

## 1-dehydrogingerdione, Senyawa Volatil Jahe sebagai Agen Sedatif substitutif $\gamma$ -aminobutyrate (GABA); Kajian Biokomputasi

DEWI RATIH TIRTO SARI<sup>1\*</sup>, GABRIELLA CHANDRAKIRANA KRISNAMURTI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pusat Studi Smart Molecule of Natural Genetics Resources, Universitas Brawijaya  
Jl. Veteran Malang, Indonesia. 65145

\*Email: dratih303@gmail.com

<sup>2</sup>Biotechnology Program, School of Bioresources and Technology, King Mongkut's University of Technology Thonburi  
Bang Khun Thian Bangkok, Thailand. 10150  
Email: gabriella.chandrakirana@mail.kmutt.ac.th

### ABSTRACT

Gamma aminobutyrate (GABA) is a molecule that has a vital role in central nervous system. High concentration of GABA promotes neural cells abnormality and performed several diseases including mental disease. The current study, we focused analyzed and investigated the three volatile compounds in ginger as anti-convulsant through biocomputational study. *In silico* study was conducted in this study. three volatile compound structure were collected from PubChem database and aminobutyric aminotransferase as a targetted protein was collected from protein data bank (PDB). Three structure of ginger volatile compounds and GABA was interacted with targetted protein by Molegro virtual Docker 5. Interacted ligand-protein were visualized analyzed by Discovery Studio ver 21.1.1. 6-paradol, 6-gingerdione, and 1-dehydrogingerdione interacted with aminobutyrate aminotransferase in several residues with Phe217 demonstrated in all interaction. The binding energy of three ginger volatile compounds exhibited lower binding energy than GABA-aminobutyrate aminotransferase protein with H-bonds and hydrophobic interaction. In conclusion 1-dehydrogingerdione was a proper inhibitor for aminobutyrate aminotransferase with similar binding sites with GABA - aminobutyrate aminotransferase complex protein. further in-vitro and in vivo are required for further investigations.

Keywords: aminobutyrate aminotransferase; biocomputation; GABA; ginger; inhibitor

### INTISARI

Gamma aminobutyrate (GABA) merupakan molekul penting dalam sistem saraf pusat. Ekspresi GABA yang tinggi menyebabkan abnormalitas sel saraf dan mengakibatkan beberapa penyakit termasuk penyakit mental. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi tiga senyawa volatil yang terkandung di dalam jahe sebagai penenang melalui kajian biokomutasi. Pendekatan *in silico* digunakan dalam penelitian ini. Struktur senyawa volatil jahe didapatkan dari database PubChem dan struktur protein diperoleh dari database Protein Data Bank. Senyawa jahe, GABA diinteraksikan dengan protein target aminobutyrate aminotransferase dengan program Molegro virtual Docker 5 dan dianalisis menggunakan Discovery Studio ver 21.1.1. Senyawa 6-paradol, 6-gingerdione, dan 1-dehydrogingerdione berinteraksi dengan aminobutyrate aminotransferase pada beberapa sisi aktif, residu Phe217 teridentifikasi pada ketiga interaksi dan menunjukkan energi ikatan lebih rendah dari interaksi GABA dengan protein target. Jenis ikatan antara senyawa volatil jahe dan protein aminobutyrate aminotransferase yaitu ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Penelitian ini disimpulkan bahwa senyawa 1-dehydrogingerdione merupakan inhibitor aminobutyrate aminotransferase yang paling baik dan menunjukkan ikatan yang lebih kuat dari kompleks GABA-aminobutyrate aminotransferase. Kajian in vitro dan in vivo perlu dilakukan untuk analisis lebih lanjut.

Kata kunci: aminobutyrate aminotransferase; biokomputasi; GABA; inhibitor; jahe

### PENDAHULUAN

Gamma aminobutyrate (GABA) merupakan molekul yang berperan penting menghambat neurotransmitter dalam sistem saraf manusia, metabolisme GABA menjadi semialdehida suksinat untuk mengatur kadar neurotransmitter. Penghambatan pensinyalan

GABA dalam neuron berpengaruh terhadap beberapa abnormalitas sel saraf seperti epilepsi, autisme, skizofrenia, gejala panik, dan penyakit neuron lainnya (Jirholt *et al.*, 2011; Parviz *et al.*, 2015; Sahu *et al.*, 2018). Beberapa penelitian telah melaporkan beberapa senyawa sintesis untuk penghambatan pensinyalan

GABA dan penurunan ekspresi GABA. Beberapa senyawa sintesis tersebut antara lain 3aR,4S,7R,7aS)-3-Bromo-4,5,7,7a-tetrahydro-4, 7-methanoisoxazolo[4,5-c]pyridin-6(3aH)-one (+)-6 dan (3aS,4R,7S,7aS)-3-bromo-3a,4,7,7a-tetrahydro-4, 7-methanoisoxazolo[5,4-c]pyridin-5(6H)-one (+)-7, 3aS,4R,7S,7aR)-3-Bromo-4,5,7,7a-tetrahydro-4, 7-methanoisoxazolo[4,5-c]pyridin-6(3aH)-one (-)-6, (3aR,4S,7R,7aR)-3-bromo-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-methanoisoxazolo[5,4-c]pyridin-5(6H)-one (-)-7, 3aR,4S,6R,6aS)-3-Bromo-6-carboxy-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[d]isoxazol-4-aminium methanesulfonate (-)-3, (3aS,4R,6S,6aR)-3-Bromo-6-carboxy-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[d]isoxazol-4-aminium (+)-3, dan 3aR,4S,6R,6aR)-3-Bromo-4-carboxy-4,5,6,6a-tetrahydro-3aH-cyclopenta[d]isoxazol-6-aminium methanesulfonate (-)-4 dengan target penghambatan yaitu pada protein aminobutyrate aminotransferase (Jirholt *et al.*, 2011; Pinto *et al.*, 2016; Sahu *et al.*, 2018; Kennedy *et al.*, 2019;). Vigabatrin dan topiramate telah dilaporkan sebagai inhibitor aminobutyrate aminotransferase secara *in vitro* dan *in-vivo*. Selain itu, dua senyawa yakni 2-pyrrolidinon dan suksinamida telah dilaporkan sebagai biomarker penurunan kadar GABA dalam tubuh (Pinto *et al.*, 2016; Kennedy *et al.*, 2019). Senyawa alami dari kelompok flavonoid, rutin juga telah dilaporkan sebagai anti-konvulsan atau agen terapi untuk epilepsi (Velmurugan & Arunachalam, 2014). Sebanyak 62 senyawa turunan *1H-pyrazole-5-carboxylic acid* berperan sebagai antikonvulsan (Oluwaseye *et al.*, 2018). Anti-konvulsan atau agen penenang juga dapat diperoleh dari aromaterapi yang berasal dari bahan alam seperti minyak lavender, mawar, rosemary dan lainnya. Jahe telah dilaporkan mengandung sebanyak 143 senyawa volatil dan non-volatil (Yeh *et al.*, 2014; Mahboubi, 2019; Mao *et al.*, 2019; Kiyama, 2020). Senyawa non-volatil jahe berfungsi sebagai antiinflamasi dengan menghambat aktivitas cyclooxygenase-1/2 (COX1/2) baik secara *in vitro*, *in-vivo* maupun

*in-silico* (Bare *et al.*, 2019a; Bare *et al.*, 2019b; S *et al.*, 2020).

Aktivitas senyawa jahe lainnya yaitu sebagai antivirus dengan menghambat infeksi SARS-CoV-2, antiobesitas dengan stimulasi aktivitas PPARgamma, antiobesitas, dan anti-diabetes (Bare *et al.*, 2019a; Bare *et al.*, 2019b; S *et al.*, 2020). Senyawa jahe juga dilaporkan memiliki efek anti-parasit demam berdarah dengan menghambat replikasi genom virus DENV penyebab demam berdarah (Prasad & Tyagi, 2015; Zhang *et al.*, 2021). Dalam penelitian ini digunakan tiga senyawa volatil Jahe sebagai anti-konvulsan atau penenang. Tujuan penelitian ini yaitu mengetahui mekanisme dan menganalisis tiga senyawa volatil jahe sebagai bahan sedatif alami. Harapan ke depan penelitian ini dapat dimanfaatkan untuk tujuan mengurangi insomnia, anti-depresan, dan mengontrol penyakit mental lainnya. Selain itu, dapat digunakan sebagai agen rehabilitasi penggunaan narkotika dan zat aditif lainnya.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan biokomputasi yang menggabungkan antara biologi dan aplikasi komputasi. Penelitian dilaksanakan pada bulan Agustus hingga Oktober 2021. Prosedur penelitian meliputi pengambilan data sekunder struktur protein dan senyawa volatil jahe, simulasi *docking* dan analisis data.

### 1. Pengambilan struktur protein

Protein aminobutyrate aminotransferase yang diisolasi dari manusia diambil struktur tiga dimensinya pada pangkalan data UNIPROT (<https://www.uniprot.org/>). Nomor identitas protein tersebut yaitu P80404. Protein diunduh dengan format pdb dan diprediksi sisi aktif menggunakan perangkat lunak Molegro virtual docker 5 dengan parameter prediksi sisi aktif berdasarkan gaya Van der Waals dengan jumlah maksimum lima sisi.

### 2. Pengambilan struktur tiga dimensi senyawa volatil yang terkandung dalam jahe

Senyawa volatil yang terkandung di dalam jahe, diantaranya 6-gingerdione (CID 162952), 6-paradol (CID 94378), dan 1-

dehydrogingerdione (CID 9796015) diunduh dari pangkalan data *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) yang terintegrasi pada pangkalan data *National center for Biotechnology Information* (NCBI). Struktur tiga dimensi senyawa diunduh dalam format sdf dan dibuka dengan perangkat lunak Molegro virtual Docker versi 5 untuk analisis *docking*. Molekul gamma aminobutirat (GABA) digunakan sebagai kontrol, yang diunduh pada pangkalan data *PubChem* dengan nomor akses CID 119.

### 3. Simulasi *docking* senyawa volatil jahe dengan protein target

Simulasi kompleks senyawa volatil dengan protein aminobutyrate aminotransferase dilakukan dengan Molegro virtual Docker 5 dengan sisi aktif X -4,69; Y -6,50; dan Z -12,47. Moldock Grid 0,30A, RMSD <2, jumlah ulangan 10, jumlah model kompleks senyawa – protein 5. Energi ikatan antara senyawa volatil jahe dengan protein didapatkan rata-rata dari 10 ulangan hasil penjumlahan skor MolDock, Nilai MolDock Grid dan Nilai Rerank (Bitencourt-Ferreira & de Azevedo, 2019).

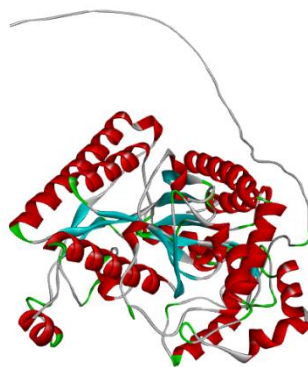
### 4. Analisis Data

Kompleks hasil *docking* senyawa dilakukan penggabungan dengan protein

menggunakan program PyMol 8.0 (<https://pymol.org/2/>) dan struktur dua dimensi dan tiga dimensi kompleks dianalisis menggunakan Discovery Studio 21.1.1 (Sari *et al.*, 2019; Sari & Bare, 2021; Sari *et al.*, 2021).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Protein aminobutyrate aminotransferase (P80404) merupakan protein yang mengkatalisis reaksi metabolisme gamma-aminobutyrate dan L-beta-aminoisobutyrate menjadi semialdehid suksinat dan semialdehid methylmalonat. Selain itu protein aminobutyrate aminotransferase juga mengkatalisis delta-aminovalerate dan beta-alanin. Protein aminobutyrate aminotransferase terdiri dari 500 residu asam amino dengan berat molekul 56,439 kDa. Residu aktif pengikatan logam terhadap protein aminobutyrate aminotransferase yaitu residu nomor 163 dan 166 yang mengikat besi-sulfur, daerah pengikatan substrat yaitu pada residu asam amino 220 dan daerah sisi aktif pyridoxal fosfat sebagai kofaktor pada residu asam amino 381. Protein aminobutyrate aminotransferase terdiri dari beberapa alpha helix, beta sheet dan *loop*, termasuk protein membran mitokondria (Jirholt *et al.*, 2011; Parviz *et al.*, 2015).



Gambar 1. Struktur tiga dimensi protein aminobutyrate aminotransferase

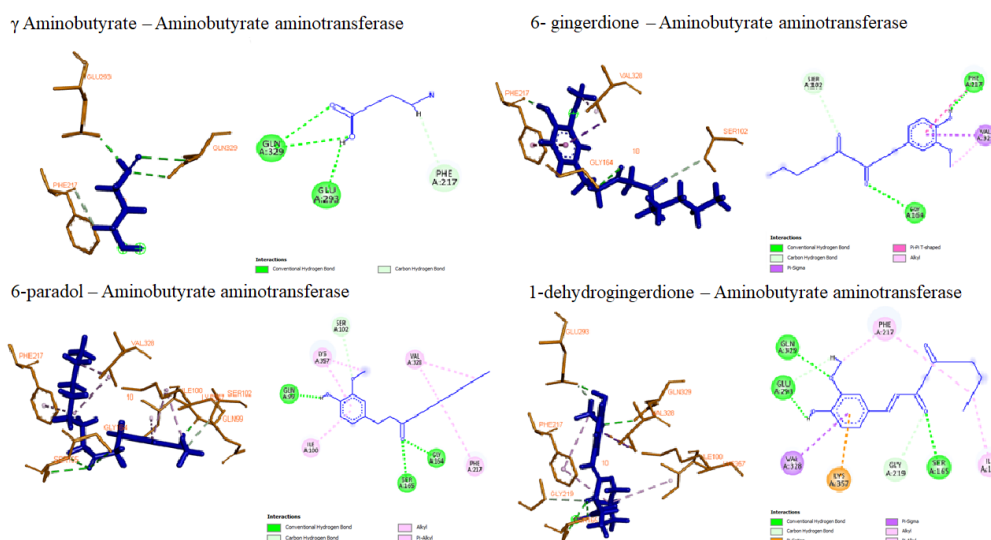
$\gamma$  Aminobutyrate berikatan dengan Aminobutyrate aminotransferase pada residu A:GLN329, GLU293, dan PHE217 dengan ikatan hidrogen dan energi ikatan -124,5 kJ/mol. Sisi aktif 6-paradol yaitu A:GLY164, A:SER165, A:GLN99, A:SER102, A:VAL328, A:VAL328, A:LYS357, A:PHE217,

A:ILE100, dan A:LYS357. Jumlah ikatan hidrogen 6-paradol yaitu 5 dan interaksi hidrofobik yaitu 6 dengan energi total ikatan kompleks -233,4 kJ/mol lebih rendah dari kompleks  $\gamma$  Aminobutyrate–Aminobutyrate aminotransferase (Gambar 2; Tabel 1). Senyawa 6- gingerdione berikatan dengan

protein Aminobutyrate aminotransferase menghasilkan energi sebesar -135,8 kJ/mol dengan sisi aktif diantaranya A:GLY164, A:PHE217, A:SER102, A:VAL328, dan A:VAL328. Interaksi yang ditunjukkan oleh senyawa 6- gingerdione yaitu 3 hidrogen dan 3 hidrofobik. Senyawa turunan gingerdione, 1-dehydrogingerdione, membentuk kompleks dengan protein Aminobutyrate aminotransferase dengan energi ikatan -241,9 kJ/mol dengan residu sisi aktif yang diikat yaitu A:SER165, A:SER165, A:GLN329, A:GLU293, A:GLY219, A:GLU293, A:LYS357, A:VAL328, A:ILE100, dan A:PHE217. Menariknya, senyawa 1-dehydrogingerdione menunjukkan sisi aktif protein Aminobutyrate aminotransferase yang sama dengan pengikatan GABA. Dua senyawa lainnya juga menunjukkan sisi aktif residu Phe217 yang teridentifikasi juga pada kompleks GABA-Aminobutyrate aminotransferase. Residu Phe217 Aminobutyrate aminotransferase mengikat atom oksigen dengan jarak 3,02 Å, sedangkan 6-paradol mengikat Phe217 dengan jarak 5,26 Å dan 6-gingerdion mengikat Phe217 dengan jarak 5,06 Å lebih jauh dari GABA (Gambar 2; Tabel 1). Ketiga senyawa volatil jahe menunjukkan daerah ikatan disisi yang bukan merupakan pengikatan substrat, katalitik, dan pengikatan kofaktor. Namun demikian,

senyawa 1-dehydrogingerdione teridentifikasi menunjukkan sisi aktif residu yang sama dengan GABA, mengindikasikan senyawa tersebut berpotensi yang sama dengan GABA dalam pensinyalan GABA pada neural. Beberapa senyawa dan bahan inhibitor sintesis GABA telah dilaporkan.

Vigabaritin menghambat GABA dengan mengikat aminobutyrate aminotransferase pada sisi aktif Thr353, Arg192, Ser137, Asp298, dan Lys329. Carbamazepine memiliki sisi aktif pada residu His44A, Tyr69A dan Gly438A. Phenytoin juga dilaporkan menghambat aminobutyrate aminotransferase pada Gly440A, Glu270A dan His206A. 5,6-Dihydropyrimidine-1(2H)-carbothioamides menunjukkan inhibitor protein yang paling baik dengan berikatan pada Lys203A, Tyr69A, Glu419A dan Gly438A (Pinto *et al.*, 2016; Sahu *et al.*, 2018; Kennedy *et al.*, 2019). Pada penelitian ini didapatkan jenis ikatan yang mendominasi yaitu ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik. Energi ikatan pada ketiga kompleks senyawa jahe dengan aminobutyrate aminotransferase menunjukkan nilai yang lebih rendah dari kontrol GABA. Semakin rendah nilai energi ikatan maka semakin kuat interaksi ikatan antara senyawa dengan protein (Bare *et al.*, 2019a; Bare *et al.*, 2019; Bare *et al.*, 2020; Sari *et al.*, 2020).



Gambar 2. Struktur tiga dan dua dimensi kompleks GABA, dan tiga senyawa volatil jahe terhadap protein aminobutyrate aminotransferase, biru menunjukkan senyawa volatil jahe, oranye menunjukkan protein aminobutyrate aminotransferase

Tabel 1. Interaksi antara senyawa volatil jahe, GABA terhadap protein aminobutyrate aminotransferase

Kompleks	Energi Ikatan (kJ/mol)	Interaksi	Jarak (Å)	Jenis Ikatan	Kategori Ikatan
γ Aminobutyrate – Aminobutyrate aminotransferase	-124,5	A:GLN329:N - :10:O2	3,03	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:GLN329:NE2 - :10:O1	3,38	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H9 - A:GLU293:OE1	2,13	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H6 - A:PHE217:O	3,02	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		A:GLY164:N - :10:O1	3,18	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:SER165:N - :10:O1	2,65	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:SER165:OG - :10:O1	2,87	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H23 - A:GLN99:O	1,74	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:SER102:CB - :10:O2	2,97	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		6-paradol – Aminobutyrate aminotransferase	-233,4	A:VAL328 - :10:10:C6 - A:VAL328	4,12
:10:C17 - A:LYS357	3,60			Hydrophobic	Alkyl
A:LYS357	4,57			Hydrophobic	Alkyl
A:PHE217 - :10:10 - A:ILE100	5,26			Hydrophobic	Pi-Alkyl
:10 - A:ILE100	5,06			Hydrophobic	Pi-Alkyl
:10 - A:LYS357	4,17			Hydrophobic	Pi-Alkyl
A:GLY164:N - :10:O2	3,15			Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
:10:H21 - A:PHE217:O	1,79			Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
A:SER102:CB - :10:O1	3,56			Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
6- gingerdione – Aminobutyrate aminotransferase	-135,8			A:VAL328:CG1 - :10:10	3,50
		A:PHE217 - :10:10:C17 - A:VAL328	5,06	Hydrophobic	Pi-Pi T-shaped
		:10:C17 - A:VAL328	3,94	Hydrophobic	Alkyl
		A:SER165:N - :10:O2	2,64	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:SER165:OG - :10:O2	2,65	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:GLN329:NE2 - :10:O3	2,59	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		:10:H19 - A:GLU293:OE1	1,52	Hydrogen Bond	Conventional Hydrogen Bond
		A:GLY219:CA - :10:O2	3,42	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		:10:H20 - A:GLU293:OE1	2,08	Hydrogen Bond	Carbon Hydrogen Bond
		1-dehydrogingerdione – Aminobutyrate aminotransferase	-241,9	A:GLU293:OE1	2,08

Kompleks	Energi Ikatan (kJ/mol)	Interaksi	Jarak (Å)	Jenis Ikatan	Kategori Ikatan
		A:LYS357:NZ - :10	3,79	Electrostatic	Pi-Cation
		A:VAL328:CG1 - :10	3,97	Hydrophobic	Pi-Sigma
		:10:C4 - A:ILE100	5,23	Hydrophobic	Alkyl
		A:PHE217 - :10:C4	4,95	Hydrophobic	Pi-Alkyl
		A:PHE217 - :10:C17	4,88	Hydrophobic	Pi-Alkyl

## KESIMPULAN

Senyawa 6-paradol, 6- gingerdione, dan 1-dehydrogingerdione mampu berinteraksi dengan protein aminobutyrate aminotransferase yang ditunjukkan dengan residu sisi aktif yang diikat. Senyawa 1-dehydrogingerdione menghambat aminobutyrate aminotransferase pada daerah interaksi GABA, mengindikasikan senyawa 1-dehydrogingerdione memiliki peran yang sama seperti GABA dan dapat digunakan sebagai pengganti GABA. Penelitian lanjutan seperti in vitro dan in vivo diperlukan untuk konfirmasi penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bare, Yohanes, Helvina, M., Elizabeth, A., & Sari, D. R. T. 2019. Potensi asam kafeat pada kopi sebagai simultan gen peroxixme proliferasi-activated receptor gamma (Ppar- $\gamma$ ): Studi in Silico. *Saintek Lahan Kering* 2. vol. 2(2): 52–53.
- Bare, Yohanes, Maulidi, A., Sari, D. R. T., & Tiring, S. S. N. D. 2019a. Studi in Silico prediksi potensi 6-Gingerol sebagai inhibitor c-Jun N-terminal kinases (JNK). *Jurnal Jejaring Matematika dan Sains*. vol. 1(2): 59–63. <https://doi.org/10.36873/jjms.v1i2.211>.
- Bare, Yohanes, S. M., Putra, S. H. J., L, M. R. W. G., & Sari, D. R. T. 2020. In-silico approach for the prediction of chlorogenic acid as PPAR- $\gamma$  Activator. *Biota*. vol. 13(1): 68-11. <https://doi.org/10.20414/jb.v13i1.197>.
- Bare, Yohanes, Sari, D. R. T., Rachmad, Y. T., Krisnamurti, G. C., & Elizabeth, A. 2019b. In Silico insight the prediction of chlorogenic acid in coffee through cyclooxygenase-2 (COX2) interaction. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi*. vol. 7(2): 100–105. <https://doi.org/10.24252/bio.v7i2.9847>.
- Bitencourt-Ferreira, G., & de Azevedo, W. F. J. 2019. Molegro Virtual Docker for Docking. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*. vol. 2053: 149–167. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9752-7_10).
- Jirholt, J., Åsling, B., Hammond, P., Davidson, G., Knutsson, M., Walentinsson, A., ... Lagerström-Fermer, M. 2011. 4-aminobutyrate aminotransferase (ABAT): Genetic and pharmacological evidence for an involvement in Gastro esophageal reflux disease. *PLoS ONE*. vol. 6(4): 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019095>.
- Kennedy, A. D., Pappan, K. L., Donti, T., Delgado, M. R., Shinawi, M., Pearson, T. S., ... Elsea, S. H. 2019. 2-Pyrrolidinone and succinimide as clinical screening biomarkers for gaba-transaminase deficiency: Anti-seizure medications impact accurate diagnosis. *Frontiers in Neuroscience*. vol. 13(May): 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00394>.
- Kiyama, R. 2020. Nutritional implications of ginger: chemistry, biological activities and signaling pathways. *Journal of Nutritional Biochemistry*. vol. 86: 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108486>.
- Mahboubi, M. 2019. Zingiber officinale Rosc. essential oil, a review on its composition and bioactivity. *Clinical Phytoscience*. vol. 5(1): 1–12. <https://doi.org/10.1186/s40816-018-0097-4>.
- Mao, Q. Q., Xu, X. Y., Cao, S. Y., Gan, R. Y., Corke, H., Beta, T., & Li, H. Bin. 2019. Bioactive compounds and bioactivities of ginger (*Zingiber officinale* roscoe). *Foods*. vol. 8(6): 1–21. <https://doi.org/10.3390/foods8060185>.
- Oluwaseye, A., Uzairu, A., Shallangwa, G. A., & Abechi, S. E. 2018. QSAR modeling of some anticonvulsant molecules as  $\gamma$ -aminobutyrate-aminotransferase inhibitors. *Moroccan Journal of Chemistry*. vol. 6(4): 767–780. <https://doi.org/10.48317/IMIST.PRSM/morjchem-v6i4.11406>.
- Parviz, M., Vogel, K., Gibson, K., & Pearl, P. 2015. Disorders of GABA metabolism: SSADH and GABA-transaminase deficiencies. *Journal of Pediatric Epilepsy*. vol. 03(04): 217–227. <https://doi.org/10.3233/pep-14097>.
- Pinto, A., Tamborini, L., Pennacchiotti, E., Coluccia, A., Silvestri, R., Cullia, G., ... De Biase, D. 2016. Bicyclic  $\gamma$ -amino acids as inhibitors of  $\gamma$ -

- aminobutyrate aminotransferase. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. vol. 31(2): 295–301. <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1021251>.
- Prasad, S., & Tyagi, A. K. 2015. Ginger and its constituents: Role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology Research and Practice*. vol. 2015: 1-11. <https://doi.org/10.1155/2015/142979>.
- S, M., Bare, Y., Helvina, M., Pili, A. P., & Krisnamurti, G. C. 2020. In silico Study: Potential activity of 10-shogaol in *Zingiber officinale* through ACE gene. *Spizaetus: Jurnal Biologi Dan Pendidikan Biologi*. vol. October: 12–18.
- Sahu, M., Siddiqui, N., Sharma, V., & Wakode, S. 2018. 5,6-Dihydropyrimidine-1(2H)-carbothioamides: Synthesis, in vitro GABA-AT screening, anticonvulsant activity and molecular modelling study. *Bioorganic Chemistry*. vol. 77(January): 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.031>.
- Sari, Dewi Ratih Tirto, & Bare, Y. 2021. Kajian in silico aktivitas antioksidan senyawa bioaktif dalam minyak serai (*Cymbopogon citratus*). *Al-Kimia*. vol. 9(1): 61–69.
- Sari, Dewi Ratih Tirto, Cairns, J. R. K., Safitri, A., & Fatchiyah, F. 2019. Virtual prediction of the delphinidin-3-o-glucoside and peonidin-3-o-glucoside as anti-inflammatory of TNF- $\alpha$  signaling. *Acta Informatica Medica*. vol. 27(3): 152–157. <https://doi.org/10.5455/aim.2019.27.152-157>.
- Sari, Dewi Ratih Tirto, Safitri, A., Cairns, J. R. K., & Fatchiyah, F. 2020. Anti-apoptotic activity of anthocyanins has potential to inhibit caspase-3 signaling. *Journal of Tropical Life Science*. vol. 10(1): 15–25. <https://doi.org/10.11594/jtls.10.01.03>.
- Sari, Dewi Ratih Tirto, Ustiatik, R., Witoyo, J. E., Krisnamurti, G. C., & Bare, Y. 2021. Kajian bioinformatika penghambatan alosterik asemanan dan glukomanan terhadap C-JUN NH2 terminal kinase (JNK). *Spizaetus: Jurnal Biologi Dan Pendidikan Biologi*. vol. 2(2): 28–36.
- Velmurugan, V., & Arunachalam, G. 2014. Comparative molecular docking study of rutin against GABA a type receptor and 4-aminobutyrate-aminotransferase for anti-convulsant activity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. vol. 6(4): 974–978.
- Yeh, H. yu, Chuang, C. hung, Chen, H. chun, Wan, C. jen, Chen, T. liang, & Lin, L. yun. 2014. Bioactive components analysis of two various gingers (*Zingiber officinale* Roscoe) and antioxidant effect of ginger extracts. *LWT - Food Science and Technology*. vol. 55(1): 329–334. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2013.08.003>.
- Zhang, M., Zhao, R., Wang, D., Wang, L., Zhang, Q., Wei, S., ... Wu, C. 2021. Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and its bioactive components are potential resources for health beneficial agents. *Phytotherapy Research*. vol. 35(2): 711–742. <https://doi.org/10.1002/ptr.6858>.