

PENDEKATAN *COMPUTER-AIDED DRUG DESIGN* TERHADAP TURUNAN *CARYOPHYLLENE* KEMANGI (*OCIMUM X AFRICANUM*) SEBAGAI INHIBITOR BCL-2

Ni Luh Novelia Krisnantari^{1*}, Tiara Ajeng Listyani², Anna Fitriawati³

Sarjana Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Duta Bangsa Surakarta^{1,2,3}

*Corresponding Author : krisnantari06@gmail.com

ABSTRAK

Kanker lambung menyebabkan sekitar 700.000 kematian setiap tahun di seluruh dunia dan menempati urutan kedua dalam hal frekuensi. Terapi konvensional menggunakan *venetoclax* memiliki efek yang spesifik sebagai inhibitor *B-Cell Lymphoma* (BCL-2), namun sering dilaporkan efek samping neutropenia, trombositopenia, hingga risiko *tumor lysis syndrome* (TLS). Minyak atsiri tanaman kemangi (*Ocimum x africanum*) diketahui memiliki kandungan metabolit sekunder sebagai inhibitor BCL-2. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa turunan *caryophyllene* minyak atsiri kemangi sebagai kandidat inhibitor BCL-2 pada kanker lambung secara *in silico*. Penelitian ini menggunakan metode komputasi *molecular docking* dengan *PyRx-AutoDock Vina*, visualisasi ikatan residu asam amino dengan *BIOVIA Discovery Studio Visualizer*, prediksi parameter absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi (ADME) dengan *SwissADME* berdasarkan *Lipinski's Rules*, dan prediksi toksisitas berdasarkan *Cramer Rules* dengan *ToxTree*. Desain senyawa obat baru dari *caryophyllene* menunjukkan hasil nilai *binding affinity* -6.4 kkal/mol, *Root Mean Square Deviation* (RMSD) 1.76 Å, ikatan asam amino yang serupa dengan ligan natif, prediksi ADME sesuai parameter *Lipinski's Rules* dan toksisitas sesuai parameter *Cramer Rules*. Dari penelitian ini yaitu bahwa senyawa baru turunan *caryophyllene* dapat digunakan dalam pengembangan sebagai kandidat obat oral baru sebagai inhibitor BCL-2, tetapi diperlukan uji lebih lanjut.

Kata kunci : ADME-Tox, BCL-2, *caryophyllene*, *in silico*, kanker lambung, kemangi (*Ocimum x africanum*)

ABSTRACT

Gastric cancer causes approximately 700,000 deaths worldwide each year and ranks second in terms of frequency. Conventional therapy using *venetoclax* has a specific effect as a *B-Cell Lymphoma 2* (BCL-2) inhibitors, however, it has been frequently reported to cause adverse effects such as neutropenia, thrombocytopenia, and the risk of *tumor lysis syndrome* (TLS). The essential oil of basil (*Ocimum x africanum*) is known to contain secondary metabolites with potential inhibitory activity against BCL-2. This study aims to evaluate the potential of *caryophyllene* derivatives from basil essential oil as BCL-2 inhibitor candidates for gastric cancer through *in silico* analysis. This research employed *molecular docking* using *PyRx-AutoDock Vina*, visualization of amino acid residue interactions using *BIOVIA Discovery Studio Visualizer*, absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) prediction using *SwissADME* following *Lipinski's Rules*, and toxicity prediction based on *Cramer Rules* using *ToxTree*. The newly designed drug compound derived from *caryophyllene* showed a *binding affinity* value of -6.4 kcal/mol, a *Root Mean Square Deviation* (RMSD) of 1.76 Å, amino acid interactions similar to the native ligand, ADME predictions consistent with *Lipinski's Rules*, and toxicity predictions that met *Cramer Rule* parameters. The present study suggests that the newly designed *caryophyllene* derivative can be further developed as a potential oral drug candidate of BCL-2 inhibition, although additional studies are required.

Keywords : ADME-Tox, BCL-2, basil (*Ocimum x africanum*), *caryophyllene*, gastric cancer, *in silico*

PENDAHULUAN

Menurut WHO, kanker adalah penyakit tidak menular yang menyebabkan angka kematian yang tinggi di dunia dan menempati urutan kedua (Chudri, 2020). Kanker lambung adalah

kondisi dimana sel-sel yang tidak normal atau sel kanker berkembang dalam lapisan lambung. Kanker lambung menyebabkan sekitar 700.000 kematian setiap tahun di seluruh dunia dan merupakan penyebab kematian terbanyak kedua dalam hal frekuensi. Faktor risiko lingkungan, infeksi *Helicobacter pylori*, pola makan (konsumsi daging merah dan makanan sangat asin), kebiasaan merokok, dan konsumsi alkohol merupakan faktor utama untuk meningkatnya peluang kanker lambung (Rifa'i et al., 2023). Sejauh ini, terapi konvensional yang digunakan untuk terapi penyakit kanker lambung masih menggunakan *venetoclax*. *Venetoclax* bekerja sebagai inhibitor BCL-2 yang dapat menyebabkan apoptosis sel kanker. Namun, dalam praktiknya, penggunaan *venetoclax* dilaporkan memiliki efek samping yang serius, yaitu neutropenia, trombositopenia, hingga risiko *tumor lysis syndrome* (TLS) (Cao et al., 2023).

Karena efek samping yang ditimbulkan, penggunaan tanaman herbal dalam pengobatan diharapkan dapat menurunkan efek samping dan tetap mendapatkan efek penyembuhan yang baik. Kemangi sering digunakan sebagai obat tradisional untuk mengatasi sembelit, mencegah bau mulut, mencegah bau badan, dan meningkatkan selera makan (Kusumastuti et al., 2021). Dalam penelitian *in vitro*, kemangi dapat dimanfaatkan sebagai antikanker gastrik, terutama minyak atsiri kemangi yang dapat bekerja pada gen anti-apoptotik BCL-2. Namun, penelitian ini masih terbatas pengukuran mRNA dengan menurunkan ekspresi mRNA BCL-2 pada sel kanker lambung AGS, tetapi belum dapat dikatakan sebagai inhibitor BCL-2 sehingga perlu penelitian lebih lanjut (Boonyanugomol et al., 2022).

Penelitian yang dapat dilakukan untuk memperkuat penelitian sebelumnya adalah *molecular docking*. *Molecular docking* adalah metode komputasi yang dilakukan untuk memprediksi bagaimana protein atau reseptor berinteraksi dengan senyawa bioaktif atau ligan (Sailah et al., 2021). Karena penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola interaksi turunan senyawa *caryophyllene* kemangi pada protein BCL-2, metode ini dipilih untuk memberikan pengetahuan lanjutan setelah penelitian *in vitro* untuk mengetahui jenis ikatan senyawa pada minyak atsiri kemangi sebagai inhibitor BCL-2 tanpa mengakibatkan efek biologis yang merugikan dan toksik, untuk mengetahui prediksi absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) yang dapat digunakan dalam pengembangan obat oral baru.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan metode komputasi yang dilakukan terhadap sampel yang diberi perlakuan, lalu diamati dan dicatat perubahan yang terjadi serta melihat hubungan dari perubahan sampel yang ada. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah struktur *caryophyllene* sebagai senyawa uji dan struktur protein BCL-2 sebagai protein target. Alat yang digunakan dalam penelitian ini yaitu perangkat keras (*hardware*) *laptop Hp* keluaran tahun 2024 dengan spesifikasi *Processor* tipe *AMD Ryzen 3 5300U with Radeon Graphics*, *Ram* 8GB, penyimpanan sistem 477GB serta perangkat lunak yang digunakan yaitu sistem operasi *Windows 11 Home*, *ChemDraw professional 15.0*, *Discovery Studio Visualizer 2025*, *VegaZZ 3.2.3.28*, *PyRx-Python 0.8-AutoDock Vina*, *Swiss ADME*, *Toxtree*, dan *PyMOL*. Penelitian ini dilakukan selama 3 bulan di laboratorium kimia Universitas Duta Bangsa Surakarta.

Cara Kerja

Preparasi Makromolekul

Pemisahan struktur makromolekul dengan ligan menggunakan *Discovery Studio Visualizer*, dengan langkah: *open icon Discovery Studio Visualizer*, klik *file* kemudian *open*, cari *folder* tempat *file* makromolekul yang ingin dipisahkan, lalu akan muncul tampilan tiga dimensi struktur protein target. Rantai molekul, ligan, dan residu yang tidak diperlukan dihilangkan dengan langkah: klik *script* → *Selection Select Water Molecules/ Ligan/ Protein*

Chains → *Edit* → *Delete*. File makromolekul yang sudah siap lalu disimpan dalam format .pdb (Listyani et al., 2024).

Preparasi Ligan Uji

Struktur tiga dimensi senyawa yang akan ditambahkan dalam format .pdb dibuka melalui program *VegaZZ* dan ditampilkan dalam bentuk tiga dimensi, lalu ditambahkan atom hidrogen pada senyawa uji. Senyawa diperbaiki muatannya dengan menambahkan muatan *parsia Gasteiger charges*, lalu diberi *forcefield autodock*. Senyawa diminimalisasi sebanyak 3000 langkah untuk mendapatkan konformasi yang paling stabil. Optimasi dilakukan untuk menghasilkan energi molekul terendah. Lalu, masing-masing senyawa yang telah dioptimasi disimpan dalam format .pdb untuk uji *docking* dan format .mol untuk uji parameter ADME dan parameter toksisitas (Listyani et al., 2024).

Proses Molecular Docking

Untuk *molecular docking* menggunakan *PyRx* 0.8 dahulu dengan cara aplikasi *PyRx* 0.8 dibuka, lalu *load molecule* pada *folder* tempat penyimpanan. Setelah *file* tersedia, klik kanan pilih *AutoDock* pilih *Ligdan* (untuk ligan yang akan diuji) dan *macromolecules* untuk protein yang akan diuji. Pada bagian *Vina Wizard*, klik *start here*, lalu pilih *local* (jika belum ditandai), lalu *start*. Pada tampilan *Select Molecules*, pastikan ligan *macromolecule selected*, karena saat ligan dan makromolekul belum dipilih, maka langkah selanjutnya tidak dapat *diforward*. Jika belum pilih bagian *add ligan* atau *add molecule*, dapat dipilih atau pada bagian *AutoDock* danat diblok bagian ligan yang akan diuji maupun bagian makromolekul, lalu *diforward* ke *Run Vina* (Listyani et al., 2024).

Prediksi Parameter ADME

Prediksi nilai ADME pada penelitian ini menggunakan program *Swiss ADME* yang dilakukan secara *online* pada situs <http://www.swissadme.ch>. Parameter yang dilihat pada uji ADME yaitu *Physicochemical properties* (*Formula, molecular weight, Num. H-Bond acceptors, Num. H-bond donors*), *Lipophilicity*, *Water solubility*, *Pharmacokinetics* (*GI absorption, BBB permeant, CYP1A1 inhibitor, CYP2C19 inhibitor, CYP2C9 inhibitor, CYP2D6 inhibitor, CYP3A4 inhibitor*), *Druglikeness* (*Bioavailability score*) (Listyani et al., 2024).

Prediksi Parameter Toksisitas

Prediksi nilai toksisitas pada penelitian ini menggunakan *Toxtree* v1.60. Pertama-tama, program *Toxtree* dibuka, lalu struktur senyawa 2D minyak atsiri kemangi dibuka dengan cara klik *file* lalu *open*. Selanjutnya dipilih parameter yang akan dihihtung dengan mengklik *Method*, pilih parameter, klik *estimate*. Hasil perhitungan akan ditampilkan pada *Classification Area*. Rincian *decision tree* dapat dilihat dengan memilih menu *Method-View decision tree*. Parameter yang dilihat pada uji toksisitas ada 3, yaitu *Cramer rules*, *Carcinogenicity* (*genotox* dan *nongenotox*) dan *mutagenicity rulebase by ISS*, dan *In vitro mutadenicity* (*Ames test*) *alert by ISS* (Listyani et al., 2024).

Desain Senyawa Baru

Merancang desain senyawa baru dapat dilakukan dengan cara memilih senyawa induk, menentukan tahap selanjutnya dengan penambahan struktur, pengurangan struktur, hingga memotong rantai tertentu pada senyawa (Listyani et al., 2024).

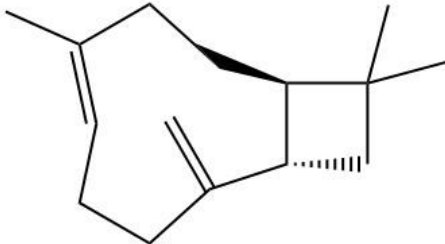
HASIL

Proses desain obat melibatkan beberapa tahap, dimulai dengan identifikasi senyawa yang memiliki sifat biologis signifikan dan diakhiri dengan optimasi, mencaku profil aktivitas

hingga sintesis kimia. Selain desain ligan, desain obat juga mencakup aspek farmakokinetik dan toksisitas yang umumnya sulit untuk dirancang menggunakan komputer (Listyani et al., 2022). Senyawa *caryophyllene* dipilih sebagai senyawa induk karena dibanding senyawa uji lainnya, *caryophyllene* memiliki nilai *binding affinity* yang paling rendah yaitu -6.7 yang menunjukkan senyawa ini stabil pada protein BCL-2 tetapi tidak memiliki H-Bond *acceptor* dan H-Bond *Donor* sehingga senyawa kurang spesifik dalam berikatan dengan BCL-2. Selain itu, *caryophyllene* juga memiliki absorpsi yang rendah pada gastrointestinal, sehingga perlu dilakukan modifikasi untuk memperbaiki hal tersebut. Modifikasi dilakukan dengan cara menambahkan senyawa -OH pada senyawa induk.

Setelah dilakukan modifikasi desain senyawa baru pada senyawa *caryophyllene* dengan senyawa pembanding *venetoclax* menghasilkan senyawa baru ((1*S*,9*R*,*E*)-6,10-dimethyl-2-methylenebicyclo[7.2.0]undec-5-en-10-yl)methanol. Hasil modifikasi desain senyawa baru dari ((1*S*,9*R*,*E*)-6,10-dimethyl-2-methylenebicyclo[7.2.0]undec-5-en-10-yl)methanol menunjukkan adanya perubahan signifikan dibanding sebelumnya. Untuk hasil *docking* pada protein BCL-2 terdapat peningkatan nilai *binding affinity* dari -6.7 kkal/mol menjadi -6.4 kkal/mol, nilai RMSD juga ada perubahan dari 1.308Å menjadi 1.76Å. Residu asam amino dari desain senyawa baru dengan sebelum dimodifikasi juga mengalami perubahan. Sebelum dimodifikasi, *caryophyllene* tidak memiliki ikatan hidrogen terhadap protein target, namun setelah dimodifikasi akhirnya memiliki ikatan hidrogen yang sama dengan ligan natif dan kontrol positif, sehingga hal ini membuktikan dengan modifikasi senyawa *caryophyllene* ini menunjukkan adanya aktivitas pada protein BCL-2. Gambar desain senyawa baru dapat dilihat pada tabel 1, serta hasil *docking*, hasil uji parameter ADME, dan hasil uji parameter toksisitas desain senyawa baru dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 1. Desain Senyawa Baru

Senyawa Induk	Desain Senyawa Baru
	 ((1 <i>S</i> ,9 <i>R</i> , <i>E</i>)-6,10-dimethyl-2-methylenebicyclo[7.2.0]undec-5-en-10-yl)methanol

Tabel 2. Hasil Docking, Uji ADME, dan Uji Toksisitas Desain Senyawa Baru

Parameter	Senyawa Induk	Desain Senyawa Baru
<i>Binding affinity</i> (kkal/mol)	-6.7	-6.4
RMSD (Å)	1.308	1.76
Residu asam amino	Hydrophobic Pi-Alkyl PHEA:5; PHE A:59; ALA A:96	Conventional hydrogen bond ALA A:96, Hydrophobic Pi-Sigma TYRA:55, Alkyl MET A:62, VAL A:80, LEU A:66, Pi-Alkyl PHE A:100
Formula	C ₁₅ H ₂₄	C ₁₅ H ₂₄ O
Berat molekul (g/mol)	204.35	220.35
H-Bond acceptor	0	1
H-Bond donors	0	1
LogP	4.24	3.36
Kelarutan dalam air	Larut	Larut
GI absorption	Low	High
BBB permeant	No	Yes
Pgp substrat	No	No
CYP1A2 inhibitor	No	No

CYP2C19 inhibitor	Yes	No
CYP2C9 inhibitor	Yes	No
CYP2D6 inhibitor	No	No
CYP3A4 inhibitor	No	No
Bioavailability score	0.85	0.55
Uji toksisitas Cramer Rules	Low (Class I)	Low (Class I)
Uji toksisitas Carcinogenicity dan mutagenicity	Negative for genotoxic carcinogenicity Negative for nongenotoxic carcinogenicity	Negative for genotoxic carcinogenicity Negative for nongenotoxic carcinogenicity
Uji toksisitas in Vitro mutagenicity	No alert for <i>S. typhimurium</i> mutagenicity	No alert for <i>S. typhimurium</i> mutagenicity

PEMBAHASAN

Modifikasi struktur *caryophyllene* dengan menambahkan gugus hidroksil (-OH) pada ujung rantai dilakukan untuk meningkatkan kemampuan senyawa untuk membentuk ikatan hidrogen dengan protein target. Hal ini sejalan dengan teori, dimana ikatan hidrogen berperan penting dalam menjaga kestabilan kompleks antara BCL-2 dan ligan. Selain itu, penambahan gugus -OH dapat membuat ligan memiliki satu pusat yang dapat menyumbangkan maupun menerima ikatan hidrogen, sehingga peluang terbentuknya jaringan ikatan hidrogen menjadi lebih besar yang dapat dimanfaatkan oleh senyawa inhibitor BCL-2. Penambahan gugus -OH di ujung rantai senyawa hidrofobik dapat meningkatkan kekuatan pengikatan pada hasil *docking* terhadap BCL-2 (Kirubhanand et al., 2020).

Hasil uji parameter ADME dari desain senyawa baru ((1*S*,9*R*,*E*)-6,10-dimethyl-2-methylenebicyclo[7.2.0]undec-5-en-10-yl)methanol menunjukkan bahwa ada perubahan profil ADME dibanding sebelumnya, dimana absorpsi di gastrointestinal yang awalnya *low* menjadi *high*. Hal ini sejalan dengan teori dimana penambahan gugus -OH pada molekul yang awalnya terlalu hidrofobik dapat memperbaiki kelarutan dan menurunkan lipofilisitas berlebih tanpa melewati batas *H-Bond Donor* maupun *H-Donor Acceptor* yang direkomendasikan, sehingga profil absorpsinya menjadi lebih sesuai untuk difusi pasif melintasi membran usus dan mendapatkan prediksi "*High GI Absorption*" pada hasil parameter prediksi ADME (Ao et al., 2021).

Penambahan gugus hidroksil pada ujung rantai *caryophyllene* yang menjadi senyawa ((1*S*,9*R*,*E*)-6,10-dimethyl-2-methylenebicyclo[7.2.0]undec-5-en-10-yl)methanol tidak menunjukkan perubahan parameter toksisitas dibandingkan *caryophyllene* awal, sehingga dapat disimpulkan bahwa modifikasi tidak meningkatkan risiko toksik dan hasil desain senyawa tetap aman sebagai kandidat obat baru. Hal ini sejalan dengan fakta bahwa *caryophyllene* dikenal memiliki profil toksisitas yang rendah dan dinyatakan aman dalam berbagai uji, sehingga penambahan satu gugus -OH yang relatif bersifat inert secara toksik tidak mengubah risiko rendah toksisitasnya secara drastis (Jha et al., 2021). Dengan demikian, hasil uji toksisitas yang tidak berubah setelah penambahan gugus -OH pada senyawa *caryophyllene* menjadi senyawa ((1*S*,9*R*,*E*)-6,10-dimethyl-2-methylenebicyclo [7.2.0] undec-5-en-10-yl)methanol tetap dalam rentang keamanan yang mirip dengan senyawa induknya.

KESIMPULAN

Desain senyawa baru turunan *caryophyllene* memiliki interaksi ikatan asam amino yang mirip dengan ligan natif yang memiliki nilai *binding affinity* -6.4 kkal/mol, nilai RMSD 1.76 Å, serta memiliki prediksi aktivitas ADME sesuai dengan persyaratan *Lipinski* dan toksisitas yang sesuai dengan *Cramer Rules* sehingga dapat menjadi kandidat senyawa obat oral baru sebagai inhibitor BCL-2.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada pembimbing penelitian ini, serta Universitas Duta Bangsa Surakarta yang telah mendukung penelitian ini hingga penelitian ini dapat digukana sebagai sarana edukasi secara publik.

DAFTAR PUSTAKA

- Ao, J., Coimbra, T. S., Feghali, R., Ribeiro, R. P., Ramos, M. J., and Fernandes, P. A. (2021). *The importance of intramolecular hydrogen bonds on the translocation of the small drug piracetam through a lipid bilayer*. <https://doi.org/10.1039/d0ra09995c>
- Boonyanugomol, W., Ruksee, K., Prapatpong, P., Reamtong, O., Baik, S. C., Jung, M., Shin, M. K., Kang, H. L., and Lee, W. K. (2022). *Endoplasmic Reticulum Stress and Impairment of Ribosome Biogenesis Mediate the Apoptosis Induced by Ocimum x africanum Essential Oil in a Human Gastric Cancer Cell Line*. *Medicina (Lithuania)*, 58(6). <https://doi.org/10.3390/medicina58060799>
- Cao, Q., Wu, X., Zhang, Q., Gong, J., Chen, Y., You, Y., Shen, J., Qiang, Y., and Cao, G. (2023). *Mechanisms of action of the BCL-2 inhibitor venetoclax in multiple myeloma: a literature review*. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 14). Frontiers Media SA.
- Chudri, J. (2020). Kanker lambung: kenali penyebab sampai pencegahannya. *Jurnal Biomedika Dan Kesehatan*, 3(3). <https://doi.org/10.18051/JBiomedKes.2020>
- Jha, N. K., Sharma, C., Hashiesh, H. M., Arunachalam, S., Meeran, M. N., Javed, H., Patil, C. R., Goyal, S. N., and Ojha, S. (2021). *β -Caryophyllene, A Natural Dietary CB2 Receptor Selective Cannabinoid can be a Candidate to Target the Trinity of Infection, Immunity, and Inflammation in COVID-19*. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 590201. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2021.590201>
- Kirubhanand, C., Selvaraj, J., Rekha, U. V., Vishnupriya, V., Sivabalan, V., Manikannan, M., Nalini, D., Vijayalakshmi, P., Rajalakshmi, M., and Ponnulakshmi, R. (2020). *Molecular docking analysis of Bcl-2 with phyto-compounds*. *Bioinformation*, 16(6), 468. <https://doi.org/10.6026/97320630016468>
- Listyani, T. A., Addawiyah, M., Raharjo, D., and Chyang, P. J. (2024). *Docking and Structural Modification of Flavonoid Derivative Compounds as Cyclooxygenase-2 Enzyme Inhibitors*. *Indonesian Journal of Global Health Research*, 7(1), 311–322. <https://doi.org/10.37287/ijghr.v7i1.4041>
- Listyani, T. A., Fauzi, F., and Wardani, T. S. (2022). *In Silico ADME and Toxicity Studies Of Derivative Phthalimide Compounds as Non-Nucleoside Hiv-1 Reverse Transcriptase Inhibitor*. In *Global Health Science Group* (Vol. 3, Issue 1). <http://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/PICNHS>
- Melati Yulia Kusumastuti, Debi Meilani, and Suhendra Tawarnate. (2021). Aktivitas Antibakteri Ekstrak, Fraksi Kloroform dan Fraksi n-Heksan Daun Kemangi terhadap *Staphylococcus aureus* dan *Eschericia coli*. *Jurnal Indah Sains Dan Klinis*, 2(1), 17–22. <https://doi.org/10.52622/jisk.v2i1.11>
- Rifa'i, A. N., Falira Khoirunnisa Az-Zahra, Nyoman Ayu Anindya Maharani, Muhammad Zaim Muflih Syamsuddin, Baiq Aisha Aryuni Oeiya, I Made Gyanendra Nanda Tresna, Nova Izza Salsa Ramadhita, and Raehanul Bahraen. (2023). Kanker Gaster : Literature Review. *Unram Medical Journal*, 12(4), 385–390. <https://doi.org/10.29303/jku.v12i4.984>
- Sailah, I., Tumilaar, S. G., Lombogia, L. T., Celik, I., and Tallei, T. E. (2021). *Molecular docking and dynamics simulations study of selected phytoconstituents of "pangi" (Pangium edule reinw) leaf as anti-sars-cov-2*. *Philippine Journal of Science*, 150(5), 925–937. <https://doi.org/10.56899/150.05.06>