

## Efek Penambatan Senyawa Demetoksikurkumin Dan Bisdemetoksikurkumin Terhadap Protein LSD1

Nadia Sayyidah Aulia <sup>\*1</sup>, Muhamad Salman Fareza <sup>1</sup>, Triyadi Hendra Wijaya <sup>1</sup>, Nahrul Hasan <sup>1</sup>, Putri Khaerani Cahyaningrum <sup>1</sup>, Ari Wahyudi <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Farmasi, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto

\*Corresponding Author e-mail: [nadiaasayyidah@mhs.unsoed.ac.id](mailto:nadiaasayyidah@mhs.unsoed.ac.id)

Received: 20 Juni 2025 | Revised: 29 Juni 2025 | Accepted: 30 Juni 2025

### ABSTRAK

Beta-talasemia merupakan penyakit genetik pada sintesis hemoglobin di dalam sel darah merah yang ditandai dengan menurunnya produksi  $\beta$ -globin. Senyawa kurkumin diketahui dapat meningkatkan kadar HbF pada sel K562. Senyawa demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin diketahui memiliki stabilitas dan bioavailabilitas yang lebih baik dari kurkumin. Penelitian ini bertujuan untuk melihat interaksi senyawa demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin pada protein LSD1 secara *in silico*. Penelitian eksperimental yang dilakukan terbagi dalam dua tahap. Pertama, validasi metode yang meliputi pengunduhan struktur LSD1 (PDB ID: 6KGP), preparasi struktur protein dengan menghilangkan molekul air dan memisahkan molekul protein dan ligan natif, penambatan kembali dengan Ligan natif menggunakan AutoDock Vina dan penghitungan nilai RMSD. Kedua, penambatan molekuler senyawa demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin dengan protein LSD1 menggunakan koordinat hasil validasi yang valid dan visualisasi penambatan dengan menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2020. Hasil validasi menunjukkan nilai RMSD yaitu 1,402 Å. Energi ikatan terendah untuk protein LSD1 yaitu -10,4 kkal/mol dan -10,2 kkal/mol untuk senyawa demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin. Residu asam amino pada LSD1 yang berperan pada pengikatan senyawa uji demetoksikurkumin yaitu Thr624; Val288 dan Arg316. Residu asam amino pada LSD1 yang berperan pada pengikatan senyawa uji demetoksikurkumin yaitu Thr624; Leu659; Val811; Arg316; Leu625; Tyr761 dan Trp751. Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa demetoksikurkumin menunjukkan hasil yang lebih baik dan interaksi yang lebih potensial pada protein LSD1 dibandingkan bisdemetoksikurkumin.

**Keywords:** Beta Talasemia, LSD1, Kurkuminoid, Penambatan Molekul

### PENDAHULUAN

Beta talasemia merupakan penyakit genetik dengan prevalensi dan insiden yang tinggi di dunia. Penyakit ini disebabkan oleh gangguan sintesis hemoglobin di dalam sel darah merah, ditandai dengan menurunnya atau tidak adanya sintesis rantai hemoglobin ( $\beta$ -globin) yang membentuk struktur normal molekul hemoglobin utama pada orang dewasa (Rujito, 2019). spenyebab umum anemia mikrositik dimana rantai hemoglobin ( $\beta$ -globin) yang tidak dapat diproduksi dengan cukup menyebabkan rantai  $\alpha$ -globin tidak dapat berpasangan sehingga menimbulkan presipitasi eritrosit lalu menyebabkan hemolisis (pemecahan sel darah merah) (Rujito dan Sasongko, 2018).

Secara epidemiologi,  $\beta$ - talasemia banyak tersebar di daerah dengan frekuensi karier tertinggi seperti daerah Timur Tengah, Semenanjung Cina dan Asia Tenggara. Di Indonesia, prevalensi dari  $\beta$ - talasemia mencapai 3-10% dari penduduk yang merupakan salah satu prevalensi tertinggi dari seluruh negara di

asia tenggara sehingga Indonesia mendapat julukan sebagai sabuk talasemia (Suryoadji dan Alfian, 2021). Pada Kabupaten Banyumas, prevalensi penduduk yang memiliki pembawa sifat talasemia cukup besar yaitu sebesar 8% (Rujito, 2019).

Terapi  $\beta$ -talasemia yang tersedia adalah terapi kuratif yaitu *Hematopoietic Stem Cell Transplantation* (HSCT) dan terapi suportif seperti transfusi sel darah merah. Namun, terapi transplantasi tidak tersedia secara luas untuk pasien  $\beta$ -talasemia karena sulitnya menemukan donor sumsum tulang *Human Leukocyte Antigen* (HLA) yang cocok (Zakaria et al., 2022). Selain itu, transfusi sel darah merah diketahui dapat meningkatkan risiko terkena penyakit infeksi dan menimbulkan penimbunan ion besi di organ tubuh. Pada akhirnya, penimbunan ion besi ini dapat menimbulkan komplikasi lain (Kemenkes, 2018; Ali et al., 2021). Belakangan ini, terapi  $\beta$ -talasemia mulai dikembangkan dengan cara meningkatkan produksi  $\gamma$ -globin. Dalam tubuh,  $\gamma$ -globin dapat berikatan dengan protein  $\alpha$ -globin membentuk Hemoglobin F (HbF) (Nuamsee et al., 2021). Salah satu mekanisme induksi HbF adalah dengan menghambat kerja protein LSD1 yang berperan dalam silencing gen HbF.

Senyawa kurkumin diketahui berpotensi sebagai penghambat protein LSD1 (Abdulla et al., 2013). Penelitian Setyono et al (2021) menunjukkan senyawa kurkumin memiliki aktivitas interaksi yang baik pada protein LSD1 secara *in silico* dibandingkan dengan senyawa 6- shogaol. Akan tetapi, senyawa kurkumin memiliki bioavailabilitas yang buruk, tingkat kelarutan yang rendah pada air dan ketidakstabilan pada Ph asam sehingga membatasi terapi pada aplikasi klinisnya. Oleh karena itu, beberapa analog kurkumin disintesis untuk meningkatkan bioavailabilitas dan stabilitasnya. Senyawa demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin merupakan turunan dari kurkumin yang memiliki stabilitas dan solubilitas yang lebih baik dibandingkan dengan kurkumin (Huang et al., 2020). Oleh karena itu, senyawa demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin berpotensi sebagai inhibitor LSD1 yang lebih baik dibandingkan kurkumin.

Dalam era pengembangan obat modern, pendekatan *in silico*, khususnya penambatan molekuler, menjadi metode awal yang penting karena dapat memprediksi interaksi ligan dan reseptor dengan cepat, akurat, dan biaya yang lebih efisien (Yousuf et al., 2017; Ballante et al., 2021). Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi interaksi kompleks antara senyawa demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin dengan protein LSD1 melalui simulasi penambatan molekul. Hasil kajian ini diharapkan dapat menjadi pijakan awal dalam pengembangan kandidat agen terapeutik baru untuk pengobatan  $\beta$ -talasemia melalui mekanisme induksi HbF yang lebih efektif.

## **METODE**

### **Alat**

Alat yang digunakan terdiri dari perangkat keras laptop dengan spesifikasi prosesor Intel (R) Core (TM) i5-2450M, CPU 2.50 GHz dengan RAM 4 GB dan perangkat lunak berupa Windows 10 64-bit

operating system, Avogadro, AutoDock Tools, AutoDock Vina, BIOVIA Discovery Studio dan PyMol.

### **Bahan**

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur senyawa protein LSD1 (PDB: 6KGP) yang diunduh melalui Protein Data Bank (<http://rcsb.org>) serta struktur senyawa demetoksikurkumin dan senyawa bisdemetoksikurkumin yang diperoleh melalui basis data PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

### **Metode**

#### **Preparasi Ligan**

Ligan berupa struktur senyawa uji demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin yang telah diunduh dibuka dalam aplikasi Avogadro (<http://avogadro.cc/>) untuk dilakukan penggambaran struktur 3D serta dilakukan optimasi *force field* MMFF94 untuk meminimalisasi energi, sehingga dapat menyetabilkan ikatan selama penambatan molekul, penambahan hidrogen dan konversi struktur 2D menjadi 3D (Hanif et al., 2020). File hasil optimasi akan disimpan dalam format PDB dan dibuat format PDBQT dengan aplikasi Autodock Tools (Prasetio et al., 2021).

#### **Preparasi Protein**

Struktur protein LSD1 diunduh dengan kode 6KGP (Setyono et al., 2021). Selain memiliki resolusi yang rendah, kode protein 6KGP juga dipilih karena memiliki ligan natif yang tertambat yaitu FAD (flavin- adenin dinukleotida) yang merupakan inhibitor LSD1 (Niwa et al., 2020). Preparasi protein dilakukan melalui aplikasi Autodock Tools dengan menghilangkan molekul air dan ligan kontaminan disekitar struktur protein agar tidak mengganggu proses penambatan dan meningkatkan efektivitas pengikatan (Ekawasti et al., 2021). Selanjutnya, protein dan ligan natif dipisahkan untuk validasi metode penambatan molekuler. Menurut Lelita et al (2017) pemisahan bertujuan agar senyawa uji dapat tertambat pada protein menggantikan tempat ligan natif. Protein dimuat kembali dalam Autodock Tools dan ditambahkan atom hidrogen yang bersifat polar untuk memunculkan kembali atom hidrogen pada makromolekul sehingga ikatan hidrogen yang terbentuk dapat teramati (Sastri et al., 2013). Lalu dilakukan penambahan muatan gasteiger untuk menghitung interaksi elektrostatik pada interaksi antara ligan dan protein (Forli et al., 2016). Selanjutnya, protein disimpan dengan format PDBQT. File ligan natif dalam format PDB dibuka kembali dan dipilih sebagai ligan, kemudian diatur torsinya dan disimpan dengan format PDBQT.

#### **Validasi Metode**

Pada tahap ini dilakukan penambatan ulang ligan natif yang sudah dipisahkan dari reseptornya atau dikenal dengan istilah re-docking menggunakan aplikasi AutoDock Tools untuk mencari konformasi 3D dengan memperlihatkan koordinat pusat massa struktur dan besaran grid box dari binding set pocket

dalam satuan Angstrom (Å) (Dermawan et al., 2019). Pengaturan grid box pada protein dan ligan natif hasil dari preparasi akan menjadi ruang untuk ligan natif membentuk konformasi ketika dilakukan penambatan dengan protein target dan juga menjadi tempat ligan akan berinteraksi dengan residu asam amino pada protein target (Susanti et al., 2019). Grid center pada penelitian ini adalah  $x = 26,776$ ,  $y = 43,519$ , dan  $z = -19,881$  yang digunakan untuk mengatur letak parameter box pada makromolekul. Pengaturan grid size meliputi  $20 \times 22 \times 18$  dan spacing  $1,000 \text{ \AA}$  untuk menentukan ukuran grid box sebagai ruang penambatan ligan (Feinstein & Brylinski, 2015).

Pada proses validasi metode, dilihat pula RMSD pada aplikasi PyMol. RMSD (*Root Mean Square Deviation*) merupakan parameter yang menggambarkan seberapa besar perubahan interaksi protein-ligan pada struktur kristal sebelum dan sesudah proses penambatan untuk mengetahui nilai penyimpangannya. Penambatan ulang dikatakan valid apabila nilai  $\text{RMSD} \leq 2 \text{ \AA}$  (Sari et al., 2020). RMSD pada penelitian ini yaitu sebesar  $1,402 \text{ \AA}$ .

### **Penambatan Ligan dan Protein**

Kedua struktur senyawa uji ditambatkan dengan protein target menggunakan Autodock Vina dengan konfigurasi grid box hasil validasi. Penambatan dalam aplikasi AutoDock Vina akan menghasilkan sejumlah konformasi senyawa dengan energi ikatan setiap konformasi. Konformasi senyawa dengan energi ikatan terendah pada protein target dianggap sebagai konformasi terbaik (Susanti et al., 2019).

### **Visualisasi**

Hasil dari penambatan molekul dapat dilihat dari format output dan dipilih konformasi dengan energi ikatan terendah. Hasil konformasi ligan (PDBQT) terbaik dibentuk kompleks dengan protein (PDB) pada aplikasi PyMol dan disimpan dalam format PDB. Kemudian dilakukan visualisasi dengan melihat ikatan dan interaksi yang terjadi antara ligan dan protein menggunakan aplikasi Discovery Studio (Irwan et al, 2021).

## **HASIL**

Pengujian *in silico* dilakukan dengan metode penambatan molekuler untuk mengetahui interaksi ligan- protein yang terjadi antara dua turunan kurkumin, yaitu demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin terhadap protein LSD1 (PDB ID 6KGP) yang dibandingkan dengan senyawa kurkumin sebagai kontrol. Hasil pada Tabel 1 menunjukkan bahwa aktivitas penghambatan terbaik terlihat pada senyawa demetoksikurkumin yang memiliki energi ikatan lebih rendah yaitu  $-10,4 \text{ kkal/mol}$  dibandingkan dengan senyawa uji lainnya yaitu bisdemetoksikurkumin sebesar  $-10,2 \text{ kkal/mol}$ .

Prasyarat agar ligan berikatan secara spontan dengan protein adalah dihasilkannya nilai energi

ikatan ( $\Delta G$ ) negatif. Afinitas pengikatan yang tinggi dapat diidentifikasi dari rendahnya energi ikatan hasil proses penambatan. Kecenderungan interaksi molekuler untuk berada pada tingkat energi terendah merupakan dasar pembentukan ikatan protein-ligan yang stabil. Konsekuensinya, penurunan nilai energi ikatan secara langsung berkorelasi dengan peningkatan stabilitas dan afinitas ikatan ligan pada reseptornya. (Du et al., 2016).

Tabel 1. Nilai energi ikatan dan hasil visualisasi ikatan

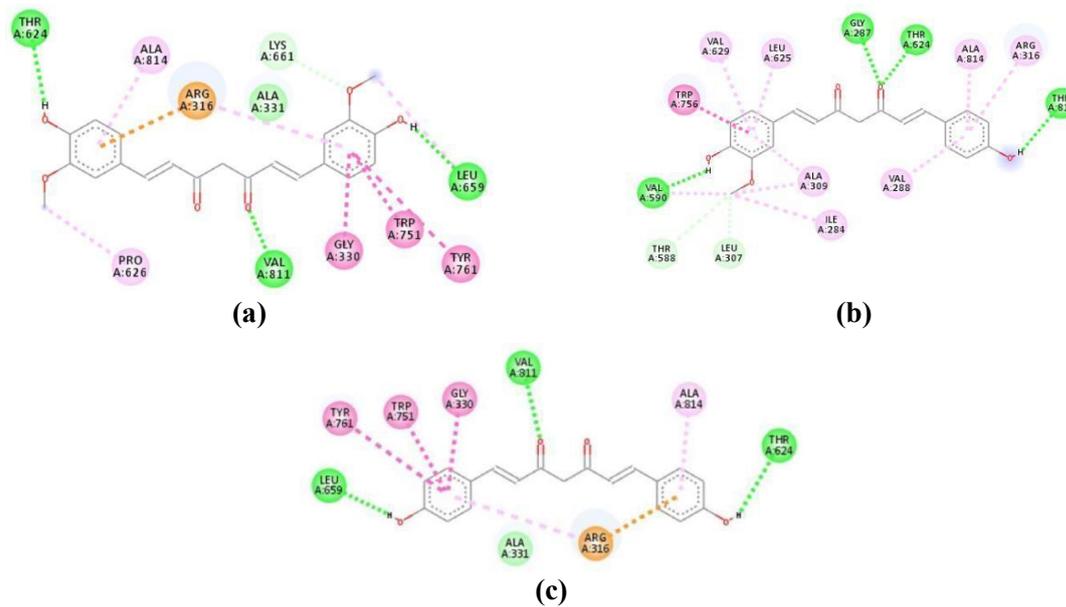
Senyawa	Energi Ikatan ( $\Delta G$ ) (kkal/mol)
Ligan Natif (FAD909)	-16,1
Kurkumin	-10,2
Demetoksikurkumin	-10,4
Bisdemetoksikurkumin	-10,2

## PEMBAHASAN

Pada hasil visualisasi, interaksi yang dapat terlihat dapat berupa ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik atau interaksi elektrostatis. Ikatan hidrogen memiliki tipe ikatan hidrogen konvensional dan hidrogen karbon (non klasik). Ikatan hidrogen konvensional yaitu ikatan yang terjadi antara atom donor hidrogen dan atom akseptor hidrogen sedangkan ikatan hidrogen karbon merupakan ikatan yang terjadi antara atom karbon terpolarisasi (karbon dalam gugus asetilen atau karbon yang berdekatan dengan atom nitrogen atau oksigen) sebagai donor Hidrogen dengan akseptor hidrogen. Ikatan hidrogen karbon mempunyai kekuatan yang lebih lemah dibandingkan dengan ikatan hidrogen konvensional (Ekawasti et al., 2021; Gómez-Jeria et al., 2020).

Pada Gambar 1 Interaksi protein LSD1 dengan senyawa demetoksikurkumin memiliki tujuh ikatan hidrogen dan sepuluh interaksi hidrofobik. Interaksi yang terbentuk lebih banyak dibandingkan dengan senyawa bisdemetoksikurkumin yang memiliki tiga ikatan hidrogen dan lima interaksi hidrofobik ketika berinteraksi dengan protein LSD1. Senyawa demetoksikurkumin membentuk ikatan hidrogen konvensional dan karbon yang lebih banyak yaitu Thr810, Thr624, Gly287, Val590, Leu307 dan Thr588. Kedua ikatan hidrogen ini dapat mempengaruhi afinitas yang disebabkan oleh kontribusi ikatan hidrogen terhadap kestabilan struktur kompleks, sehingga semakin banyak jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk maka akan semakin kompleks strukturnya (Ummah et al., 2020).

Selain itu banyaknya ikatan hidrogen konvensional yang lebih kuat dibandingkan hidrogen karbon berpengaruh terhadap aktivitas biologis senyawa tersebut karena ikatan hidrogen merupakan interaksi nonkovalen yang sangat kuat dan bertanggung jawab terhadap sistem biologis (Rachmania, 2019; Głowacki et al., 2013). Sehingga, afinitas demetoksikurkumin lebih tinggi dibandingkan bisdemetoksikurkumin.



Gambar 1. Hasil Visualisasi Senyawa Kurkumin (a), Senyawa Demetoksikurkumin (b), Senyawa Bisdemetoksikurkumin (c)

Pada visualisasi senyawa demetoksikurkumin, ditemukan residu asam amino Thr624 yang berikatan pada gugus  $\beta$ -diketon dan Val288 pada kompleks benzena. Kedua residu ini merupakan kunci pengikatan dan memiliki peran utama dalam peningkatan aktivitas inhibitor protein LSD1. Jika senyawa inhibitor memiliki ikatan hidrogen dengan asam amino tersebut maka aktivitas inhibitor akan meningkat (Xu et al., 2019).

Pada hasil visualisasi, residu asam amino Thr624 juga ditemukan pada senyawa bisdemetoksikurkumin dan senyawa kontrol yaitu kurkumin. Perbedaan yang signifikan terlihat pada tempat terjadinya interaksi, pada senyawa kontrol dan bisdemetoksikurkumin, residu Thr624 terlihat pada gugus hidroksi yang ada pada salah satu gugus benzena. Sedangkan, pada senyawa demetoksikurkumin residu Thr624 terlihat pada gugus  $\beta$ -diketon yang merupakan sisi aktif dari ketiga senyawa kurkuminoid tersebut (Riyadi et al., 2021).

Jika dilihat dari jarak interaksi, residu asam amino Thr624 pada demetoksikurkumin membentuk jarak 2,65 Å, hasil ini sedikit lebih rendah dibandingkan bisdemetoksikurkumin yang membentuk jarak 2,68 Å. Oleh karena itu Afinitas demetoksikurkumin yang lebih tinggi disebabkan oleh jarak interaksinya yang lebih pendek dengan protein target. Hal ini sejalan dengan prinsip bahwa penurunan jarak interaksi akan meningkatkan kekuatan afinitas ikatan. (Du et al., 2016). Selain itu, diketahui cincin benzena pada ketiga senyawa kurkuminoid tersebut berfungsi sebagai jangkar dan membentuk interaksi hidrofobik dengan residu hidrofobik di sekitarnya.

Terdapat kesamaan residu asam amino yang dihasilkan yaitu Arg316. Menurut Sun et al (2018) ikatan  $\pi$ -alkil pada residu Arg316 memainkan peran penting dalam proses pelepasan atau pengikatan inhibitor

LSD1. Selain kesamaan residu asam amino Thr624 dan Arg316, bisdemetoksikurkumin dan senyawa kontrol kurkumin memiliki beberapa kesamaan residu asam amino lainnya seperti Leu659, Val811 yang merupakan ikatan hidrogen konvensional serta ikatan hidrofobik Tyr761 dan Trp751. Menurut Xu et al (2019) asam amino Leu659, Val811, Trp751 dan Tyr761 memainkan peran penting dalam stabilitas molekul. Semakin banyak kesamaan jumlah residu asam amino yang terikat melalui ikatan hidrogen dibandingkan kontrol, maka semakin kuat afinitas ligan terhadap protein target. Adanya ikatan hidrogen yang dihasilkan saat proses penambatan dan tingginya kesamaan residu asam amino dibandingkan kontrol diprediksi memiliki ikatan yang kuat (Arfi et al, 2020).

Dari penjelasan tersebut, diketahui bahwa senyawa demetoksikurkumin dan bisdemetoksikurkumin memiliki potensi yang mirip dengan senyawa kurkumin sebagai kontrol terhadap protein LSD1. Berdasarkan hasil penambatan molekuler, senyawa demetoksikurkumin memiliki potensi menghambat protein LSD1 yang sedikit lebih besar dibandingkan senyawa bisdemetoksikurkumin dan kurkumin. Hal ini dikarenakan bisdemetoksikurkumin memiliki nilai energi ikatan yang lebih rendah yaitu sebesar -10,2 kkal/mol serta ikatan yang terlibat lebih kuat antara residu Thr624 yang berikatan di sisi aktif ligan dan Val288 yang merupakan kunci pengikatan dan memiliki peran utama dalam peningkatan aktivitas inhibitor protein LSD1.

Perbedaan gugus metoksi pada kedua cincin benzena yang terdapat di ketiga senyawa ini diketahui memengaruhi stabilitas dan nilai bioavailabilitas dalam jaringan, akan tetapi perbedaan gugus tersebut tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap pengikatan pada protein LSD1 secara penambatan molekuler. Berdasarkan literatur lain, terdapat pengujian ketiga senyawa kurkuminoid dengan *Human Serum Albumin* (HSA) untuk melihat pengaruh aktivitas biologis dan farmakologi dari senyawa kurkuminoid pada sirkulasi sistemik tubuh secara *in silico* yaitu penambatan molekul dan molekuler dinamik. Hasilnya menunjukkan bahwa ketiga senyawa kurkuminoid dapat berikatan dengan HSA. Namun, gugus metoksi memainkan peran minimum dalam efek pengikatan tersebut (Sato et al., 2014).

Penelitian ini telah menunjukkan jenis interaksi yang potensial terjadi antara senyawa uji dengan protein target secara *in silico*. Hal ini penting dilakukan sebagai dasar dalam uji berikutnya yaitu uji *in vitro* maupun *in vivo*. Sehingga disarankan untuk melanjutkan pada tahapan simulasi dinamika molekul untuk mengetahui perkiraan yang lebih akurat pada afinitas pengikatan ligan dibandingkan pendekatan komputasi penambatan molekuler serta memberikan informasi lebih mengenai optimasi dan potensi ligan dan stabilitas kompleks akibat pengaruh interaksi yang terjadi antara ligan dengan protein target dari hasil penambatan molekul (Hollingsworth dan Dror, 2018).

## KESIMPULAN

Senyawa demetoksikurkumin merupakan senyawa turunan kurkuminoid yang berpotensi sebagai inhibitor LSD1 dengan nilai energi ikatan yang lebih rendah yaitu -10,4 kkal/mol dibandingkan dengan

senyawa turunan lainnya yaitu bisdemetoksikurkumin yang memiliki ikatan energi senilai -10,2 kkal/mol. Residu asam amino yang berperan besar dalam ikatan senyawa demetoksikurkumin dengan protein LSD1 yaitu Thr624 yang berupa ikatan hidrogen serta Arg316 dan Val288 yang memiliki interaksi hidrofobik. Sedangkan residu asam amino yang berperan besar dalam ikatan senyawa bisdemetoksikurkumin dengan protein LSD1 yaitu Thr624, Leu659 dan Val811 yang berupa ikatan hidrogen serta Trp751 dan Tyr761 yang memiliki interaksi hidrofobik.

## SARAN

Dari hasil penelitian ini dapat dilakukan penelitian selanjutnya dengan uji *in silico* melalui dinamika molekul untuk mengetahui stabilitas interaksi antara ligan dan protein target dari hasil penambatan molekul. Serta uji *in vitro* dan *in vivo* terhadap protein LSD1 untuk mengetahui efek farmakologi senyawa tersebut dalam meningkatkan HbF pada penderita  $\beta$ - thalasemia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Abdulla, A., Zhao, X & Yang, F. 2013, 'Natural Polyphenols Inhibit Lysine-Specific Demethylase-1 In vitro', *Journal Biochem Pharmacol Res*, Vol. 1, No. 1, pp. 56-63.
2. Ali, H.M., Muhyi, A & Riastiti, Y. 2021, 'Relationship of Age, Pretransfusion Hemoglobin Levels and Length of Sickness on Quality of Life in Children with Thalassemia in Samarinda', *Jurnal Sains Kesehatan*, Vol. 3, No. 4, pp. 441-447.
3. Arfi, A.S., Lestari, R.D. & Damayanti, D.S. 2020, 'Studi In Silico Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) Terhadap Penghambatan Acetylcholinesterase, Microtubulin (beta tubulin), dan Aktivasi Calcium Channel sebagai Terapi Antelmintik', *Jurnal Kedokteran Komunitas*, Vol.8, No.2, pp. 36-47.
4. Ballante, F., Kooistra, A.J., Kampen, S., Graaf, C. & Carlsson, J. 2021, 'Structure Based Virtual Screening for Ligands of G Protein-Coupled Receptors: What Can Molecular Docking Do for You?', *Pharmacol Rev*, Vol. 73, pp. 1689-1736.
5. Dermawan, D., Sumirtanurdin, R., & Dewantisari, D. 2019, 'Molecular Dynamics Simulation Estrogen Receptor Alpha Against Andrographolide as Anti Breast Cancer', *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, Vol.6, No.2, pp. 65- 76.
6. Du, X., Li, Y., Xia, Y.L., Ai, S.M., Liang, J., Sang, P., Ji, X.L. & Liu, S.Q. 2016, 'Insights Into Protein-Ligand Interactions: Mechanisms, Models, And Methods', *International journal of molecular sciences*, Vol.17, No.2, pp. 144.
7. Ekawasti, F., Sa'diah, S., Cahyaningsih, U., Dharmayanti, N.L.P.I & Subekti, D.T. 2021, 'Molecular Docking Senyawa Jahe Merah dan Kunyit pada Dense Granules Protein-1 Toxoplasma gondii dengan Metode In silico', *Jurnal Veteriner*, Vol. 22, No. 44, pp. 474-484.
8. Feinstein, W. P., & Brylinski, M. (2015). Calculating an optimal box size for ligand docking and virtual screening against experimental and predicted binding pockets. *Journal of Cheminformatics*, 7(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s13321-015-0067-5>
9. Forli, S., Huey, R., Pique, M.E., Sanner, M., Goodsell, D.S. & Olson, A.J. 2016, 'Computational Protein-Ligand Docking And Virtual Drug Screening with the Autodock Suite', *Nat Protocol*, Vol.11, No.5, pp. 905-919.
10. Głowacki, E.D., Irimia-Vladu, M., Bauer, S. & Sariciftci, N.S. 2013, 'Hydrogen-Bonds In Molecular Solids-From Biological Systems to Organic Electronics', *Journal of Materials Chemistry B*, Vol. 1, No. 31, pp. 3742-53.

11. Gómez-Jeria, J-S., Robles-Navarro, A., Kpotin, G., Garrido-Sá ez, N & Nelson, G-D. 2020, 'Some Remarks About the Relationships Between the Common Skeleton Concept Within The Klopman- Peradejordi-Gomez Qsar Method and the Weak Molecule-Site Interactions', *Chemistry Research Journal*, Vol. 5, No. 2, pp 32-52.
12. Hanif, A.U., Lukis, P.A. & Fadlan, A., 2020, 'Pengaruh Minimisasi Energi MMFF94 dengan MarvinSketch dan Open Babel PyRx pada Penambatan Molekular Turunan Oksindola Tersubstitusi', *Alchemy*, Vol.8, No.2, pp.33-40.
13. Huang, C., Lu, H., Chen, Y., Chen, J., Chou, W & Huang, H. 2020, 'Curcumin, Demethoxycurcumin, and Bisdemethoxycurcumin Induced Caspase- Dependent and – Independent Apoptosis via Smad or Akt Signaling Pathways in HOSCells', *BMC Complementary Medicine and Therapies*, Vol. 20, No. 68, pp. 1-11.
14. Hollingsworth, S.A. & Dror, R.O., 2018, 'Molecular Dynamics Simulation for All', Elsevier Inc: Neuron, Vol.2018, No.8, pp.1129- 1143.
15. Irwan, I., Hajrah, H. & Sastyarina, Y. 2021, 'Simulasi Docking Senyawa Napthoquinones Umbi Bawang Tiwai (*Eleutherine americana* Merr.) terhadap Bakteri *Mycobacterium tuberculosis*', *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences*, Vol.13, pp. 92-98.
16. Kemenkes. 2018, 'Keputusan Menteri Kesehatan RI Nomor Hk.01.07/MENKES /1/2018 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Talasemia', Tersedia di: [https://yankes.kemkes.go.id/unduh/fileunduh\\_1610420447\\_15\\_0443.pdf](https://yankes.kemkes.go.id/unduh/fileunduh_1610420447_15_0443.pdf) (diakses 15 Februari 2023).
17. Lelita, R., Gunawan, R. & Astuti, W. 2017, 'Studi Docking Molekular Senyawa Kuersetin, Kalkon dan Turunannya sebagai Inhibitor Sel Kanker Payudara MCF- 7 (Michigan Cancer Foundation-7)', *Jurnal Atomik*, Vol.1, No.2, pp. 190–196.
18. Niwa, H., Sato, S., Handa, N., Sengoku, T., Umehara, T., & Yokoyama, S. (2020). Development and Structural Evaluation of N -Alkylated trans -2-Phenylcyclopropylamine-Based LSD1 Inhibitors. *ChemMedChem*, 15(9), 787–793. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000014>
19. Nuamsee, K., Chuprajob, T., Pabuprapap, W., Jintaridh, P., Munkongdee, T., Phannasii, P., Vadolas, J., Chaichompoo, P., Suksamram, A & Svasti, S. 2021, 'Trienone Analogs of Curcuminoids Induce Fetal Hemoglobin Synthesis via Demethylation at G $\gamma$  - Globin Gene Promoter', *Scientific Reports*, Vol. 11, No. 8552, pp.1-9.
20. Prasetyo, N.F., Kepel, B.J., Bodhi, W., Fatimawali, Manampiring, A., & Budiarsa, S. 2021, 'Molecular Docking terhadap Senyawa Isoeleutherin dan Isoeleutherol sebagai Penghambat Pertumbuhan SARS-CoV-2', *eBiomedik*, Vol. 9, No. 1, pp. 101-106.
21. Rachmania, R.A. 2019, 'Validasi Protokol Skrining Virtual Dan Analisis Interaksi Inhibitor Antiproliferasi Sel Kanker Berbasis Bahan Alam Terhadap Reseptor Cyclindependent Kinase 4 (Cdk 4)', *Media Farmasi*, vol.16, no.1, pp. 21–40.
22. Riyadi, S.A., Abdullah, F.F., Fadhilah, F. & Assidiqah, N. 2021. 'Anticancer Activity of Curcuminoids Against B16-F10 Melanoma Cell Lines', *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, Vol.13, No.2, pp. 152-163.
23. Rujito, L. 2019, 'Talasemia: Genetik Dasar & Pengelolaan Terkini', UNSOED Press, Banyumas.
24. Rujito, L & Sasongko, T.H. 2018, 'Genetic Background of  $\beta$  Thalassemia Modifier: Recent Update', *J.Biomed.Transl.Res*, Vol. 01, pp. 12-21.
25. Sari, I.W. and Junaidin, D.P. 2020, 'Molecular Docking Study Flavonoid Compounds from Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) In A- Glukosidase Receptor as Antidiabetic Type 2', *Jurnal Farmagazine*, Vol.7, No.2, pp. 54-60.

26. Sastry, G. M., Adzhigirey, M., Day, T., Annabhimoju, R. & Sherman, W. 2013, 'Protein and Ligand Preparation: Parameters, Protocols, and Influence on Virtual Screening Enrichments', *Aided Mol*, vol.27, no.3, pp. 221– 234.
27. Sato, H., Chuang, V.T.G., Yamasaki, K., Yamaotsu, N., Watanabe, H., Nagumo, K., Anraku, M., Kadowaki, D., Ishima, Y., Hirono, S., Otagiri, M & Maruyama, T. 2014, 'Differential Effects of Methoxy Group on the Interaction of Curcuminoids with Two Major Ligand Binding Sites of Human Serum Albumin', *Plos One*, Vol. 9, No. 2, pp 1-12.
28. Setyono, J., Nurani, S.C., Fareza, M.S., Fadlan, A & Sarmoko. 2021. 'Molecular Docking Of 6-Shogaol and Curcumin on DNMT1 and LSD1 as Potential Agents for Thalassemia Treatment', *Jurnal Kimia dan Pendidikan Kimia*, Vol 6, No. 3, pp. 326-334.
29. Sun, X., Ding, L & Liu, H. 2018, 'Probing the Binding Mode And Unbinding Mechanism Of Lsd1 Inhibitors by Combined Computational Methods', *Phys. Chem*, Vol. 20, pp. 1-14.
30. Suryoadji, K.A & Alfian, I.M. 2021, 'Patofisiologi Gejala Penyakit Thalassemia Beta: A Narrative Review', *Jurnal Khazanah*, Vol. 13, No.2, pp. 56-60.
31. Susanti, N.M.P., Laksmiani, N.P.L., Dewi, P.P.P. & Dewi, P.Y.C. 2019, 'Molecular Docking Terpinen-4-ol pada Protein IKK sebagai Antiinflamasi', *Journal of Chemistry*, Vol.13, No.2, pp: 221-228.
32. Ummah, K., Mahardika, R.G. & Mardiyah, A. 2020, 'Sintesis Senyawa Vanilil Metil Keton dan Uji Aktivitas Antiinflamasi terhadap Enzim COX-1 dan COX-2 melalui Analisis In silico', *Alchemy*, Vol.8, No.2, pp.1-11.
33. Xu, Y., He, Z., Yang, M., Gao, Y., Jin, L., Wang, M., Zheng, Y., Lu, X., Zhang, S., Wang, C., Zhao, Z., Zhao, J., Gao, Q., & Duan, Y. 2019, 'Investigating the Binding Mode of Reversible LSD1 Inhibitors Derived from Stilbene Derivatives by 3D-QSAR, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Simulation', *Molecules (Basel, Switzerland)*, Vol. 24, No. 24, pp. 4479.
34. Yousuf, Z., Iman, K., Iftikhar, N. & Mirza, M.U. 2017, 'Structure- Based Virtual Screening and Molecular Docking for The Identification of Potential Multi- Targeted Inhibitors Against Breast Cancer', *Breast Cancer - Targets and Therapy*, Vol. 9, pp. 447–459.
35. Zakaria, N.A., Bahar, R., Abdullah, W, Z., Yusoff, A.A.M., Shamsuddin, S., Wahab, R.A & Johan, M.F. 2022, 'Genetic Manipulation Strategies for  $\beta$ -Thalassemia: A Review', *Frontiers in Pediatrics*, Vol. 10, pp. 1-14