

ISSN 2502-6011

Jurnal

Farmamedika

(Pharmamedica Journal)



**Jurnal
Farmamedika**

Vol. I

No. 1

**Halaman
1-47**

**Bogor
Jan-Jun 2016**

**ISSN
2502-6011**



Sekolah Tinggi Teknologi Industri & Farmasi Bogor

JURNAL FARMAMEDIKA

Jurnal ini diterbitkan dua kali dalam setahun (Jan – Jun dan Jul – Des). hasil dari penelitian di bidang farmasi khususnya. Kategori yang termasuk dalam bidang jurnal ini adalah Kimia Bahan Alam, Analisis Farmasi, Farmakologi dan Toksikologi, Kimia Medisinal, Biologi Molekuler dan Bioteknologi, Farmakoterapi, Farmasi Klinik, Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Biologi Farmasi, Manajemen Farmasi, Farmakoekonomi.

DEWAN REDAKSI

- Pelindung : Siti Mariam, M.Farm, Apt
- Pengarah : Herson C. Himawan, M.Si
- Pimpinan Redaksi : Dr. Padmono Citreksoko
- Anggota Redaksi : Dr. Achmad Fauzi Isa
Dr. Anna P. Roswiem
Harry Noviardi, M.Si
Triyani Sumiati, M.Si, Apt
Ferry Efendi, M.Farm, Apt
Sitaresmi Yuningtyas, M.Si
Devi Ratnasari, M.Farm, Apt
Esa Nylidia, M.Pd
Antonius Padua Ratu, S.Si, Apt
- Mitra Bestari : Dr. Achmad Dinoto
Dr. Agus Supriyono
Dr. Dudi Hadiano
Dr. Dwi Susilaningsih
Dr. Kurnia Agustini
Dr. Rahmat Mauludin
Dr. Tomi Hendrayan
- Desain dan Layout : Rizki Firmansah

Penerbit

Sekolah Tinggi Teknologi Industri Dan Farmasi Bogor
Jalan Kumbang No. 23 Bogor

Alamat Penerbit

Sekolah Tinggi Teknologi Industri Dan Farmasi
Jl. Kumbang No. 23 Bogor 16128 - Jawa Barat - Indonesia
Telp. (0251) 832 38 19 Fax (0251) 832 38 19
Email info@sttif-bogor.ac.id

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur ke hadirat Allah SWT atas berkat Rahmat-Nya, Jurnal Farmamedika (*Pharmamedical Journal*) Volume 1 No. 1 Tahun 2016 dapat diterbitkan. Pada edisi ini dimuat 6 artikel, artikel-artikel tersebut merupakan penelitian mengenai bidang Farmasi. Adapun judul artikel pada edisi ini adalah sebagai berikut:

1. Uji Antioksidan Ekstrak Pigmen Karotenoid dan Sitrulin pada Kulit Buah Blewah (*Cucumis Melo L.*) secara *In Vitro* (Metode Dpph)
2. Karakterisasi Nanovesikel Transfersom sebagai Pembawa "Rutin" dalam Pengembangan Sediaan Transdermal
3. Potensi Ekstrak Air Daun Alpukat (*Persea Americana M.*) sebagai Diuretik pada Tikus Putih Jantan
4. Evaluasi Kejadian Interaksi Obat pada Pasien Rawat Inap Geriatri Penderita Gagal Jantung
5. Perbandingan Inhibisi α -Mangostin, β -Mangostin, dan γ -Mangostin terhadap Protein Akt-Kinase pada Sel Kanker Pankreas secara *Molecular Docking*
6. Potensi Enzim Transglutaminase sebagai Gel Penyembuh Luka Stadium II pada Ayam Ras Jantan

Kami berharap semua artikel yang disajikan pada edisi ini dapat bermanfaat dan meningkatkan serta pemahaman di bidang Farmasi. Saran dan kritik dari pembaca sangat Kami nantikan sekaligus mengundang pembaca untuk berpartisipasi untuk mengirimkan artikel untuk dimuat dalam edisi selanjutnya.

Terima kasih atas perhatian.

Bogor, Juli 2016

Dewan Redaksi

DAFTAR ISI

Jurnal Farmamedika, Vol. 1. No. 1., Jan-Jun 2016

- 1 UJI ANTIOKSIDAN EKSTRAK PIGMEN KAROTENOID DAN SITRULIN PADA KULIT BUAH BLEWAH (*Cucumis melo* L.) SECARA *IN VITRO* (METODE DPPH) 1 – 12
Antonius Padua Ratu, Nadia Fahmi Silabi, Padmono Citroreksoko
- 2 KARAKTERISASI NANOVESIKEL TRANSFERSOM SEBAGAI PEMBAWA “RUTIN” DALAM PENGEMBANGAN SEDIAAN TRANSDERMAL 13 – 19
Devi Ratnasari, Effionora Anwar
- 3 POTENSI EKSTRAK AIR DAUN ALPUKAT (*Persea americana* M.) SEBAGAI DIURETIK PADA TIKUS PUTIH JANTAN 20 – 27
Triyani Sumiati, Ferry Effendi, Muhamad Sofyan Iskandar
- 4 EVALUASI KEJADIAN INTERAKSI OBAT PADA PASIEN RAWAT INAP GERIATRI PENDERITA GAGAL JANTUNG 28 – 33
Siti Mariam
- 5 PERBANDINGAN INHIBISI α -MANGOSTIN, β -MANGOSTIN, DAN γ -MANGOSTIN TERHADAP PROTEIN AKT-KINASE PADA SEL KANKER PANKREAS SECARA *MOLECULAR DOCKING* 34 – 40
Harry Noviardi, Armi Wulanawati, Muhamad Sholehuddin Malik Ibrohim
- 6 POTENSI ENZIM TRANSGLUTAMINASE SEBAGAI GEL PENYEMBUH LUKA STADIUM II PADA AYAM RAS JANTAN 41 – 47
Sitairesmi Yuningtyas, Abdul Ghoni, Winugroho

PERBANDINGAN INHIBISI α -MANGOSTIN, β -MANGOSTIN, DAN γ -MANGOSTIN TERHADAP PROTEIN AKT-KINASE PADA SEL KANKER PANKREAS SECARA *MOLECULAR DOCKING*

Harry Noviardi^{1*}, Armi Wulanawati², Muhamad Sholehuddin Malik Ibrahim²

¹Program Studi S1Farmasi, Sekolah Tinggi Teknologi Industri dan Farmasi, Bogor

²Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Pertanian Bogor

Korespondensi: harry.noviardi@gmail.com

ABSTRAK

Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn) mengandung senyawa golongan xanthone seperti α -mangostin, β -mangostin, dan γ -mangostin. Senyawa tersebut dapat berpotensi sebagai obat herbal. Kanker pankreas merupakan salah satu jenis kanker yang mematikan di dunia yang disebabkan oleh proliferasi sel yang bermutasi secara tidak terkendali sehingga sel kanker mengurangi proses terjadinya apoptosis. Protein Akt Kinase merupakan jenis protein yang dapat menghambat proses apoptosis sel. Penelitian ini bertujuan membandingkan potensi inhibisi dari senyawa α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin sebagai inhibitor protein Akt Kinase secara *in silico* berdasarkan pada energi bebas Gibbs (ΔG), tetapan inhibisi, interaksi ikatan hidrogen antara protein dan ligan. Berdasarkan pada hasil analisis *docking*, energi bebas Gibbs (ΔG), tetapan inhibisi, interaksi ikatan hidrogen antara protein dan ligan. Ligan γ -mangostin memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan gemcitabin

Kata kunci: *docking*, kanker pankreas, protein Akt, α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin

ABSTRACT

The mangosteen pericarp contains a class of compounds called xanthenes, including α -mangostin, β -mangostin, and, γ -mangostin. Mangosteen products have become popular natural medicine. Cancer is a malignant tumor types are particularly deadly caused by proliferative effects to inhibit apoptosis cell. Akt protein is considered to be the key downstream effector of reducing apoptosis. This study aims to determine the ratio of the potential of α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin as inhibitors of Akt protein of pancreatic cancer cells by the Gibbs free energy (ΔG), inhibition constants, hydrogen interactions. The computationally study using molecular docking method. Based on the analysis docking, γ -mangostin provides the potential for better inhibition than gemcitabine.

Keywords: Akt protein, docking, pancreatic cancer, α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin

PENDAHULUAN

Kulit buah manggis (*Garcinia mangostana* Linn) telah banyak dimanfaatkan sebagai obat dari berbagai penyakit. Potensi dari kulit tanaman tersebut antara lain adalah sebagai antiseptik, anti-inflamasi, anti-parasit, anti-piretik, analgesik, dan sebagai pengobatan ruam pada kulit [1]. Kandungan cairan kuning yang keluar pada kulit manggis banyak mengandung senyawa golongan xanthone. Senyawa aktif dari golongan xanthone tersebut antara lain adalah α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin, garsinona B, dan garsinona E.

Pada penelitian sebelumnya, senyawa α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin dapat

berpotensi sebagai penghambat proliferasi pada kanker otak [2]. Selain itu α -mangostin dapat menurunkan pertumbuhan sel tumor pada tikus yang telah terinduksi oleh kanker prostat [3]. Ekstrak manggis terdiri atas 75-85 % α -mangostin dan 5-15 % γ -mangostin dapat memiliki efek anti tumor pada sel kanker payudara pada tikus [4, 5].

Kanker pankreas merupakan salah satu jenis kanker yang mematikan di dunia. Penderita kanker pankreas yang dapat bertahan hidup selama 5 tahun berjumlah kurang dari 5% [6]. Hal ini terjadi karena proliferasi sel yang bermutasi secara tidak terkendali sehingga sel kanker mengurangi proses terjadinya apoptosis [7]. Apoptosis sangat penting karena berguna untuk menghilangkan sel-sel abnormal atau sel

kanker [8]. Oleh karena itu, protein yang berperan dalam proses antiapoptosis harus dihambat [9]. Salah satu jenis protein antiapoptosis yang akan dihambat pada penelitian ini adalah Akt Kinase.

Protein Akt Kinase merupakan jenis protein yang berperan dalam pengaturan sinyal dari faktor pertumbuhan sel, sitokinin, serta pengatur dari aktivasi hormon fosfatidilinositol-3-kinase. Aktivasi dari protein Akt Kinase dapat mempengaruhi kinerja dari protein-protein apoptosis. Pada sel kanker protein Akt Kinase diekspresikan secara berlebih. Ekspresi tersebut akan dapat menghambat kinerja dari apoptosis sel [10]. α -mangostin dapat menghambat fosforilasi dari protein Akt Kinase pada sel kanker kolon [5]. Oleh karena itu, protein Akt Kinase dapat dijadikan target dalam pengobatan kanker pankreas [11].

Pada penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Metode *molecular docking* merupakan langkah awal dalam pengembangan obat berbasis struktur, yang memiliki kelebihan, yaitu sangat cepat, hemat biaya dan akurat. Metode ini merupakan metode utama komputasi dalam proses pencarian dan pengembangan obat [12]. Prinsip *molecular docking* adalah dengan mengikatkan substrat atau ligan pada enzim sehingga membentuk konformasi molekul kompleks. Selain itu *docking* juga mempertimbangkan aspek kestabilan konformasi antara enzim dan ligan yang terbentuk tersebut [13]. Secara umum *docking* dapat dilakukan secara *rigid body docking* dan fleksibel *docking*. Metode fleksibel *docking* lebih baik dibandingkan dengan *rigid docking*, karena pada *docking* secara *rigid*, ligan mengalami rotasi dan translasi yang terbatas.

Penelitian ini bertujuan membandingkan potensi inhibisi dari senyawa α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin sebagai inhibitor protein Akt Kinase secara *in silico* berdasarkan pada energi bebas Gibbs (ΔG), tetapan inhibisi, interaksi ikatan hidrogen antara protein dan ligan. Penelitian dilakukan secara fleksibel *docking* dengan menggunakan program AutoDock.

METODE PENELITIAN

Bahan: Perangkat lunak Autodock Tools 1.5.6, Autogrid 4.2, Autodock 4.2, Pymol 1.7.

Alat: Seperangkat komputer dengan *chip processor* AMD A10-6800K *quadcore* 4.1GHz, *random access memory* (RAM) 8 gigabit, dan *video graphics array* AMD Radeon HD 8670D, ditunjang dengan akses internet 4G LTE

menggunakan modem ZTE mf825a untuk mengunduh data-data protein dan substrat.

Metode

Preparasi File Protein dan Ligan

Protein Akt-Kinase ditelusuri pada situs *Protein Data Bank* (<http://www.rcsb.org/pdb/>) dengan menggunakan perangkat komputer yang terhubung ke internet. *File* protein dengan PDB ID 4EKL tersebut diunduh dan dikumpulkan dengan format .pdb.

Ligan yang akan digunakan untuk menginhibisi protein antiapoptosis juga ditelusuri dan dikumpulkan dalam format .pdb. Ligan-ligan tersebut α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin dan gemitabin.

Optimasi Grid

Protein .pdb diolah menggunakan Perangkat Lunak Autodock Tools 1.5.6 dengan melakukan *read molecule*. Protein disimpan dengan ekstensi .pdbqt. Kemudian ligan dibuka dengan *input ligand*, diatur agar sehingga memiliki torsi yang bebas dan disimpan juga dengan ekstensi .pdbqt. Ukuran *grid* ditentukan pada protein dengan nilai sumbu x , y , dan z hasil optimasi ligan yang terikat pada *Protein Data Bank*. *Grid* dibuat sebesar mungkin sampai tepat menutupi seluruh sisi aktif permukaan protein. *Grid* yang digunakan sebagai sumbu x , y , z berturut-turut adalah 25,399; 3,764; 11,710, dengan dimensi *grid box* nya adalah 44 x 62 x 44. *File grid* disimpan dalam bentuk *grid.gpf*.

Docking

Docking dilakukan pada terminal Ubuntu menggunakan Autodock 4.2 sehingga menghasilkan *file docking.dlg*. *File docking.dlg* dianalisis menggunakan Autodock Tools 1.5.6 untuk mengetahui nilai ΔG . *File* tersebut kemudian disimpan dalam bentuk kompleks untuk divisualisasikan menggunakan Pymol 1.7.

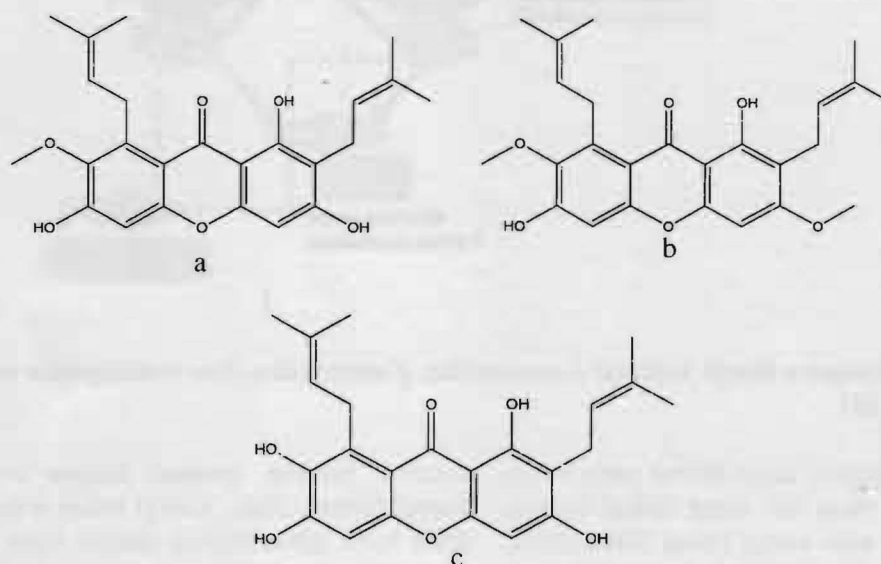
Visualisasi File Docking

File keluaran *docking* dengan ekstensi .pdbqt divisualisasikan menggunakan Pymol 1.7 untuk melihat tapak pengikatan, jumlah interaksi hidrogen, dan jarak antar atom yang berikatan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perkembangan sel yang terlalu berlebihan akan menyebabkan terjadinya kanker. Hal tersebut disebabkan protein-protein yang meregulasi kelangsungan hidup sel mengalami malafungsi sehingga sel tersebut terus tumbuh secara abnormal. Protein penyebab dari tumbuhnya sel kanker tersebut dapat dihambat dengan cara menginhibisi pada tapak aktif dari protein tersebut. Mekanisme inhibisi dari dari protein tersebut dengan cara menghambat

terjadinya proliferasi, diferensiasi, apoptosis, dan metastasis [14]. Salah satu ligan yang dapat menginhibisi protein antiapoptosis adalah senyawa ligan bahan alam yang memiliki aktivitas antioksidan yang baik dan tanpa efek samping. Senyawa golongan xanthone yang terdapat pada kulit manggis dapat memiliki potensi sebagai antikanker. Senyawa tersebut adalah α -mangostin, β -mangostin, dan γ -mangostin. Struktur kimia dari α -mangostin, β -mangostin, dan γ -mangostin dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Struktur Kimia α -mangostin (a), β -mangostin (b), dan γ -mangostin (c)

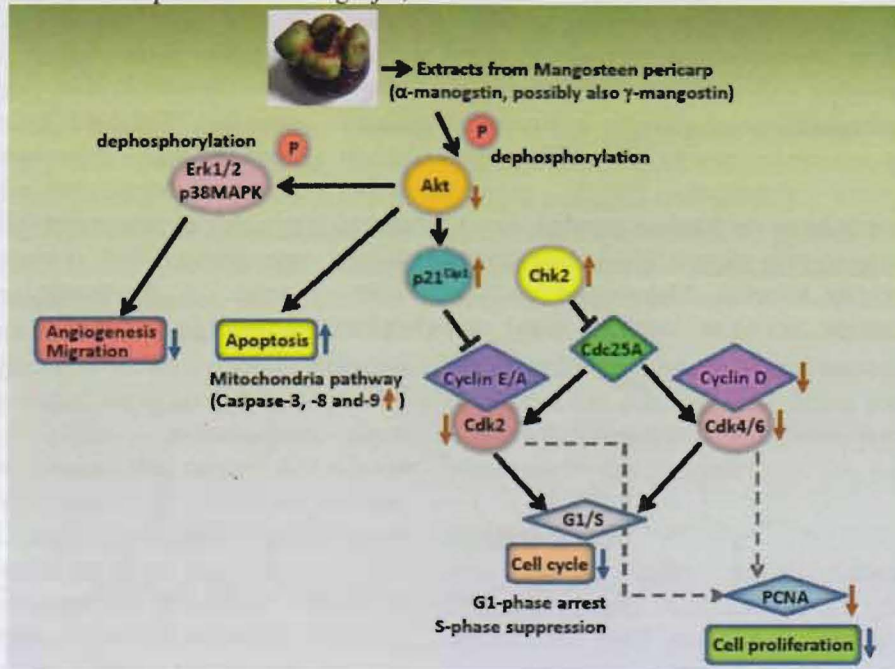
Protein Akt Kinase sangat berperan terhadap respon sinyal untuk terjadinya proses angiogenesis, migrasi, antiapoptosis, maupun proliferasi sel. Penghambatan fosforilasi dapat menyebabkan terjadinya penurunan aktivasi dari protein Akt Kinase (Gambar 2). Hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas apoptosis pada sel kanker. Sel kanker terjadi diakibatkan salah satunya akibat dari ekspresi berlebih dari protein Akt Kinase. Inhibisi protein Akt Kinase diharapkan dapat menurunkan pertumbuhan sel kanker melalui proses peningkatan apoptosis. Protein Akt Kinase menjadi target *docking* pada penelitian ini dengan menggunakan ligan α -mangostin, β -mangostin, γ -mangostin untuk melihat potensi inhibisi dari ketiga ligan tersebut.

Docking dilakukan dengan perangkat lunak Autodock 4.2. Parameter algoritma yang digunakan adalah *Lamarckian Genetic Algorithm* [15]. Total konformasi terbaik yang ditampilkan oleh Autodock Tools adalah 10 interaksi ligan. *Docking* secara fleksibel

berbasis pada teori enzim *Induced Fit*, teori ini mengasumsikan bahwa substrat berperan dalam menentukan bentuk akhir dari enzim dan sebagian dari enzim tersebut bersifat fleksibel. Hal ini menjelaskan mengenai senyawa tertentu dapat mengikat enzim, tetapi tidak bereaksi karena enzim tersebut terdistorsi. Senyawa tersebut mungkin terlalu kecil untuk menginduksi enzim, sehingga enzim hanya dapat bereaksi dengan substrat yang tepat. Protein dan ligan tersebut diinteraksikan untuk menentukan senyawa bahan alam terbaik yang dapat menginhibisi protein Akt Kinase berdasarkan beberapa parameter seperti energi bebas Gibbs (ΔG), tetapan inhibisi, dan interaksi hidrogen. Interaksi kemudian dibandingkan dengan hasil *docking* antara protein Akt Kinase dan standar gemcitabin.

Gemcitabin merupakan analog dari pirimidina yang bekerja merusak susunan dari asam nukleat sehingga menghambat proses pembelahan sel. Penghambatan tersebut mendorong sel untuk mengaktifkan mekanisme apoptosis atau sel melakukan bunuh diri [16].

Namun, dalam dosis yang tinggi, obat ini dapat menyebabkan keracunan pada hati dan ginjal, anemia, dan trombositopenia [17].



Gambar 2. Mekanisme Kerja Inhibisi α -mangostin, β -mangostin, dan γ -mangostin terhadap Akt [18]

Hasil simulasi *docking* dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil *docking* yang baik dapat dilihat dengan membandingkan nilai energi bebas Gibbs (ΔG), tetapan inhibisi, dan interaksi ikatan hidrogen antara ligan dan protein. Ikatan pembentukan kompleks yang kuat ditandai dengan nilai ΔG yang rendah, tetapan inhibisi rendah, dan banyaknya jumlah interaksi ikatan hidrogen [18]. Kriteria $\Delta G \leq 0$ pada suhu dan tekanan konstan, memiliki arti bahwa reaksi kimia

tersebut bersifat spontan dengan penurunan energi bebas Gibbs. Energi bebas α -mangostin lebih besar dibandingkan dengan ligan lainnya. Jika dilihat berdasarkan parameter dari jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk, ligan γ -mangostin memiliki jumlah ikatan hidrogen yang sama dengan ligan standar gemitabin, sedangkan jumlah ikatan hidrogen ligan β -mangostin adalah yang paling kecil dari segi jumlahnya.

Tabel 1. Hasil Simulasi *Docking* Protein Akt Kinase

Protein	Ligan	Parameter		
		ΔG (kkal/mol)	K_{Inhibisi} (μM)	Σ Interaksi Hidrogen
AKT-Kinase	α -mangostin	-8,43	0,66	3
	β -mangostin	-7,79	1,93	2
	γ -mangostin	-7,96	1,45	6
	gemitabin	-5,73	62,71	6

Tabel 2 menunjukkan kontak residu asam amino antara protein Akt Kinase dan ligan. Ligan α -mangostin, β -mangostin, dan γ -mangostin mempunyai kontak yang hampir sama dengan residu protein, yaitu residu asam amino Glu 228, dan Ala 230. Selain banyaknya interaksi residu asam amino, Jarak interaksi ikatan yang dekat juga dapat mempengaruhi

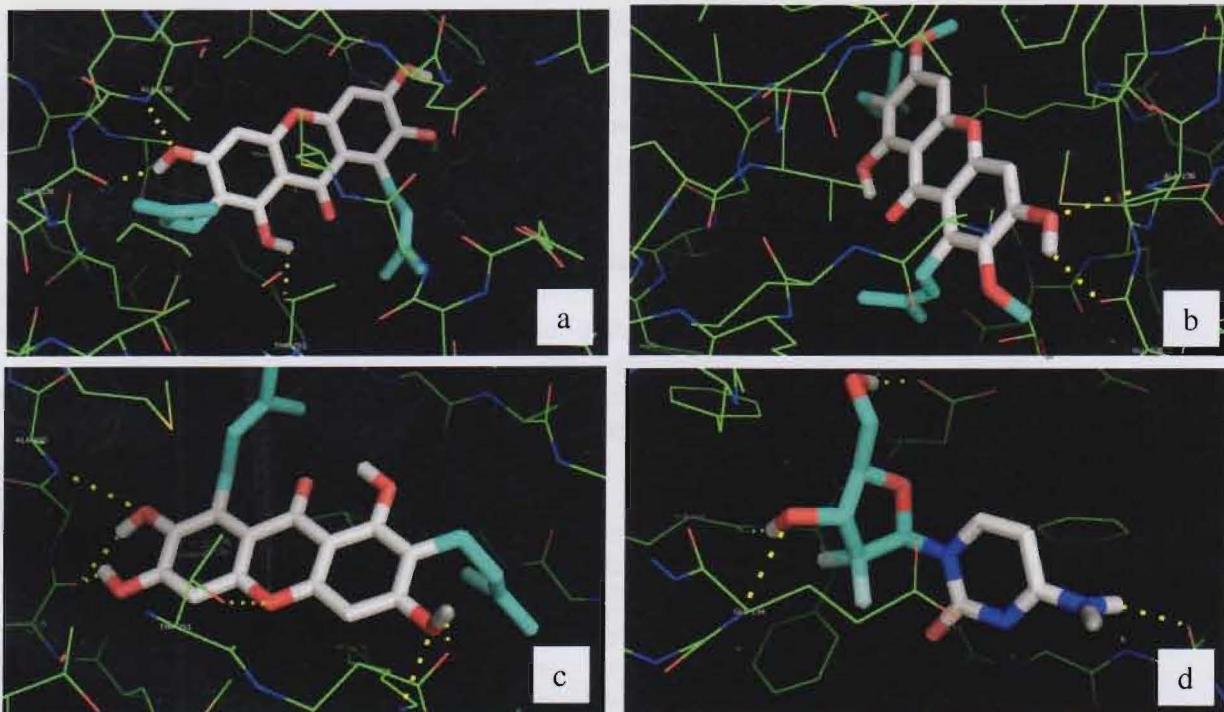
kekuatan kompleks protein dan ligan yang terbentuk. Jarak ikatan antara γ -mangostin dan gemitabin yang terbentuk dengan protein tampak tidak terlalu berbeda. Berdasarkan hal tersebut γ -mangostin diprediksikan dapat berpotensi untuk dapat menghambat protein Akt Kinase.

Tabel 2. Kontak Residu Asam Amino Protein Akt Kinase dan Ligan

Ligan	Residu Asam Amino	Jarak Interaksi (Å)
α -mangostin	Glu 228	2,0
	Ala 230	2,8
	Thr 291	2,2
β -mangostin	Glu 228	2,5
	Ala 230	2,9
γ -mangostin	Lys 179	2,8
	Glu 228	1,7
	Glu 228	2,2
	Ala 230	3,0
	Thr 291	2,6
	Asp 292	1,8
gemsitabin	Leu 156	2,7
	Lys 158	2,3
	Glu 234	2,9
	Tyr 437	2,2
	Asp 439	1,8
	Asp 439	3,0

Visualisasi interaksi antara protein dan ligan dapat dilihat dengan menggunakan Pymol. Interaksi antara ligan dan protein diharapkan untuk mengganggu stabilitas dan kinerja enzim. Interaksi ikatan yang terjadi didominasi oleh ikatan hidrogen. Ikatan

hidrogen merupakan ikatan yang terbentuk secara kovalen antara atom yang memiliki elektronegatif besar dengan atom hidrogen. Selain itu terdapat interaksi non-ikatan yang terbentuk, yaitu interaksi elektrostatis dan Van Der Waals.



Gambar 3. Visualisasi 3 Dimensi Interaksi Kontak Residu Ikatan antara Protein Akt Kinase-Ligan α -mangostin (a), β -mangostin (b), γ -mangostin (c), dan Gempitabin (d) dengan Program Pymol 1.7

SIMPULAN

Berdasarkan pada hasil analisis *docking*, energi bebas Gibbs (ΔG), tetapan inhibisi, interaksi ikatan hidrogen antara protein dan ligan. Ligan γ -mangostin memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan gemsitabin dengan nilai energi bebas Gibbs dan tetapan inhibisi secara berturut-turut adalah -7,96 kkal/mol dan 1,45 μ M. Oleh karena itu, γ -mangostin diprediksi dapat berpotensi sebagai inhibitor dari protein Akt Kinase.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Wexler, B. 2007. Mangosteen. Woodland Publishing. Utah-USA.
- [2]. Chang, H. F., Huang, W. T., Chen, H. J., Yang, L. L. 2010. Apoptotic effects of gamma-mangostin from the fruit hull of *Garcinia mangostana* on human malignant glioma cells. *Molecules*. 15:8953-8966.
- [3]. Johnson, J. J, Petiwala, S. M, Syed, D. N., Rasmussen, J. T., Adhami, V. M., Siddiqui, I. A., Kohl, A. M., Mukhtar, H. 2012. α -Mangostin, a xanthone from mangosteen fruit, promotes cell cycle arrest in prostate cancer and decreases xenograft tumor growth. *Carcinogenesis*. 33(2):413-419.
- [4]. Doi, H., Shibata, M. A., Shibata, E., Morimoto, J., Akao, Y., *et al.* 2009. Panaxanthone isolated from pericarp of *Garcinia mangostana* L. Suppresses tumor growth and metastasis of a mouse model of mamary cancer. *Anticancer Res*. 29:2485-2495.
- [5]. Shibata, M. A., Linuma, M., Morimoto, J. *et al.* 2011. α -Mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) reduces tumor growth and lymph node metastasis in an immunocompetent xenograft model of metastatic mammary cancer carrying a p53 mutation. *BMC Med*. 9:69.
- [6]. Zhao, G., Deng, S., Zhu, S., Wang, B., Li, X., Liu, Y., *et al.* Chronic pancreatitis and pancreatic cancer demonstrate active epithelial-mesenchymal transition profile, regulated by miR-217-SIRT1 pathway. *Cancer Lett*. 2014. 355:184-191.
- [7]. Pratheeshkumar, P., Sreekala, C., Budhraj, A., Ding, S., Son, Y., Wang, X., *et al.* Cancer prevention with promising natural products: mechanisms of action and molecular targets. *Anti-Cancer Agents in MedChem*. 2012. 12:1-26.
- [8]. Kuno, T., Tsukamoto, T., Hara, A., Tanaka, T.. Cancer chemoprevention trough the introduction of apoptosis by natural compound. *Journal of Biophysical Chemistry*. 2012. 2:156-173
- [9]. Yan, C., Siegel, D., Newsome, J., Chiloux, A., Moody, C. J., Ross, D. Antitumor indolequinones induced apoptosis in human pancreatic cancer cells via inhibition of thioredoxin reductase and activation of redox signaling. *Molecular Pharmacology*. 2012. 81(3):401-410.
- [10]. Westphal, S., Kalthoff, H. 2003. Apoptosis: targets in pancreatic cancer. *Mol Cancer*. 2:6.
- [11]. Roy, S. K., Srivastava, R. K., Shankar, S. 2010. Inhibition of PI3K/AKT and MAPK/ERK pathways causes activation of FOXO transcription factor, leading to cell cycle arrest and apoptosis in pancreatic cancer. *J Mol Signal*. 5:10.
- [12]. Rester, U. 2008. From virtuality to reality - virtual screening in lead discovery and lead optimization: a medicinal chemistry perspective. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*. 11: 559-568.
- [13]. Sousa, S. F, Fernandes, P. A., Ramos, M. J. 2006. Protein-ligand docking: current status and future challenges. *Proteins*. 65(1):15-26.
- [14]. Pratheeshkumar, P., Sreekala, C., Budhraj, A., Ding, S., Son, Y., Wang, X., *et al.* Cancer prevention with promising natural products: mechanisms of action and molecular targets. *Anti-Cancer Agents in MedChem*. 2012. 12:1-26.
- [15]. Morris, G. M, Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell DS, Olson AJ. AutoDock4 and

- AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem.* 2009b. 30(16):2785-2791.
- [16]. Cerqueira, NMFA, Fernandes, P. A., Ramos, M. J. Understanding ribonucleotide reductase inactivation by gemcitabine. *Chem Eur J.* 2007. 13:8507-8515.
- [17]. Moysan, E., Bastiat, G., Benoit, J. P. Gemcitabine versus modified gemcitabine: A review of several promising chemical modifications. *J Am Chem Soc.* 2013. 10:430-444.
- [18]. Shibata, M. A, Matoba, Y., Tosa, H., Inuma, M. 2013. Effects of Mangosteen Pericarp Extracts Against Mammary Cancer. *Altern Integ Med.* 2: 139.
- [19]. Tambunan, U.S.F., Alamudi, S. 2010. Designing cyclic peptide inhibitor of dengue virus NS3-NS2B protease by using molecular docking approach. *Bioinformation.* 5(6):250-254.