infeksi, pertahanan daya tahan tubuh dipengaruhi dari kerja sistem imun dalam tubuh manusia. Sistem imun adalah gabungan antara molekul, sel, dan jaringan yang bekerja dalam tubuh agar terhindar dari penyakit (Abbas et al., 2020). Respons imun didalam tubuh terdiri dari respons alami (*innate immunity*) dan respons imun adaptif (*adaptive immunity*). Respons imun alami adalah pertahanan pertama pada saat terpapar senyawa asing, bersifat non spesifik, terjadi secara cepat dan tidak ada proses penyimpanan memori. Respons imun perolehan merupakan lanjutan dari respons imun alami, sifatnya spesifik dan mempunyai proses penyimpanan memori pada infeksi sebelumnya (Shen & Louie, 2014).

Imunomodulator berfungsi membantu mengatur sistem imun tubuh, adapun fungsinya sebagai imunorestorasi, imunostimulasi, dan immunosupresor. Penggunaan imunomodulator harus sesuai dengan kebutuhan, penggunaan dengan dosis tinggi dapat mengganggu sel-sel yang berperan dalam sistem imun. Imunomodulator digunakan pada keadaan tubuh yang sistem imunnya turun dengan harapan kembali normal (Sasmito, 2017). Bahan alam yang memiliki efek imunomodulator mengandung senyawa antioksidan alami, monoterpenoid, glikosida iridoid, fenolik, flavanoid dan terpenoid (Chiang et al., 2003).

Penelitian kali ini menggunakan teripang *Stichopus japonicus* dan *Cucumaria japonica* serta senyawa rutin dan levamisol sebagai pembanding, senyawa rutin dipercaya dapat menjadi imunostimulan pada peningkatan daya tahan tubuh, dan sebagai protein target digunakan protein 5UO1 (Ganeshpurkar & Saluja, 2018).

Struktur senyawa holotoxins A pada teripang *Stichopus japonicus* memiliki banyak sekali manfaat dan kegunaan, salah satunya dimanfaatkan sebagai peningkatan kekebalan daya tahan tubuh (Oh et al., 2017). Struktur senyawa Cucumarioside A₂-2 teripang *Cucumaria japonica* dapat memperbaiki sistem kekebalan pada tubuh manusia yang telah menurun, meningkatkan ketahanan terhadap penyakit, merendahkan sindrom kelelahan kronis, dan dapat menurunkan stress (Aminin, 2016).

Studi in silico adalah uji yang dilakukan menggunakan komputer dan perangkat lunak, studi ini dilakukan sebagai pendekatan alternatif yang terus dikembangkan untuk membatasi, mengurangi, ataupun menggantikan pengujian menggunakan hewan uji sehingga dapat menginformasikan keamanan dan efikasi obat. Pemanfaatan studi in silico pengaplikasiannya menggunakan CADD (*Computer-Aided Drug Design*) atau desain obat berbantuan komputer. Intinya CADD ialah teknologi menggunakan komputer untuk melakukan prediksi aktifitas dan sifat molekul obat sebelum dilakukan pengujian lebih lanjut dilaboratorium (Arba, 2019).

Pendekatan dengan CADD terbagi menjadi dua yaitu SBDD (*Structure-Based Drug Design*) dan LBDD (*Ligand-Based Drug Design*). Penelitian kali ini menggunakan simulasi penambatan molekul atau yang lebih dikenal dengan *molecular docking* dan sebagai aplikasi penunjang *docking* menggunakan PLANTS (*Protein-Ligand Ant-System*). Simulasi penambatan molekul adalah salah satu metode dari SBDD. *Molecular docking* bertujuan untuk memprediksi cara interaksi dan kekuatan afinitas antara dua molekul. Hasil dari kekuatan interaksi afinitas antara dua molekul menghasilkan skor yang menggambarkan energi total ikatan *protein-ligand*. Makin kecil skor hasil *docking* maka

kompleks protein-*ligand* makin stabil sehingga *ligand* (senyawa) makin poten (Purnomo, 2019).

Penemuan obat membutuhkan proses yang panjang dan memerlukan biaya relatif besar serta waktu yang cukup lama, sehingga penggunaan CADD diharapkan dapat membantu mempermudah proses penemuan obat. Penulis tertarik dengan menguji kandungan senyawa-senyawa gula dan non gula yang terdapat pada struktur Holotoxins A di dalam teripang *Stichopus japonicus* dan kandungan senyawa-senyawa gula dan non gula yang terdapat pada struktur Cucumarioside A₂-2 di dalam teripang *Cucumaria japonica*, rutin dan levamisol sebagai pembanding menggunakan aplikasi *docking* PLANTS dengan harapan mendapatkan *skore docking* yang poten sebagai imunostimulan pada sistem imunomodulator.

METODE PENELITIAN

Metode

Desain Penelitian ini bersifat eksperimental yang dilakukan untuk mengetahui apakah Struktur senyawa Holotoxins A pada teripang *Stichopus japonicus* dan struktur senyawa Cucumarioside A₂-2 pada teripang *Cucumaria japonica* didapatkan dari penelitian sebelumnya yang digambar ulang menggunakan aplikasi MarvinSketch, kedua senyawa Holotoxins A dan Cucumarioside A₂-2 strukturnya dipecah kembali menjadi struktur non gula teripang *Stichopus japonicus*, non gula teripang *Cucumaria japonica*, 3 gula teripang *Stichopus japonicus*, 3 gula teripang *Cucumaria japonica*, 6 gula teripang *Stichopus japonicus*, 5 gula teripang *Cucumaria japonica* untuk dilihat efektivitasnya sebagai imunomodulator, dengan mengetahui interaksi dan afinitas kedua teripang yang diuji secara *in silico* dengan aplikasi PLANTS, dimana rutin sebagai pembanding, dan juga obat paten seperti levamisol. Protein reseptor yang digunakan 5UO1 pada PDB. Metode yang digunakan dengan *molecular docking* untuk mendapatkan *score docking* yang paling poten, semakin kecil skor hasil *docking* maka kompleks protein-*ligand* makin stabil sehingga *ligand* (senyawa) makin poten (Purnomo, 2011).

Bahan

Struktur protein target untuk imunomodulator 5UO1 diperoleh dari protein data

bank yang terdapat pada situs <http://www.rcsb.org/>, senyawa Holotoxins A dan Cucumarioside A₂-2 strukturnya dipecah kembali menjadi struktur non gula teripang *Stichopus japonicus*, non gula teripang *Cucumaria japonica*, 3 gula teripang *Stichopus japonicus*, 3 gula teripang *Cucumaria japonica*, 6 gula teripang *Stichopus japonicus*, 6 gula teripang *Cucumaria japonica* untuk dilihat efektivitasnya sebagai imunomodulator. Struktur rutin dan levamisol sebagai pembanding yang menjadi kontrol positif didapatkan dari penelitian sebelumnya.

Alat

Laptop ASUS X515JAB, jaringan internet, aplikasi penunjang *docking* seperti PLANTS, Yasara, Marvin Sketch, Moe 2010.

Analisis data

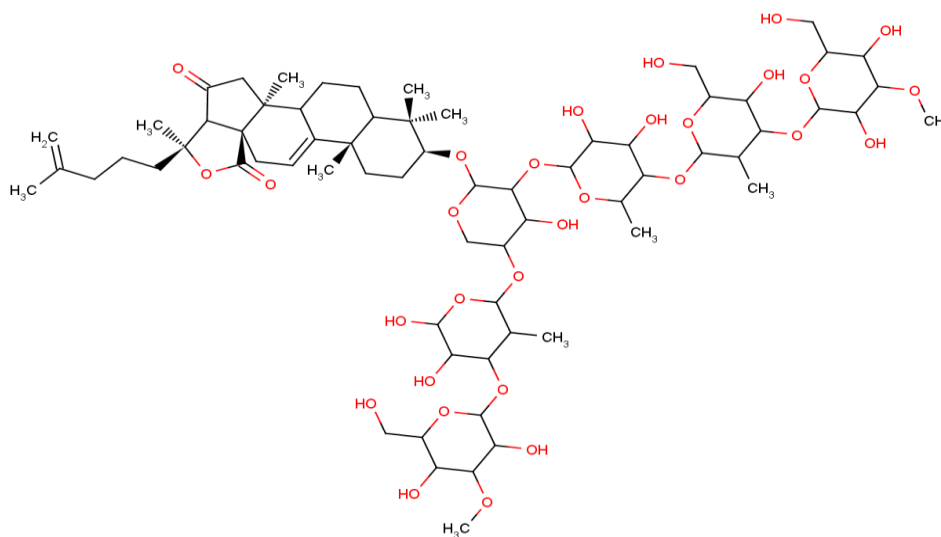
Validasi RMSD < 2 Å, untuk memvalidasi software dan kode PDB 5UO1. Perbandingan *Skore Docking* struktur senyawa non gula dan gula dalam teripang dengan rutin, maupun obat paten (levamisol) dengan melihat perbandingan antara Thitung dan Ttabel, untuk dapat menyimpulkan seberapa besar potensi kandungan teripang.

HASIL DAN DISKUSI

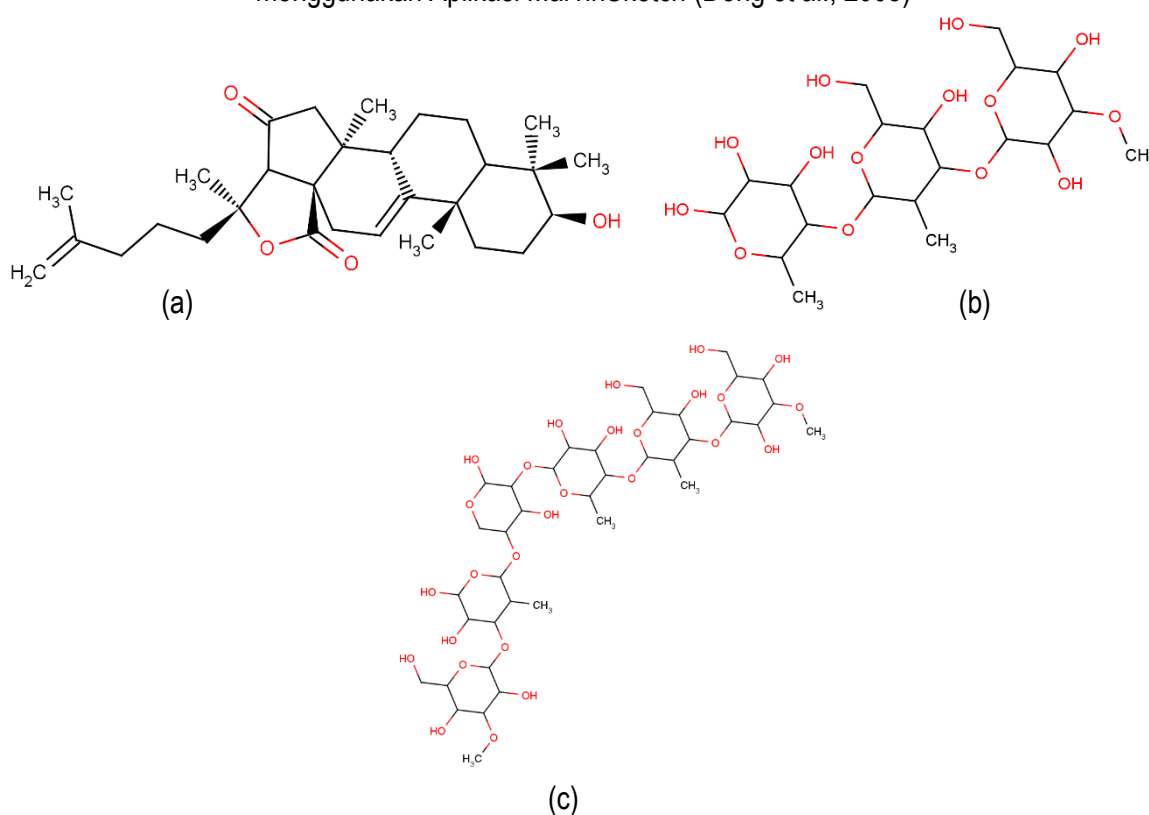
Ligan yang digunakan pada 5UO1 pada proses *docking* adalah 3-[(2-aminoquinolin-7-yl)methoxy]-5-[(methylamino) methyl] benzonitrile dengan rumus molekul C₁₉H₁₈N₄O (Cinelli et al., 2017). Validasi Protein dikatakan valid apabila nilai RMSD (*Road Mean Square Distances*) dibawah 2 Angstrom. Pada percobaan preparasi protein 5UO1 didapatkan nilai RMSD 1,6234 Å, yang dapat dikatakan valid dan dapat digunakan sebagai protein reseptor pada penelitian ini. Struktur protein dengan resolusi tinggi menyatakan bahwa elektron tersusun dengan teratur dan setiap atom dapat dilihat dengan mudah dalam peta kerapatan eletron. Struktur protein dengan resolusi rendah menyatakan bahwa kontur dasar rantai protein dan struktur atom tidak dapat dilihat secara langsung dan hanya dapat diprediksi, sehingga disarankan pemilihan struktur protein dengan resolusi kurang dari 2 angstrom. Membangun dan visualisasi molekul sangat bermanfaat untuk membantu memafami sifat molekul termasuk interaksinya dengan molekul lain khususnya pada interaksi ligand dan reseptor, penulis

menggunakan aplikasi MarvinSketch untuk membangun struktur molekul dengan alasan MarvinSketch memiliki banyak kelebihan dibanding perangkat lunak sejenis, antara lain memiliki fitur analisis kimia yang variatif mulai dari analisis deskriptif seperti analisis unsur, hingga analisis konformasi beserta perhitungan energi

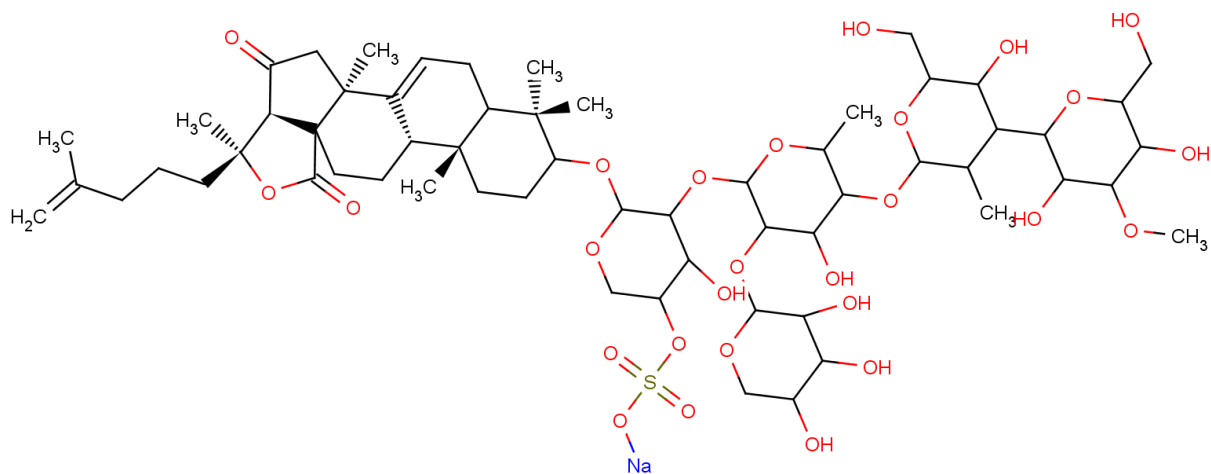
konformasinya. Selain itu juga dapat digunakan untuk konversi dari struktur dua dimensi ke tiga dimensi beserta analisisnya (Arba, 2019). Gambar 1,2,3, dan 4 menunjukkan setruktur senyawa kedua teripang yang Digambar dengan MarvinSketch.



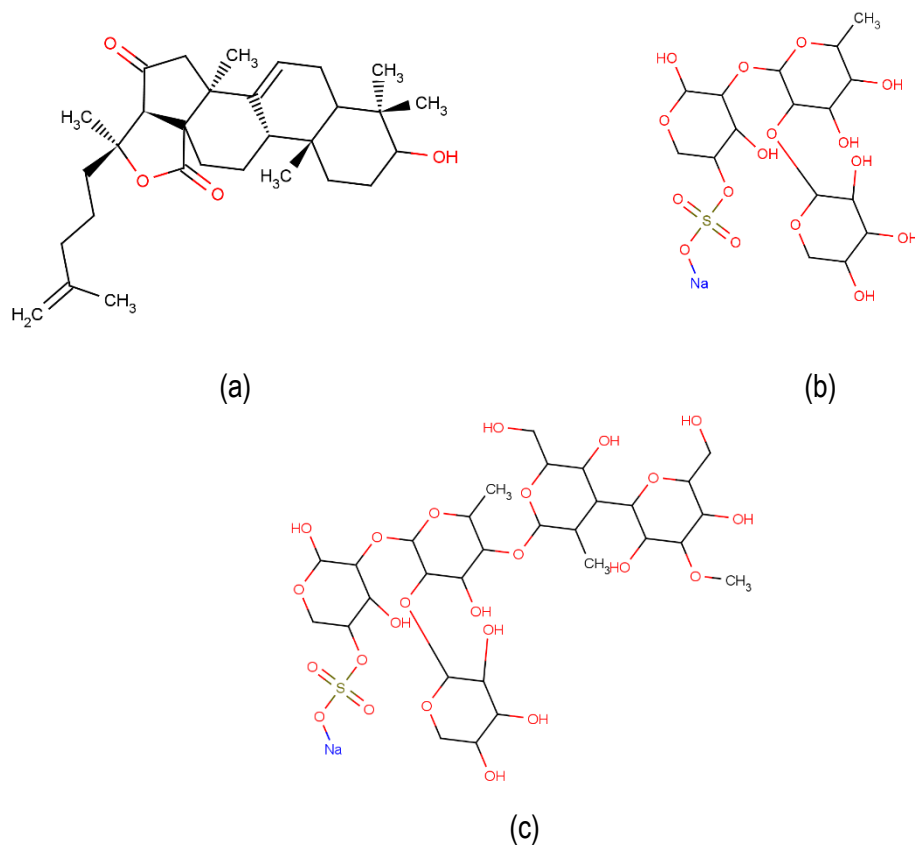
Gambar 1. Struktur Senyawa Holotoxins A pada Teripang *Stichopus japonicus*, Digambar ulang menggunakan Aplikasi MarvinSketch (Dong et al., 2008)



Gambar 2. (a) Struktur Senyawa non gula teripang *Stichopus japonicus*, (b) Struktur Senyawa 3 gula teripang *Stichopus japonicus*, (c) Struktur Senyawa 6 Gula teripang *Stichopus japonicus*



Gambar 3. Struktur Senyawa Cucumarioside A2-2 pada teripang *Cucumaria japonica* Digambar ulang dengan aplikasi MarvinSketch (Aminin et al., 2015)



Gambar 4. (a) Struktur Senyawa non gula teripang *Cucumaria japonica*, (b) Struktur Senyawa 3 gula teripang *Cucumaria japonica*, (c) struktur senyawa 5 gula teripang *Cucumaria japonica*.

Dari hasil pengujian docking menggunakan aplikasi PLANTS struktur senyawa Holotoxins A dan Struktur Senyawa Cucumarioside A₂-2 memiliki efektivitas kurang baik apabila dibandingkan dengan senyawa pembanding seperti rutin dan levamisol, sehingga penulis menguji secara eksperimental dengan memecah kedua struktur menjadi 6 senyawa uji. Struktur Non

gula teripang *Stichopus japonicus*, 3 gula teripang *Stichopus japonicus*, 6 gula teripang *Stichopus japonicus*, non gula teripang *Cucumaria japonica*, 3 gula teripang *Cucumaria japonica*, dan 5 gula teripang *Cucumaria japonica*. Sebagaimana yang ditunjukkan oleh tabel 1.

Tabel 1. Hasil pengujian Docking

Senyawa	Terstabil	Rerata	Standar Deviasi
Rutin	-98,059	-93,75	3,04
Levamisol	83,011	-80,32	2,22
Non Gula Teripang <i>Stichopus japonicus</i>	-83,120	-82,96	0,13
Non Gula Teripang <i>Cucumaria japocica</i>	-71,238	-70,60	0,43
3 Gula Teripang <i>Stichopus japonicus</i>	-95,899	-89,71	4,46
3 Gula Teripang <i>Cucumaria japocica</i>	-96,87	-93,29	2,57
6 Gula Teripang <i>Stichopus japonicus</i>	-75,284	-60,57	7,70
5 Gula Teripang <i>Cucumaria japocica</i>	-94,086	-84,41	9,12

Dari hasil pengujian didapatkan nilai Terstabil, Rerata dan Standar Deviasi yang dimana data tersebut akan digunakan untuk melakukan pengujian Thitung, sehingga dapat diketahui efektivitas dari 6 senyawa uji yang dibandingkan dengan rutin dan levamisol. Dari tabel 1 terlihat

senyawa 3 gula teripang *Stichopus japonicus* dan 3 gula teripang *Cucumaria japonica* memiliki efektivitas cukup baik apabila dibandingkan dengan senyawa rutin.

Tabel 2. Perbandingan Senyawa Uji dan Kontrol Positif

Senyawa uji	Kontrol Positif	Thitung	Ttabel
Non gula Japonicus	Rutin	11,21	2,88
Non gula Japonicus	Levamisol	3,75	2,88
Non gula Japonica	Rutin	23,84	2,88
Non gula Japonica	Levamisol	13,59	2,88
3 gula Japonicus	Rutin	2,37	2,88
3 gula Japonicus	Levamisol	5,96	2,88
3 gula Japonica	Rutin	0,37	2,88
3 gula Japonica	Levamisol	12,08	2,88
6 gula Japonicus	Rutin	12,67	2,88
6 gula Japonicus	Levamisol	7,79	2,88
5 gula Japonica	Rutin	3,07	2,88
5 gula Japonica	Levamisol	1,38	2,88

T tabel pada derajat bebas $n_1 + n_2 - 2 = 18$, pada $\alpha = 0.005$ adalah 2.879

Sebagaimana yang ditunjukkan oleh Tabel 2 dapat dibahas Thitung bersifat harga mutlak,

semua angka Thitung yang bernilai negatif diganti menjadi positif, T tabel pada derajat bebas $n_1 +$

$n2-2 = 18$, pada $\alpha = 0.005$ adalah 2.879. Apabila Thitung > Ttabel maka ada perbedaan bermakna antara kedua senyawa. Perbedaan tersebut antara memiliki efektivitas lebih baik atau sebaliknya, ditinjau Kembali dengan melihat nilai terstabil dan Reratanya. Apabila Thitung < Ttabel maka tidak ada perbedaan bermakna antara kedua senyawa, dengan kata lain keduanya sama poten. Dari hasil percobaan Rutin sebagai salah satu kontrol positif memiliki efektivitas paling tinggi bila dibandingkan

dengan levamisol. Terdapat dua struktur senyawa uji yang memiliki efektivitas yang sama dengan senyawa rutin yaitu senyawa 3 gula teripang *Stichopus japonicus* dengan nilai Thitung 2,37 dan senyawa 3 gula teripang *Cucumaria japonica* dengan nilai Thitung 0,37, kedua senyawa memiliki Thitung < Ttabel. Untuk senyawa uji lainnya memiliki perbedaan bermakna dengan rutin, yang dimana efektivitasnya belum lebih poten dibandingkan dengan rutin.

Tabel 3. Asam Amino dari 5UO1 yang terlibat dalam interaksi dengan senyawa uji

Senyawa Uji	5 gula japonica	6 gula japonicus	3 gula japonica	3 gula japonicus	Non gula japonica	Non gula japonicus	Levamisol	Rutin
Rerata	-84,41	-60,57	-93,29	-89,71	-70,60	-82,96	-80,32	-93,75
Standar Deviasi	9,12	7,70	2,57	4,46	0,43	0,13	2,22	3,04
Terstabil	-94,086	-75,284	-96,87	-95,899	-71,238	-83,120	-83,011	-98,059
Asam Amino yang Terlibat	Trp 414	Trp 414		Trp 414 Ala 417			Ala 417	Trp 414
		Arg 419	Arg 419		Arg 419	Arg 419	Arg 419	Arg 419
	Cys 420			Cys 420				
	Val 421	Val 421	Val 421	Val 421 Gly 422			Val 421	Val 421
	Gln 425							
	Lys 428							
	Ser 462	Ser 462		Ser 462				
	Leu 429							
		Pro 570	Pro 570 Val 572	Val 572	Val 572	Val 572	Val 572	Pro 570 Val 572
		Asn 574			Asn 574	Asn 574	Asn 574	
	Met 575	Met 575	Met 575	Met 575	Met 575	Met 575	Met 575	Met 575
	Phe 589	Phe 589		Phe 589	Phe 589	Phe 589	Phe 589	Phe 589
		Ser 590		Ser 590			Ser 590	Ser 590
		Gly 591		Gly 591			Gly 591	Gly 591
	Trp 592	Trp 592		Trp 592				Trp 592
Met 594	Met 594	Met 594	Met 594				Met 594	
Glu 597	Glu 597	Glu 597	Glu 597			Glu 597	Glu 597	
	Trp 683	Trp 683			Trp 683	Trp 683	Tro 683	
				Phe 709				
	Glu 710							
Tyr 711	Tyr 711	Tyr 711	Tyr 711	Tyr 711	Tyr 711	Tyr 711	Tyr 711	

Dari perbandingan menggunakan levamisol sebagai kontrol positif didapatkan 3 senyawa uji yang lebih berefek sebagai imunomodulator, Thitung > Ttabel dan melihat perbandingan nilai terstabil dan rerata terdapat perbedaan bermakna yang lebih poten yaitu senyawa non gula teripang *Stichopus japonicus* dengan nilai Thitung 3,75, senyawa 3 gula teripang *Stichopus japonicus* dengan nilai Thitung 5,96 dan senyawa 3 gula teripang *Cucumaria japonica*

dengan nilai Thitung 12,08. Terdapat satu senyawa yang memiliki Thitung < Ttabel yaitu senyawa 5 gula teripang *Cucumaria japonica*, sehingga tidak ada perbedaan bermakna dengan obat levamisol. Untuk senyawa uji lainnya memiliki perbedaan bermakna dengan levamisol, yang dimana efektivitasnya belum lebih poten dibandingkan dengan levamisol. Penggunaan struktur senyawa non gula teripang *Stichopus japonicus*, senyawa 3 gula *Stichopus japonicus*

dan senyawa 3 gula teripang *Cucumaria japonica* dapat dimanfaatkan sebagai obat imunostimulan karena memiliki efek samping yang lebih kecil dibandingkan dengan obat levamisol.

Sebagaimana yang ditunjukkan oleh Tabel 3, Visualisasi file hasil *docking* dari masing-masing ligan senyawa uji menggunakan program Moe 2010 yang di support dengan yasara. File *docking* divisualisasi dan diinterpretasi untuk diketahui interaksi yang terjadi (Faridah et al., 2019). Proses penemuan obat khususnya desain obat rasional sangat bergantung pada pengetahuan struktur protein reseptor/enzim. Protein adalah makro molekul biologis yang memiliki fungsi beragam mulai dari katalisis reaksi sampai pada penghantar sinyal saluler dalam tubuh (Arba, 2019). Struktur primer dari protein adalah asam amino, dari data yang terlihat pada tabel 3 semua asam amino yang terlibat pada struktur senyawa 3 gula teripang *Cucumaria japonica* terdapat juga di senyawa Rutin, dimana rutin memiliki efektivitas sebagai imunomodulator yang paling poten (Ganeshpurkar & Saluja, 2018)

KESIMPULAN

Rutin memiliki efektifitas paling poten sebagai kontrol positif, terdapat 2 struktur senyawa yang memiliki efektivitas sebagai imunomodulator, tidak ada perbedaan bermakna bila dibandingkan dengan Rutin sebagai pembanding. Struktur senyawa 3 gula *Stichopus japonicus* dan senyawa 3 gula *Cucumaria japonica*.

REFERENSI

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2020). *Basic immunology: Functions and disorders of the immune system* (sixth edition). Elsevier.
- Aminin, D. (2016). Immunomodulatory Properties of Sea Cucumber Triterpene Glycosides. In P. Gopalakrishnakone, V. Haddad, A. Tubaro, E. Kim, & W. R. Kem (Eds.), *Marine and Freshwater Toxins* (pp. 381–401). Springer Netherlands. https://doi.org/10.1007/978-94-007-6419-4_3
- Aminin, D., Menchinskaya, E., Pislugin, E., Silchenko, A., Avilov, S., & Kalinin, V.

- (2015). Anticancer Activity of Sea Cucumber Triterpene Glycosides. *Marine Drugs*, 13(3), 1202–1223. <https://doi.org/10.3390/md13031202>
- Arba, M. (2019). *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Deepublish.
- Chiang, L.-C., Ng, L. T., Chiang, W., Chang, M.-Y., & Lin, C.-C. (2003). Immunomodulatory activities of flavonoids, monoterpenoids, triterpenoids, iridoid glycosides and phenolic compounds of *Plantago* species. *Planta Medica*, 69(7), 600–604. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41113>
- Cinelli, M. A., Li, H., Chreifi, G., Poulos, T. L., & Silverman, R. B. (2017). Nitrile in the Hole: Discovery of a Small Auxiliary Pocket in Neuronal Nitric Oxide Synthase Leading to the Development of Potent and Selective 2-Aminoquinoline Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(9), 3958–3978. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00259>
- Dong, P., Xue, C., Yu, L., Xu, J., & Chen, S. (2008). Determination of Triterpene Glycosides in Sea Cucumber (*Stichopus japonicus*) and Its Related Products by High-Performance Liquid Chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(13), 4937–4942. <https://doi.org/10.1021/jf800893r>
- Faridah, F., Mumpuni, E., & Yunanto, Y. I. (2019). In-silico Analysis of Chemical Compounds in Green Tea Working on Activators PPAR- γ as Antiobesity. *JURNAL ILMU KEFARMASIAN INDONESIA*, 17(2), 251. <https://doi.org/10.35814/jifi.v17i2.763>
- Ganeshpurkar, A., & Saluja, A. (2018a). In silico interaction of rutin with some immunomodulatory targets: A docking analysis. *INDIAN J. BIOCHEM. BIOPHYS.*, 55, 7.
- Ganeshpurkar, A., & Saluja, A. (2018b). In silico interaction of rutin with some immunomodulatory targets: A docking analysis. *INDIAN J. BIOCHEM. BIOPHYS.*, 55, 7.
- Oh, G.-W., Ko, S.-C., Lee, D. H., Heo, S.-J., & Jung, W.-K. (2017). Biological activities and biomedical potential of sea cucumber (*Stichopus japonicus*): A review. *Fisheries and Aquatic Sciences*, 20(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s41240-017-0071-y>

- Purnomo, H. (2011). *Kimia komputasi: Molecular Docking Plants Penambatan molekul PLANTS (Protein Ligand Ant System) (Ilmu Semut)*. Pustaka Pelajar.
- Purnomo, H. (2019). *Molecular Docking Parasetamol dan Analognya menggunakan PLANTS*. Rapha Publising.
- Sasmito, E. (2017). *Imunomodulator Bahan Alami*. Rapha Publising.
- Shen, W.-C., & Louie, S. G. (2014). *Immunology for Pharmacy Students*. CRC Press.