

**Penapisan Virtual terhadap Empat Belas Senyawa Aktif dalam Ekstrak Polar Rimpang
Curcuma Menghambat Aktivitas *Thioesterase Polyketide Synthase 13* dari MTb: Studi
*Molecular Docking***

Sumardi

Fakultas farmasi Institut Kesehatan Medistra Lubuk Pakam

sumardi@medistra.ac.id

Received: 14 April 2025; Revised: 22 April 2025; Accepted: 30 April 2025

DOI: <https://doi.org/10.52622/jisk.v6i1.05>

Abstrak

Pendahuluan: Tuberkulosis (TB) yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) masih menjadi masalah kesehatan global dengan angka kejadian dan resistensi obat yang tinggi. Salah satu target molekuler yang menjanjikan dalam pengembangan obat anti-TB adalah enzim *Polyketide Synthase 13 Thioesterase* (Pks13-TE), yang berperan penting dalam biosintesis asam mikolat, komponen utama dinding sel Mtb. Aktivitas enzim ini berkontribusi terhadap virulensi dan kelangsungan hidup Mtb, sehingga penghambatannya dipandang sebagai strategi terapeutik yang potensial. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa polar alami dalam temu lawak (*Curcuma xanthorrhiza*) sebagai inhibitor Pks13-TE melalui pendekatan *in silico* berbasis simulasi *Molecular Docking*. **Metode:** Sebanyak empat belas senyawa dari ekstrak polar Temu Lawak dianalisis interaksinya terhadap situs aktif Pks13-TE menggunakan perangkat lunak *AutoDock Tools* dan *PyMOL*. Parameter yang diamati meliputi energi ikatan (*binding affinity*), jenis ikatan hidrogen dan hidrofobik, serta keterlibatan residu katalitik dalam kompleks protein-ligan. **Hasil:** Hasil simulasi menunjukkan bahwa tiga senyawa α -pinene, α -thujene, dan *Desmethoxycurcumine* memiliki afinitas pengikatan yang paling kuat dibanding senyawa lain. Ketiganya berinteraksi stabil dengan residu-residu penting dalam domain thioesterase, menunjukkan potensi sebagai inhibitor kompetitif. **Kesimpulan:** Temuan ini mendukung pemanfaatan senyawa alam dari Temu Lawak sebagai kandidat awal dalam skrining obat TB berbasis target molekuler. Studi lanjutan *in vitro* dan *in vivo* diperlukan untuk mengkonfirmasi aktivitas biologis dan toksisitas dari senyawa terpilih.

Kata Kunci: *Mycobacterium tuberculosis*, *Polyketide Synthase 13*, *Thioesterase*, Temu Lawak, *Molecular Docking*, Inhibitor TB.

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit menular yang paling mematikan di dunia, disebabkan oleh infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTb). Meskipun telah tersedia pengobatan standar, ketahanan terhadap obat semakin meningkat, memerlukan pengembangan terapi baru [1]. Salah satu target yang menjanjikan dalam pengembangan obat TB adalah enzim *thioesterase polyketide synthase* (TEPKS), yang berperan penting dalam biosintesis metabolit sekunder yang berhubungan dengan virulensi MTb [2,3].

Penelitian terkait profil dan mekanisme kerja TEPKS pada MTb sangat penting untuk memahami bagaimana enzim ini dapat menjadi target potensial dalam terapi TB. Berbagai strategi telah dikembangkan untuk mengidentifikasi senyawa yang dapat menghambat aktivitas enzim ini, salah satunya adalah dengan menggunakan *virtual screening*. Pendekatan ini memungkinkan penelusuran senyawa aktif terhadap TEPKS dengan efisiensi tinggi dan biaya yang lebih rendah, melalui simulasi *molecular docking* yang mengidentifikasi interaksi antara senyawa dan target enzim [4].

Salah satu sumber senyawa bioaktif yang menarik adalah temu lawak (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb), tanaman yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional, terutama sebagai terapi untuk berbagai kondisi inflamasi dan infeksi. Senyawa polar yang terkandung dalam *rhizom* Temu lawak diketahui memiliki potensi aktivitas biologis [5,6]. Oleh karena itu, dalam penelitian ini, dilakukan pengujian secara virtual terhadap aktivitas senyawa-senyawa polar dari Temu Lawak terhadap enzim

TEPKS MTb. *Molecular docking* digunakan untuk mengevaluasi interaksi antara senyawa tersebut dengan TEPKS, sebagai langkah awal untuk mencari kandidat senyawa yang dapat dikembangkan lebih lanjut dalam terapi TB.

METODE PENELITIAN

Protein reseptor *Polyketide Synthase 13 Thioesterase* diperoleh dari *Protein Data Bank* (ID PDB 8Q0T) (www.rcsb.org/pdb). Struktur kristal diunduh dan digunakan sebagai protein reseptor target dengan molekul 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-~{N}-[2-(3,4-dimethoxyphenyl) ethyl]- 1,2,4-oxadiazole-5 -carboxamide (ID IJJ) sebagai ligan bawaan [7]. Sebanyak 14 senyawa polar dari *C. xanthorrhiza* ditentukan struktur 3 dimensi dengan menggunakan aplikasi *MarvinSketch 3D 24.1.2* (<https://chemaxon.com/>).

Persiapan struktur protein reseptor diawali dengan penghilangan molekul air dan pemilihan rantai yang sesuai menggunakan *Open-Source PyMOL software* (<https://pymol.org/>). Muatan ikatan hidrogen diberikan pada ligan dan reseptor, dan koordinat grid ditentukan menggunakan *AutoDockTools 1.5.7* (<https://ccsb.scripps.edu/mgltools/>). Proses docking molekul dilakukan dengan menggunakan *AutoDock Vina*. Tahapan intruksi program disusun dalam skrip yang ditulis di aplikasi Notepad++ dan dijalankan melalui *command line* di aplikasi *Git Bash* (<https://github.com/>). Metode docking divalidasi menggunakan re-docking dengan parameter RMSD (*Root Mean Square Deviation*) ($\leq 2 \text{ \AA}$). Residu asam amino yang diprediksi kemudian dibandingkan dengan yang berada di situs aktif kompleks protein ligan-reseptor. Visualisasi 3D dari kompleks ligan-reseptor yang dihasilkan dari optimasi docking dilakukan menggunakan *Open Source PyMol software*, sedangkan jenis dan jumlah ikatan dianalisis menggunakan *LigPlus v2.2* (<https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/>) [8,9].

HASIL DAN PEMBAHASAN

Molekul *Polyketide Synthase (Pks13)* diperoleh dari *Mycobacterium tuberculosis* (strain ATCC 25618/H37Rv) [2]. Enzim ini penting dalam biosintesis asam mikolat (*Mycolic acids*) pada *Mycobacterium tuberculosis*, bakteri penyebab tuberkulosis. Asam mikolat merupakan komponen utama dinding sel mikobakteria yang sangat hidrofobik dan berperan dalam virulensi serta resistensi terhadap antibiotik [10].

Pks13 merupakan anggota dari keluarga poliketida sintase tipe I yang terdiri atas beberapa domain multifungsi, diantaranya adalah ACP (*Acyl Carrier Protein*) domain, AT (*Acyltransferase*) domain, KS (*Ketosynthase*) domain dan TE (*Thioesterase*) domain [11].

Pks13 bekerja dalam langkah akhir biosintesis asam mikolat. Enzim ini mengkatalisis kondensasi dua prekursor rantai Panjang-satu berasal dari *Fatty Acid Synthase I* (FAS-I) dan satu lagi dari *fatty acid Synthase II* (FAS-II) - membentuk prekursor asam mikolat yang kemudian dimodifikasi lebih lanjut [12].

Pada simulasi molekul docking penelitian ini, sisi aktif yang ditentukan pada koordinat 96.028 20.754 74.168 kristal Pks13 (PDB 8Q0T). nilai RMSD yang diperoleh pada tahap redocking adalah 0,3754 Å. nilai tersebut menunjukkan bahwa molekul kristal dan ligan yang digunakan dapat digunakan pada aplikasi molekul docking yang digunakan.

Senyawa yang teridentifikasi dalam ekstrak polar Temu Lawak (**Tabel 1**) sebanyak empat belas merupakan kelompok monoterpen, seskuiterpen dan asam organik. Senyawa-senyawa yang termasuk dalam golongan monoterpen adalah *Alpha-pinene*, *Alpha-thujene*, *Beta-pinene*, *Myrcene*, dan *Linalool*. Monoterpen terdiri dari dua unit isoprena dan umumnya ditemukan dalam minyak atsiri tumbuhan serta memiliki sifat volatil. Sementara itu, seskuiterpen yang terdiri dari tiga unit *isoprena* mencakup *Zingiberene* dan *Xanthorrhizol*, yang juga banyak ditemukan dalam tanaman aromatik dan memiliki berbagai aktivitas farmakologis. Pada kelompok asam organik, senyawa yang termasuk di dalamnya adalah *Citric Acid*, *Malic Acid*, dan *Lactic Acid*, yang ditandai dengan keberadaan gugus karboksilat dan berperan penting dalam metabolisme biologis [13]. Di luar tiga kelompok utama tersebut, terdapat juga senyawa lain seperti *Curcumine*, *Demethoxycurcumin*, dan *Bisdemethoxycurcumin* yang merupakan turunan polifenol dari *Curcumine*, serta D-glukosa yang tergolong sebagai karbohidrat. Meskipun tidak masuk dalam kelompok terpen maupun asam organik, senyawa-senyawa ini memiliki aktivitas biologis penting dan sering digunakan dalam penelitian farmasi dan biokimia.

Tabel 1. Senyawa Polar dalam Ekstrak Temu Lawak (*C. xanthorrhiza*) [5,6,14]

No.	Nama Senyawa	Formula	Energi Afinitas (kkal/mol)	Efisiensi Ligan
1	<i>D-glucosa</i>	C ₆ H ₁₂ O ₆	-5.862	-0.4509
2	<i>Citric acid</i>	C ₆ H ₈ O ₇	-5.421	-0.5421
3	<i>Malic acid</i>	C ₄ H ₆ O ₅	-5.063	-0.5626
4	<i>Lactic acid</i>	C ₃ H ₆ O ₃	-4.101	-0.6835
5	<i>Xanthorrhizol</i>	C ₁₅ H ₂₂ O	-7.336	-0.4585
6	<i>Curcumin</i>	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	-5.571	-0.5571
7	<i>Demethoxycurcumin</i>	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	-9.649	-0.4195
8	<i>Bisdemethoxycurcumin</i>	C ₁₉ H ₁₆ O ₄	-5.784	-0.5784
9	<i>Alpha Pinene</i>	C ₁₀ H ₁₆	-9.906	-0.3669
10	<i>Alpha thujene</i>	C ₁₀ H ₁₆	-9.686	-0.3874
11	<i>Beta Pinene</i>	C ₁₀ H ₁₆	-4.684	-0.3903
12	<i>Myrcene</i>	C ₁₀ H ₁₆	-5.247	-0.5247
13	<i>Linalool</i>	C ₁₀ H ₁₈ O	-5.429	-0.4935
14	<i>Zingiberene</i>	C ₁₅ H ₂₄	-6.811	-0.4541

Energi afinitas (binding affinity) menunjukkan kekuatan interaksi antara suatu senyawa (ligan) dengan targetnya (misalnya protein). Semakin negatif nilai energi afinitas, semakin kuat ikatan atau afinitas senyawa tersebut terhadap target. Biasanya diukur melalui metode *in silico* seperti *molecular docking* [15].

Alpha Pinene, *Alpha Thujene* dan *Demethoxycurcumine*, senyawa ini menunjukkan potensi tinggi (≤ -9 kkal/mol) sebagai kandidat bioaktif karena memiliki ikatan paling kuat terhadap target. *Xanthorrhizol* dan *Zingiberene* (-9 s/d -7 kkal/mol) menunjukkan interaksi kuat, bisa dipertimbangkan dalam kombinasi atau formulasi dengan senyawa lain. *D-glukosa*, *Curcumine* dan turunannya, Asam organik (*Citric*, *Malic*, *Lactic*), dan beberapa monoterpen memiliki potensi interaksi relatif lebih lemah, namun mungkin tetap berperan sebagai koaktivator atau dalam efek sinergistik. *Demethoxycurcumine* menunjukkan afinitas lebih tinggi dibandingkan *Curcumine* dan *Bisdemethoxycurcumin* menunjukkan bahwa gugus metoksi mempengaruhi interaksi ligan-target. Asam Organik (*Citric*, *Malic*, *Lactic*) memiliki energi afinitas relatif rendah, umumnya bukan ligan utama, namun berperan dalam pengaturan pH atau kofaktor

Alpha Pinene paling aktif, sedangkan *Beta Pinene* dan *Myrcene* lebih lemah, menunjukkan stereokimia dan struktur isomer memengaruhi aktivitas. Senyawa monoterpen ini secara alami terdapat dalam minyak atsiri berbagai tanaman, seperti Pinus, *Rosemary*, dan *Eucalyptus* [16]. Senyawa ini menunjukkan aktivitas antimikroba yang signifikan terhadap berbagai jenis mikroorganisme, termasuk bakteri gram positif dan gram negatif. Mekanisme kerja utamanya melibatkan gangguan pada membran sel mikroba, menyebabkan kebocoran isi sel dan gangguan fungsi vital. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa *alpha-pinene* efektif melawan bakteri seperti *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, dan *Pseudomonas aeruginosa*. Aktivitasnya sebagai antijamur juga telah dilaporkan, dengan kemampuan menghambat pertumbuhan *Candida albicans* dan beberapa spesies dermatofit [17].

Analisis Hubungan struktur dengan aktivitas (SAR)

SAR adalah pendekatan untuk memahami bagaimana perubahan struktur kimia memengaruhi aktivitas biologis atau interaksi senyawa dengan targetnya (misalnya enzim atau reseptor). *Curcuminoid Family* (*Curcumine* dan turunannya), Kehadiran satu gugus metoksi (*Demethoxycurcumine*) menghasilkan afinitas tertinggi dibandingkan 0 atau 2 gugus. Hal ini bisa dijelaskan bahwa satu gugus metoksi mungkin meningkatkan interaksi polar dan hidrofobik secara seimbang, sementara dua gugus bisa memberikan *steric hindrance* (hambatan spasial), dan tanpa gugus metoksi mengurangi potensi interaksi polar. Sebagaimana ditunjukkan hasil visualisasi (**Gambar 2**) interaksi ketiga molekul tersebut terhadap residu asam amino reseptor Pks13 tersebut.

Berdasarkan hasil analisis interaksi molekuler antara *Curcumine*, *Desmethoxycurcumine*, dan *Bisdesmethoxycurcumine* dengan protein Pks13, dapat dilihat perbedaan signifikan dalam jumlah dan jenis residu asam amino yang terlibat dalam pembentukan kompleks. *Curcumine* menunjukkan interaksi dengan beberapa residu kunci seperti Val1562(A), Tyr1663(A), Arg1563(A), dan Tyr1686(A), yang sebagian besar bersifat hidrofobik dan aromatik. Meskipun interaksi ini cukup stabil, jumlah residu yang terlibat masih relatif terbatas.

Sementara itu, *Desmethoxycurcumine* memperlihatkan pola interaksi yang lebih luas. Selain mempertahankan ikatan dengan residu yang juga ditemui pada *Curcumine*, *Desmethoxycurcumine* juga membentuk ikatan tambahan dengan residu seperti Gly1682(A), His1664(A), dan Asp1666(A). Hal ini menunjukkan peningkatan kemampuan dalam membentuk ikatan hidrogen dan interaksi elektrostatik, yang dapat berkontribusi terhadap afinitas yang lebih tinggi terhadap Pks13.

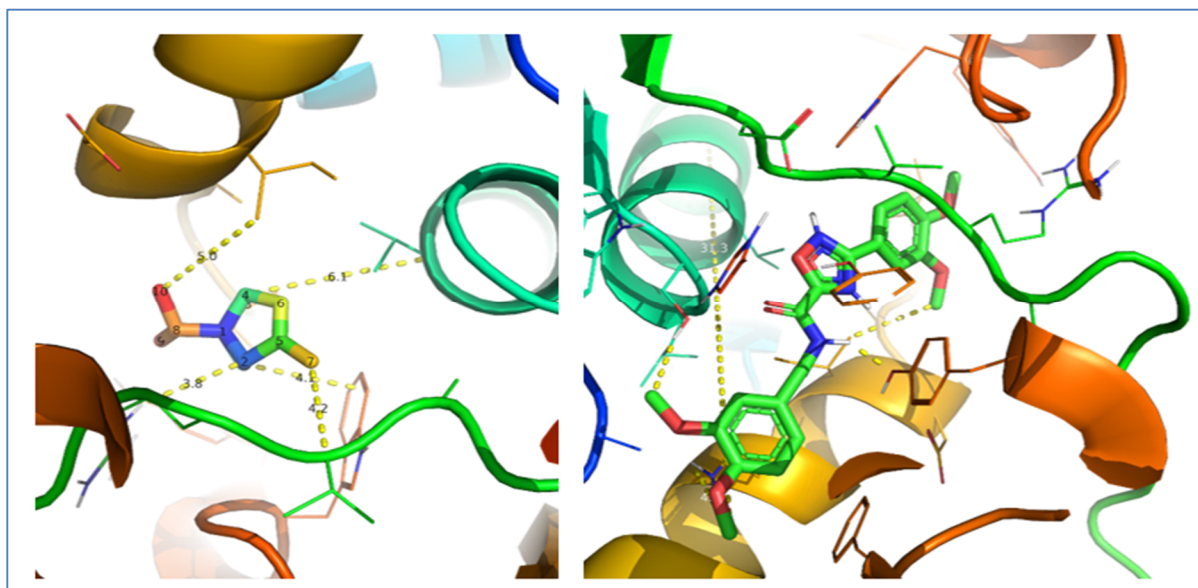
Bisdesmethoxycurcumine merupakan turunan yang menunjukkan interaksi paling kompleks. Senyawa ini tidak hanya berikatan dengan residu-residu yang sama seperti pada dua senyawa sebelumnya, tetapi juga menambahkan beberapa interaksi baru, seperti dengan Gly1682(A) dan Asp1666(A), secara lebih konsisten dan menyeluruh. Dengan keterlibatan banyak residu aktif dalam situs pengikatan, *Bisdesmethoxycurcumine* diperkirakan memiliki afinitas paling tinggi terhadap protein Pks13 dibandingkan *Curcumine* dan *Desmethoxycurcumine*. Oleh karena itu, dari ketiga senyawa tersebut, *Bisdesmethoxycurcumine* menunjukkan potensi paling menjanjikan untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat inhibitor Pks13.

Monoterpen (*Alpha/Beta Pinene*, *Myrcene*, *Linalool*), Struktur siklik dan rigid α pinene dengan struktur siklik jenuh yang stereospesifik memberikan afinitas terbaik, kemungkinan karena fit optimal ke situs aktif. Isomerisasinya adalah β pinene mengurangi afinitas drastis sehingga stereokimia berpengaruh besar. Gugus hidroksil (*Linalool*) tidak cukup menaikkan afinitas, menunjukkan gugus polar saja tidak menjamin interaksi lebih baik jika bentuk molekul tidak sesuai. Senyawa Seskuitерpen/Fenolik dari Tanaman Rimpang, *Xanthorrhizol* merupakan senyawa Fenol dengan rantai isoprenoid memiliki cincin aromatik dengan gugus hidroksil, memungkinkan interaksi *H-bonding*. *Zingiberene* hanya seskuitерpen hidrokarbon hanya mengandalkan interaksi hidrofobik sehingga menunjukkan afinitas lebih rendah.

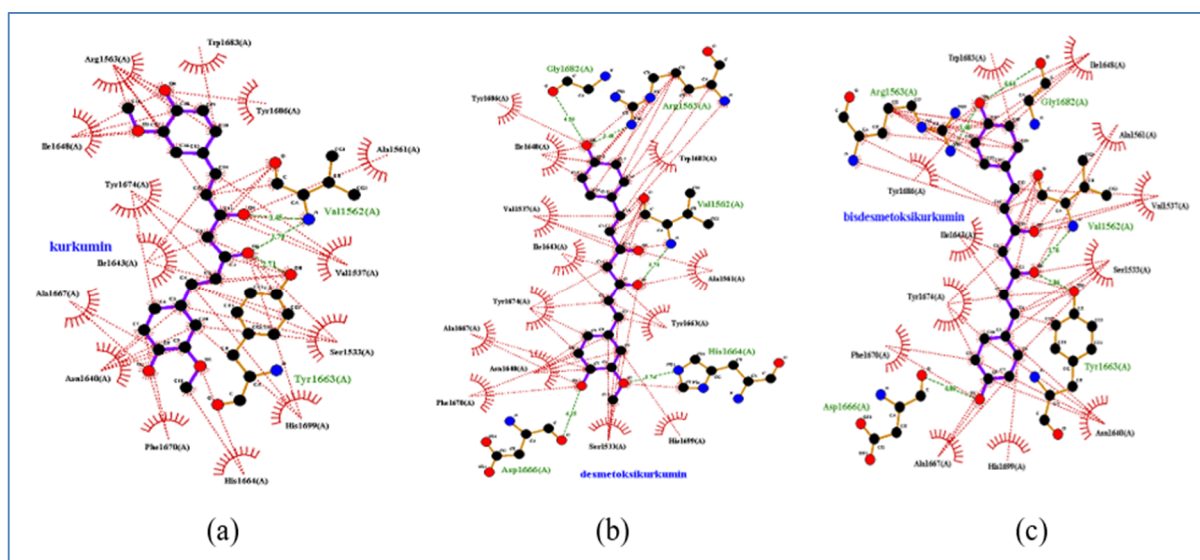
Senyawa organik polar (Asam dan Gula), Jumlah dan posisi gugus karboksilat dan hidroksil berkontribusi terhadap potensi ikatan hidrogen. Namun, senyawa ini umumnya terlalu polar, dan tidak optimal dalam situs aktif yang mungkin lebih hidrofobik sehingga interaksi lebih lemah.

Energi afinitas menggambarkan seberapa kuat suatu ligan berikatan dengan protein targetnya. Visualisasi interaksi α -pinene dan IJJ secara dimensi dapat dilihat pada **Gambar 1**. Penelitian ini, diketahui bahwa nilai energi afinitas pembentukan kompleks antara senyawa α -pinene dengan kristal protein Pks13 adalah sebesar -9,906 kcal/mol. Sementara itu, ligan bawaan protein tersebut, yaitu molekul IJJ, memiliki nilai energi afinitas yang lebih rendah, yaitu sebesar -14,97 kcal/mol. Nilai energi yang lebih negatif menunjukkan ikatan yang lebih kuat dan lebih stabil. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa α -pinene memiliki afinitas yang lebih rendah terhadap protein Pks13 dibandingkan ligan bawaan IJJ.

Alfa-pinene memiliki potensi untuk penelitian berikutnya meskipun energi afinitasnya terhadap protein Pks13 lebih tinggi (kurang negatif) dibandingkan ligan bawaan IJJ. Meskipun ikatannya tidak sekuat IJJ, nilai energi -9,906 kcal/mol masih tergolong cukup baik dalam konteks interaksi ligan-protein. Selain itu, α -pinene adalah senyawa alami yang dikenal memiliki berbagai aktivitas biologis, seperti antibakteri dan antiinflamasi, yang bisa memberikan nilai tambah dalam pengembangan obat. Optimasi struktur α -pinene untuk meningkatkan afinitasnya terhadap Pks13 kemudian dilanjutkan pada studi *in vitro* dan *in vivo* untuk mengonfirmasi aktivitas biologis terhadap target yang relevan serta svaluasi toksisitas dan bioavailabilitas, mengingat α -pinene merupakan senyawa volatil dan memiliki karakteristik fisikokimia yang unik.



Gambar 1. Visualisasi interaksi ligan reseptor *Polyketide Synthase 13 Thioesterase* (PDB 8Q0T). a) ligan *Alpha-pinene* kompleks reseptor; b) ligan IJJ model bawaan kompleks reseptor



Gambar 2. Visualisasi ligplot 2 dimensi interaksi antara kurkumin dan turunannya dengan residu asam amino reseptor *Polyketide Synthase 13 Thioesterase*. (a) *Curcumine*; (b) *Desmethoxycurcumine*; (c) *Bisdesmethoxycurcumine*

KESIMPULAN

Temuan ini mendukung pemanfaatan senyawa alam dari Temu Lawak sebagai kandidat awal dalam skrining obat TB berbasis target molekuler. Studi lanjutan *in vitro* dan *in vivo* diperlukan untuk mengkonfirmasi aktivitas biologis dan toksisitas dari senyawa terpilih.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. World Health Organization. 2025. p. 1–1 Tuberculosis.
2. Green SR, Wilson C, Eadsforth TC, Punekar AS, Tamaki FK, Wood G, et al. Identification and Optimization of Novel Inhibitors of the Polyketide Synthase 13 Thioesterase Domain with Antitubercular Activity. *J Med Chem.* 2023; 66(22): 15380–408. Doi: [10.1021/acs.jmedchem.3c01514](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01514)

3. PDB. Protein Data Bank. 2023. p. 1–1 8Q0T | [pdb_00008q0t](https://pdb_00008q0t.pdb). Doi: [10.2210/pdb8q0t/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb8q0t/pdb)
4. Ballante F, Kooistra AJ, Kampen S, de Graaf C, Carlsson J. Structure-Based Virtual Screening for Ligands of G Protein–Coupled Receptors: What Can Molecular Docking Do for You?S. Pharmacol Rev. 2021; 73(4): 527–656.
5. Simamora A, Timotius KH, Setiawan H, Saputri FA, Putri CR, Aryani D, et al. Ultrasonic-Assisted Extraction of Xanthorrhizol from Curcuma xanthorrhiza Roxb. Rhizomes by Natural Deep Eutectic Solvents: Optimization, Antioxidant Activity, and Toxicity Profiles. Molecules. 2024; 29(9). Doi: [10.3390/molecules29092093](https://doi.org/10.3390/molecules29092093)
6. Simamora A, Timotius KH, Setiawan H, Putra MY, Munim A. Natural Deep Eutectic Solvent Extraction of Xanthorrhizol and Curcuminoids from Curcuma xanthorrhiza Roxb and Simultaneous Determination by High-Performance Liquid Chromatography. J Pharm Pharmacogn Res. 2023;11(6): 1056–71.
7. Eadsforth TC, Puneekar AS, Green SR, Baragana B. Protein Data Bank. 2023. p. 1–1 PDB Entry - 8Q0T.
8. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: Improving The Speed and Accuracy of Docking with A New Scoring Function, Efficient Optimization and Multithreading. J Comput Chem. 2010;
9. Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. J Chem Inf Model. 2021; 61(8).
10. Wang TT, Hu YL, Li YF, Kong XL, Li YM, Sun PY, et al. Polyketide Synthases Mutation in Tuberculosis Transmission Revealed by Whole Genomic Sequence, China, 2011–2019. Front Genet. 2024; Volume 14-2023. Doi: [10.3389/fgene.2023.1217255](https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1217255)
11. Xia F, Zhang H, Yang H, Zheng M, Min W, Sun C, et al. Targeting Polyketide Synthase 13 for The Treatment of Tuberculosis. Eur J Med Chem. 2023; 259: 115702. Doi: [10.1016/j.ejmech.2023.115702](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115702)
12. Gavalda S, Bardou F, Laval F, Bon C, Malaga W, Chalut C, et al. The Polyketide Synthase Pks13 Catalyzes a Novel Mechanism of Lipid Transfer in Mycobacteria. Chem Biol. 2014;21(12):1660–9. Doi: [10.1016/j.chembiol.2014.10.011](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2014.10.011)
13. Ashour M, Wink M, Gershenzon J. Biochemistry of Terpenoids: Monoterpenes, Sesquiterpenes and Diterpenes. In: Annual Plant Reviews Volume 40: Biochemistry of Plant Secondary Metabolism. John Wiley & Sons, Ltd; 2010. p. 258–303. Doi: [10.1002/9781444320503.ch5](https://doi.org/10.1002/9781444320503.ch5)
14. Simamora A, Timotius KH, Yerer MB, Setiawan H, Mun'im A. Xanthorrhizol, A Potential Anticancer Agent, from Curcuma xanthorrhiza Roxb. Phytomedicine. 2022; 105: 154359. Doi: [10.1016/j.phymed.2022.154359](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154359)
15. Agu PC, Afiukwa CA, Orji OU, Ezech EM, Ofoke IH, Ogbu CO, et al. Molecular Docking as a Tool for The Discovery of Molecular Targets of Nutraceuticals in Diseases Management. Sci Rep. 2023;13(1):13398. Doi: [10.1038/s41598-023-40160-2](https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2)
16. Salehi B, Upadhyay S, Erdogan Orhan I, Kumar Jugran A, L.D. Jayaweera S, A. Dias D, et al. Therapeutic Potential of α - and β -Pinene: A Miracle Gift of Nature. Biomolecules. 2019; 9(11). Doi: [10.3390/biom9110738](https://doi.org/10.3390/biom9110738)
17. de Araújo ACJ, Freitas PR, dos Santos Barbosa CR, Muniz DF, de Almeida RS, Alencar de Menezes IR, et al. In Vitro and In Silico Inhibition of Staphylococcus aureus Efflux Pump NorA by α -Pinene and Limonene. Curr Microbiol. 2021; 78(9): 3388–93. Doi: [10.1007/s00284-021-02611-9](https://doi.org/10.1007/s00284-021-02611-9)