

Penapisan Virtual untuk Identifikasi Senyawa Aktif dari Daun Kratom (*Mitragyna speciosa*) sebagai Analgesik

Virtual Screening to Identification The Active Compounds from Kratom (*Mitragyna speciosa*) as Analgetics

Ihsanul Arief*, Inderiyani

Akademi Farmasi Yarsi Pontianak

Jalan Panglima A'im, Pontianak Timur, Kalimantan Barat, Indonesia

*Email: ihsanularief@akfaryarsiptk.ac.id

Received: 22 September 2022; Accepted: 23 Desember 2023; Published: 30 Desember 2023

Abstrak

Kratom (*Mytragyna speciosa*) merupakan salah satu tanaman endemik di asia tenggara pada umumnya dan kalimantan pada khususnya yang terbukti memiliki aktivitas sebagai analgesik, sedatif (antidepressan) dan, antiobesitas, antikanker payudara, antinociseptif, induksi CYP450, antiinflamasi, opiat, antimikroba, dan antioksidan. Akan tetapi, belum ada laporan yang menyatakan senyawa aktif dari daun kratom yang memiliki aktivitas-aktivitas tersebut. Oleh karena itu, penelitian ini akan mengidentifikasi senyawa aktif yang terkandung dalam daun kratom dengan proses penapisan virtual yang bertanggung jawab pada aktivitas analgetik beserta prediksi sifat adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET). Proses penapisan virtual dilakukan berdasarkan penambatan molekul, sementara prediksi sifat ADMET dilakukan dengan bantuan web-server. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa (-)-epicatechin paling bertanggung jawab terhadap aktivitas analgesik dari daun kratom. Profil ADMET dari senyawa ini memprediksi bahwa senyawa ini memiliki bioavailabilitas yang baik dan bersifat tidak toksik.

Kata Kunci: Kratom, *Mytragyna speciosa*, analgesik, penapisan virtual, ADMET

Abstract

Kratom (Mytragyna speciosa) is one of the endemic plants in Southeast Asia in general and Kalimantan in particular which is proven to have activities as an analgesic, sedative (antidepressant), and, antiobesity, breast anticancer, antinociceptive, CYP450 induction, anti-inflammatory, opiate, antimicrobial, and antioxidant. However, no report states the active compounds from kratom leaves that have these activities. Therefore, this study will identify the active compounds contained in kratom leaves with a virtual screening process responsible for analgesic activity along with the prediction of adsorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) properties. The virtual screening process was performed based on molecular tethering, while the prediction of ADMET properties was done with the help of a web server. The results obtained showed that the compound (-)-epicatechin was most responsible for the analgesic activity of kratom leaves. The ADMET profile of this compound predicts that it has good bioavailability and is non-toxic.

Keywords: Kratom, *Mytragyna speciosa*, analgetics, virtual screening, ADMET

PENDAHULUAN

Kratom (*Mytragyna speciosa*) merupakan salah satu tanaman yang diketahui memiliki khasiat bagi kesehatan. Senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam daun kratom adalah ajmalicine, corynantheidine, isomitraphylline, mitraphylline, paynantheine, isocorynantheidine, 7-

hydroxymitragynine, mitragynine, epicatechin, daucosterol, quinovic acid 3-O- β -D-quinovopyranoside, quinovic acid 3-O- β -D-glucopyranoside, 1-O-feruloyl- β -D-glucopyranoside, benzyl- β -D-glucopyranoside, 3-oxo- α -ionyl-O- β -D-glucopyranoside, roseoside, vogeloside, dan epivogeloside (León et al., 2009). Penelitian

sebelumnya telah mengungkap sejumlah potensi ekstrak daun kratom di antaranya sebagai analgesik, sedatif (antidepressan) dan, antiobesitas, antikanker payudara, antinosisseptif, induksi CYP450, antiinflamasi, opiat, antimikroba, antioksidan (Firmansyah et al., 2020). Akan tetapi, belum ditemukan hasil kajian mengenai senyawa spesifik yang paling bertanggung jawab terhadap khasiat daun kratom tersebut. Metode penambatan molekul yang mengkaji interaksi antara suatu senyawa dengan protein target umum digunakan untuk mengidentifikasi senyawa aktif yang berperan dalam penghambatan atau pengobatan suatu penyakit (Kontoyianni, 2017; Santoso, 2015; Kurniawan et al., 2022; Hadi et al., 2021).

Secara farmakologi molekuler, aktivitas analgesik suatu senyawa diduga berkaitan dengan kemampuan senyawa tersebut dalam menghambat kerja protein siklooksigenase-2 (COX-2) dan kinase p38 (p38). Struktur protein tersebut tersedia di basis data dengan kode 5IKQ (Orlando and Malkowski, 2016) dan 3FMK (Goldstein et al., 2011).

Selain kajian interaksi dengan protein target, sifat penting lain dari suatu ligan adalah sifat adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, toksisitas (ADMET). Hal ini karena ligan tersebut diproyeksikan sebagai calon obat yang akan masuk ke tubuh manusia, sehingga harus memenuhi beberapa kriteria. Kriteria yang paling umum digunakan adalah Lipinski's rule of five (Lipinski et al., 2012).

Oleh karena itu, pada penelitian ini dikaji secara komputasi terkait senyawa di daun

kratom yang bertanggung jawab terhadap aktivitas analgetik daun kratom dan dilanjutkan dengan prediksi sifat ADMET dari senyawa terpilih.

METODE PENELITIAN

Penyiapan Struktur Protein Target dan Ligan

Dua protein target digunakan dalam penelitian ini, yaitu COX-2 (PDB ID: 5IKQ) dan p38 (PDB ID: 3FMK) yang strukturnya diunduh dari basis data RCSB (<https://www.rcsb.org>). Sementara struktur ligan yang merupakan senyawa aktif dari daun kratom sebagaimana dilaporkan oleh Leon et al. (2009) diunduh dari basis data Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Masing-masing protein dipisahkan dari ligan bawaan dan entitas non-standar dengan fitur DockPrep di perangkat lunak Chimera 1.16 dan disimpan dalam format pdb (Pettersen et al., 2004). Ligan bawaan dan ligan kajian juga disiapkan dengan fitur DockPrep dan kemudian disimpan dalam format mol2.

Penapisan Virtual

Penapisan virtual dilakukan dengan Autodock Vina 1.1.2 (Trott and Olson, 2009) yang diimplementasikan dalam PyRx 0.8 (Dallakyan and Olson, 2015). Nilai *exhaustiveness* yang digunakan adalah sebesar 20, sementara pusat dan ukuran *grid box* untuk masing-masing protein dijelaskan pada **Tabel 1**. *Grid box* diatur sesuai dengan posisi ligan bawaan. Proses validasi dilakukan melalui nilai RMSD antara ligan bawaan di database dan hasil *redocking*. Protokol docking dinyatakan valid jika nilai RMSD bernilai kurang dari 2 Å (Marcou and Rognan, 2007). Hasil penapisan virtual dikaji dengan membandingkan interaksi antara ligan bawaan masing-masing protein, terutama interaksi ikatan hidrogen dengan asam amino utama (Xiang et al., 2012). Analisis interaksi secara dua dan tiga dimensi dilakukan dengan Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298 (BIOVIA, 2021).

Tabel 1. Pusat dan ukuran grid box dalam proses penapisan virtual

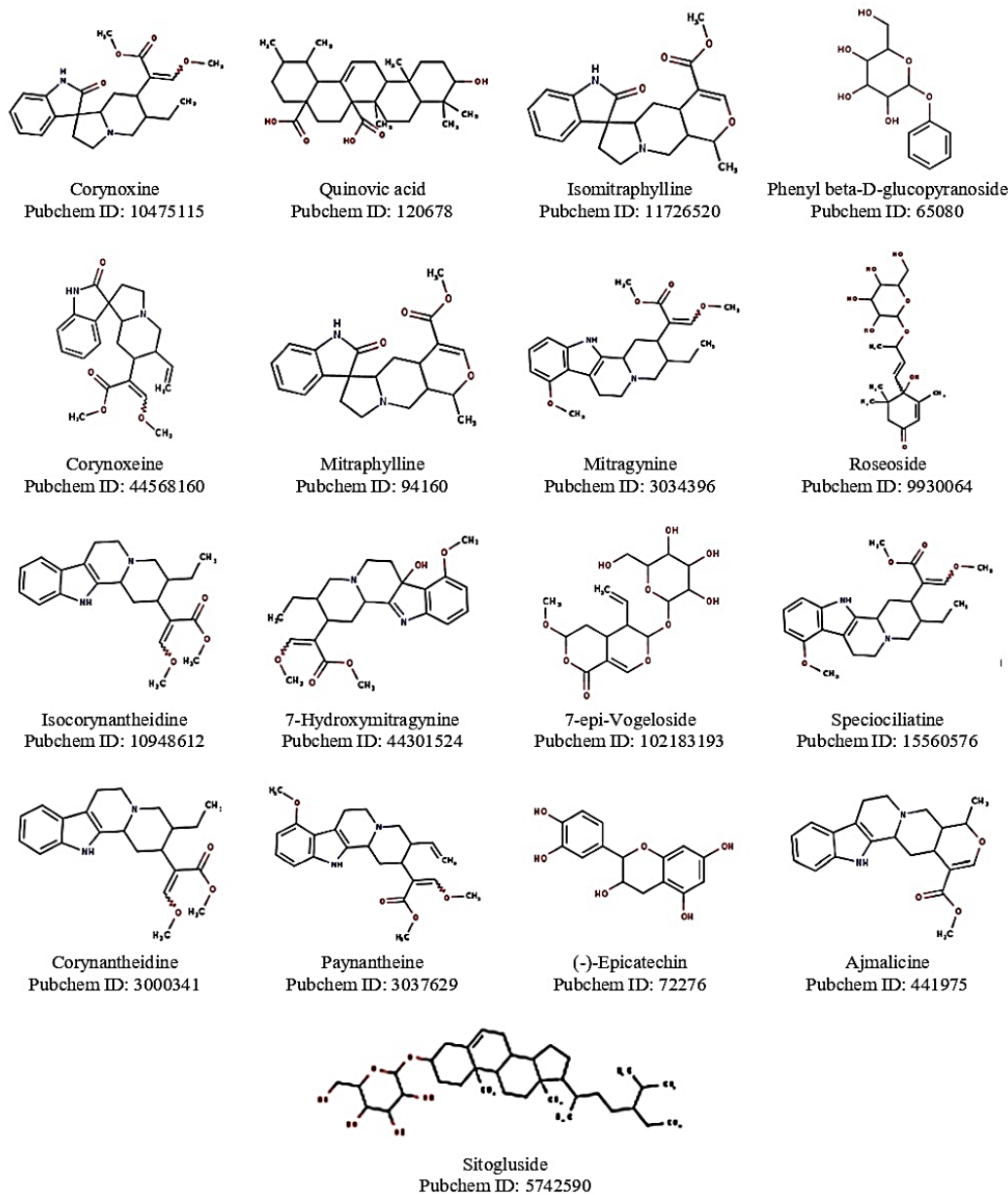
Protein	Pusat grid box	Ukuran grid box
COX-2 (PDB ID: 5IKQ)	x = 22,6291	x = 20,0261
	y = 51,5244	y = 20,0683
	z = 17,8529	z = 20,0636
p38 (PDB ID: 3FMK)	x = 20,8360	x = 20,0261
	y = 10,8290	y = 20,0683
	z = 31,1137	z = 20,0636

Kajian ADMET

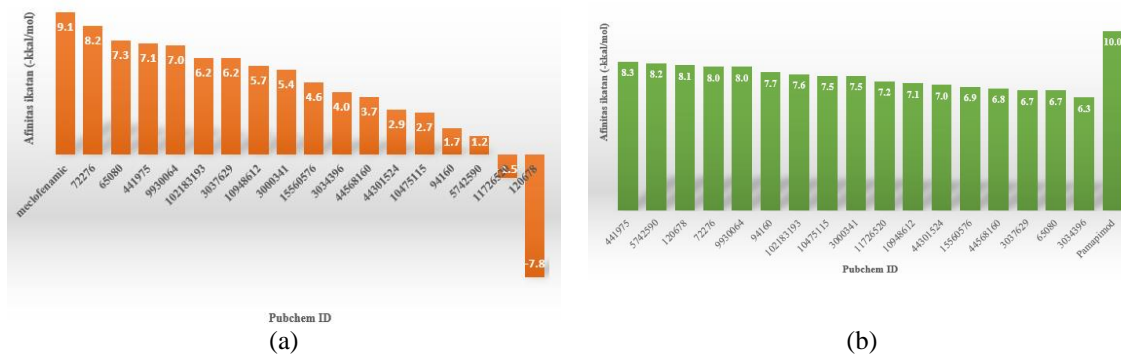
Senyawa yang memiliki afinitas ikatan paling kuat dan menunjukkan interaksi paling sesuai dengan ligan bawaan, kemudian dikaji profil ADME serta toksisitasnya secara komputasi. Prediksi profil ADME dilakukan di situs SwissADME (Daina *et al.*, 2017), dan profil toksisitas diprediksi di sistus ProTox-II (Banerjee *et al.*, 2018).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Struktur dan Pubchem ID dari 17 senyawa yang dikaji dalam penelitian ini ditunjukkan pada Gambar 1. Adapun ligan bawaan untuk protein COX-2 adalah asam meklofenamat (Orlando and Malkowski, 2016), sementara untuk protein p38 adalah pamapimod (Goldstein *et al.*, 2011). Nilai RMSD untuk masing masing ligan bawaan



Gambar 1. Struktur dan Pubchem ID senyawa dari daun kratom yang dikaji pada penelitian ini sesuai yang dilaporkan oleh Leon *et al.* (2009)

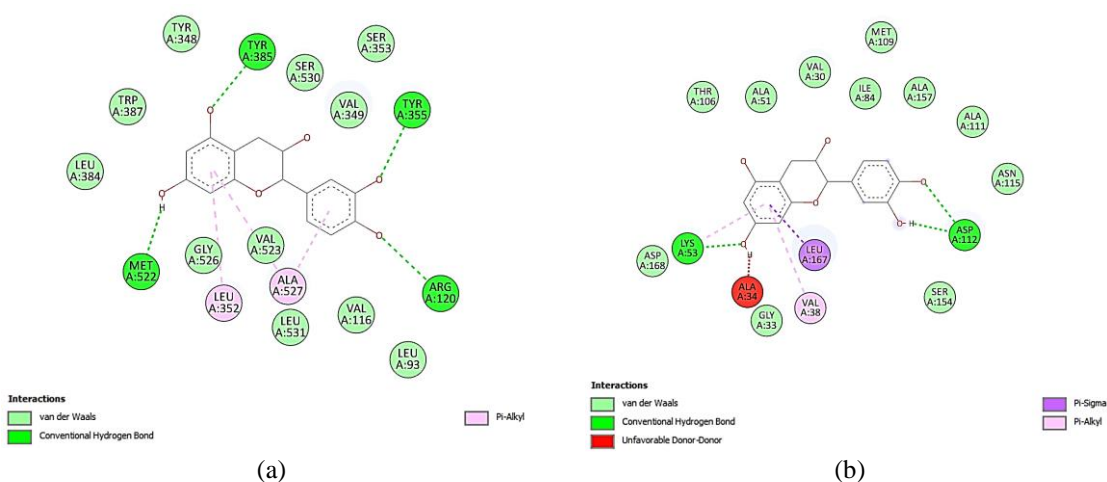


Gambar 4. Afinitas ikatan ligan hasil penapisan virtual terhadap (a) protein COX-2 dan (b) protein p38

Chagas Pereira de Andrade and Mendes, 2020; Tariq *et al.*, 2018; Asiedu *et al.*, 2021).

Penapisan virtual menunjukkan bahwa terdapat beberapa ligan di daun kratom yang mampu berinteraksi relatif kuat dengan kedua protein target. Namun, oleh karena selain aspek afinitas ikatan, terdapat aspek kesesuaian interaksi dengan residu asam amino utama yang harus diperhatikan (Motiejunas and Wade, 2007), maka dipilih ligan yang paling bersesuaian interaksinya dengan ligan bawaan. Nilai afinitas ikatan (dalam -kcal/mol) setiap ligan hasil penapisan virtual ditampilkan pada **Gambar 4**. Setelah

dikaji, pada protein COX-2, ligan (-)-epicatechin yang memiliki afinitas ikatan paling kuat juga menunjukkan interaksi yang mirip dengan meclofenamic acid yaitu ikatan hidrogen pada TYR385. Secara lengkap, (-)-epicatechin menunjukkan interaksi ikatan hidrogen dengan residu asam amino ARG120, TYR355, TYR385, dan MET522. Sementara pada protein p38, ligan ajmalicine (struktur pada **Gambar 1**) yang menunjukkan afinitas ikatan terkuat ternyata tidak menunjukkan interaksi yang mirip dengan ligan bawaan. Oleh karenanya, dipilih ligan yang memiliki afinitas ikatan di bawahnya namun



Gambar 5. Visualisasi interaksi antara (-)-epicatechin dengan COX-2 (a), dengan p38 (b) sebagai ligan terpilih hasil penapisan virtual

menunjukkan interaksi ikatan hidrogen paling mirip dengan ligan bawaan dan diperoleh ligan (-)-epicatechin. Ligan (-)-epicatechin menunjukkan ikatan hidrogen dengan residu asam amino LYS53 dan ASP112. Interaksi antara ligan kajian yang terpilih dengan kedua protein target ditunjukkan pada **Gambar 5** dan rekapitulasinya disajikan pada **Tabel 2**.

Sesuai hasil penapisan virtual, ligan yang disimpulkan paling bertanggung jawab dalam aktivitas analgesik dari daun kratom adalah (-)-epicatechin. Maka selanjutnya dilakukan

prediksi profil ADMET terhadap ligan tersebut sesuai yang disajikan pada **Tabel 3**. Hasil prediksi sifat ADME menunjukkan bahwa ligan ini memenuhi persyaratan, baik memiliki *GI absorption* yang tinggi, tidak *BBB permeant*, serta tidak menghambat sitokrom.

Suatu senyawa obat (terutama yang diadministrasikan lewat oral), akan diabsorpsi di saluran cerna, sehingga harus memiliki nilai absorpsi gastrointestinal (GI) yang baik (tinggi). Pada hasil prediksi, senyawa (-)-

Tabel 2. Rekapitulasi Interaksi antara Protein Target dengan Ligan

Protein	Ligan	Van Der Waals	Conventional hydrogen bond	Carbon hydrogen bond	Interaksi			
					Pi-alkyl	Halogen (fluorine)	Pi-sigma	Unfavourable donor-donor
COX-2	Meclofenamic acid	VAL116 ARG120 TYR348 SER353 TYR355 PHE381 LEU384 TRP387 PHE518 MET522 GLY526 LEU531	TYR385 SER530	SER530	LEU352 VAL349 VAL523 ALA527			
	(-)-epicatechin	LEU93 VAL116 TYR346 VAL349 SER353 LEU384 TRP387 VAL523 GLY526 SER530 LEU531	ARG120 TYR355 TYR385 MET522		LEU352 ALA527			
p38	Pamapimod	ALA34 VAL52 ILE84 LEU86 VAL105 THR106 LEU108 GLY110 ALA111 ASP112 ASN155 ALA157	LYS53 MET109 SER154	SER32 GLY53 HIS107	VAL38 LEU75 LEU167	ALA51 GLY85 LEU104	MET109	
	(-)-epicatechin	VAL30 GLY33 ALA51 ILE84 THR106 MET109 ALA111 ASN115 SER154 ALA157 ASP168	LYS53 ASP112		VAL38		LEU167 ALA34	

Tabel 3. Hasil Prediksi Sifat ADMET

Parameter	Hasil Prediksi	Rentang Hasil/Satuan
<i>GI absorption</i>	Tinggi	Rendah-Tinggi
<i>BBB permeant</i>	Tidak	Ya/Tidak
<i>CYP1A2 inhibitor</i>	Tidak	Ya/Tidak
<i>CYP2C19 inhibitor</i>	Tidak	Ya/Tidak
<i>CYP2C9 inhibitor</i>	Tidak	Ya/Tidak
<i>CYP2D6 inhibitor</i>	Tidak	Ya/Tidak
<i>CYP3A4 inhibitor</i>	Tidak	Ya/Tidak
<i>Lipinski #violations</i>	0	0-4
<i>Synthetic Accessibility</i>	3,1	1 (mudah) – 10 (sulit)
<i>Predicted LD₅₀</i>	10000	mg/kg
<i>Predicted toxicity class</i>	6	1 (sangat toksik) – 6 (tidak toksik)
<i>Hepatotoxicity</i>	Inaktif	Aktif/Inaktif
<i>Carcinogenicity</i>	Inaktif	Aktif/Inaktif
<i>Immunotoxicity</i>	Inaktif	Aktif/Inaktif
<i>Mutagenicity</i>	Inaktif	Aktif/Inaktif
<i>Cytotoxicity</i>	Inaktif	Aktif/Inaktif
<i>Tox21-nuclear receptor signaling pathways</i>	Inaktif	Aktif/Inaktif
<i>Mitochondrial membrane potential</i>	Aktif (0,55)	Aktif/Inaktif

epicatechin menunjukkan nilai *GI absorption* yang tinggi, menunjukkan bahwa senyawa ini akan dapat diserap dengan baik oleh saluran cerna (Elhenawy, AL-Harbi, *et al.*, 2019). Untuk prediksi sifat *BBB permeant*, senyawa (-)-epicatechin menunjukkan bahwa tidak menembus barrier menuju darah di sekitar otak. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut hanya dapat digunakan sebagai analgesik lokal, bukan pada sistem syaraf pusat (Elhenawy, Al-Harbi, *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2018).

Ligan ini juga memenuhi *Lipinski rule of five* (Lipinski *et al.*, 1997) karena tidak melanggar satupun persyaratan sebagai obat oral. Aturan ini mensyaratkan suatu obat oral yang baik memiliki berat molekul kurang dari 500, nilai *logP* kurang dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10. Nilai *synthetic accessibility* ligan ini juga relatif rendah, yaitu 3,5, yang menunjukkan ligan ini

tidak terlalu sulit untuk disintesis (Ertl and Schuffenhauer, 2009).

Pada aspek toksisitas, hasil prediksi menunjukkan bahwa ligan (-)-epicatechin bersifat aman karena memiliki nilai *LD50* sebesar 10.000 mg/kg dan berada di kelas toksisitas 6. Hasil prediksi ini memiliki akurasi 100 % karena ligan ini tercantum di database yang ada. Kajian hepatotoksitas, karsinogenitas, imunitoksitas, mutagenitas, serta sitotoksitas juga menunjukkan bahwa ligan ini diprediksi tidak aktif. Selain itu, ligan ini juga tidak aktif pada sebagian besar jalur penyaluran sinyal reseptor inti serta jalur respon stress. Namun ada satu bagian yang diprediksi aktif dengan probabilitas 0,55, yaitu pada *mitochondrial membrane potential* (MMP), yang sebagaimana dinyatakan oleh Sakamuru, Attene-Ramos and Xia (2016), mungkin menyebabkan disfungsi mitokondria. Namun karena nilai probabilitas yang relatif rendah, maka secara umum ligan ini dinyatakan aman atau tidak toksik.

KESIMPULAN

Hasil kajian penapisan virtual menunjukkan senyawa yang diprediksi paling bertanggung jawab terhadap aktivitas analgesik dari daun kratom adalah (-)-epicatechin. Ligan ini memiliki interaksi yang mirip dengan ligan bawaan terhadap protein COX-2 dan p38. Prediksi sifat ADMET

menunjukkan bahwa ligan ini diprediksi memiliki bioavailabilitas yang baik, dapat digunakan secara oral, serta tidak toksik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis berterima kasih kepada Akademi Farmasi Yarsi Pontianak yang membiayai penelitian ini dalam skema Hibah Internal Tahun 2022.

Daftar Pustaka

- Asiedu S.O., Kwofie S.K., Broni E. and Wilson M.D., 2021, Computational identification of potential anti-inflammatory natural compounds targeting the p38 mitogen-activated protein kinase (Mapk): Implications for covid-19-induced cytokine storm, *Biomolecules*, 11 (5)
- Banerjee P., Eckert A.O., Schrey A.K. and Preissner R., 2018, ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals, *Nucleic Acids Research*, 46 (W1), W257–W263.
- BIOVIA, 2021, Dassault Systèmes, Discovery Studio Visualizer, v21.1.0.20298, San Diego: Dassault Systèmes, 2021,
- das Chagas Pereira de Andrade F. and Mendes A.N., 2020, Computational analysis of eugenol inhibitory activity in lipoxygenase and cyclooxygenase pathways, *Scientific Reports*, 10 (1), 1–14.
- Daina A., Michielin O. and Zoete V., 2017, SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules, *Scientific Reports*, 7 (1), 42717.
- Dallakyan S. and Olson A.J., 2015, Small-molecule library screening by docking with PyRx, *Methods in Molecular Biology*, 1263, 243–250.
- Elhenawy A.A., AL-Harbi L.M., El-Gazzar M.A., Khowdiary M.M., oudate A., Alosaimi A.M. and elhamid Salim A., 2019, Naproxenylamino acid derivatives: Design, synthesis, docking, QSAR and anti-inflammatory and analgesic activity, *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 116 (March), 109024.
- Elhenawy A.A., Al-Harbi L., Moustafa G., El-Gazzar M.A., Abdel-Rahman R.F. and Salim A.E., 2019, Synthesis, comparative docking, and pharmacological activity of naproxen amino acid derivatives as possible anti-inflammatory and analgesic agents, *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 13, 1773–1790.
- Endriyatno N.C. and Walid M., 2022, Studi In Silico Kandungan Senyawa Daun Srikaya (*Annona squamosa* L.) Terhadap Protein Dihydrofolate Reductase Pada Mycobacterium tuberculosis, *Pharmacoin: Jurnal Farmasi Indonesia*, 19 (1), 87–98.
- Ertl P. and Schuffenhauer A., 2009, Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions, *Journal of Cheminformatics*, 1 (1), 1–11.

- Firmansyah A., Sundalian M. and Taufiq M., 2020, Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth) for a New Medicinal: a Review of Pharmacological and Compound Analysis, *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11 (2), 9704–9718.
- Goldstein D.M., Soth M., Gabriel T., Dewdney N., Kuglstatler A., Arzeno H., Chen J., Bingenheimer W., Dalrymple S.A., Dunn J., Farrell R., Frauchiger S., La Fargue J., Ghate M., Graves B., Hill R.J., *et al.*, 2011, Discovery of 6-(2,4-Difluorophenoxy)-2-[3-hydroxy-1-(2-hydroxyethyl)propylamino]-8-methyl-8 H -pyrido[2,3- d]pyrimidin-7-one (Pamapimod) and 6-(2,4-Difluorophenoxy)-8-methyl-2-(tetrahydro-2 H -pyran-4-ylamino)pyrido[2,3- d]pyrimidin-7(8 H)-one (R1487) , *Journal of Medicinal Chemistry*, 54 (7), 2255–2265.
- Hadi S., Khairunnisa A., Khalifah S.N., Oktaviani S., Sari S.O. and Hapifah U.N., 2021, Skrining Inhibitor NF- κ B *Combretum indicum* dengan Metode Docking, *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 18 (2), 157–163.
- Ji J., Zhang R., Li H., Zhu J., Pan Y. and Guo Q., 2020, Analgesic and anti-inflammatory effects and mechanism of action of borneol on photodynamic therapy of acne, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 75 (January)
- Kontoyianni M., 2017, Docking and virtual screening in drug discovery, *Methods in Molecular Biology*, 1647, 255–266.
- Kurniawan A., Siswandono S., Mumpuni E. and Abdillah S., 2022, In Silico Molecular Docking and Toxicity Studies of Bioactive Fucoidan Compound from Brown Seaweed as Potential of Antihypertensive, *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 19 (1), 1–9.
- León F., Habib E., Adkins J.E., Furr E.B., McCurdy C.R. and Cutler S.J., 2009, Phytochemical characterization of the leaves of *Mitragyna speciosa* grown in USA, *Natural Product Communications*, 4 (7), 907–910.
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W. and Feeney P.J., 2012, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64 (SUPPL.), 4–17.
- Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W. and Feeney P.J., 1997, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23 (1–3), 3–25.
- Marcou G. and Rognan D., 2007, Optimizing Fragment and Scaffold Docking by Use of Molecular Interaction Fingerprints, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 47 (1), 195–207.
- Motiejunas D. and Wade R.C., 2007, Structural, Energetic, and Dynamic Aspects of Ligand–Receptor Interactions, Dalam Taylor, J. B. & Triggle, D. J., eds. *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, Elsevier, pp. 193–213.
- Orlando B.J. and Malkowski M.G., 2016, Substrate-selective inhibition of cyclooxygenase-2 by fenamic acid derivatives is dependent on peroxide tone, *Journal of Biological Chemistry*, 291 (29), 15069–15081.
- Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C. and Ferrin T.E., 2004, UCSF Chimera: A visualization system for exploratory research and analysis, *Journal of Computational Chemistry*, 25 (13), 1605–1612.

- Sakamuru S., Attene-Ramos M.S. and Xia M., 2016, *Membrane Mitochondrial Potential Assay*, Zhu, H. & Xia, M., eds., Springer New York, New York, NY.
- Santoso B., 2015, D-Molecular Screening of Diketopiperazine Derivates on *Staphylococcus aureus* Dehydrosqualene Synthase using Vina, *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 13 (1), 24–29.
- Tariq S., Alam O. and Amir M., 2018, Synthesis, p38 α MAP kinase inhibition, anti-inflammatory activity, and molecular docking studies of 1,2,4-triazole-based benzothiazole-2-amines, *Archiv der Pharmazie - Chemistry in Life Science*, 351 (3–4), e1700304.
- Trott O. and Olson A.J., 2009, AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *Journal of Computational Chemistry*, 31 (2), 455–461.
- Wang Z., Yang H., Wu Z., Wang T., Li W., Tang Y. and Liu G., 2018, In Silico Prediction of Blood–Brain Barrier Permeability of Compounds by Machine Learning and Resampling Methods, *ChemMedChem*, 13 (20), 2189–2201.
- Xiang M., Cao Y., Fan W., Chen L. and Mo Y., 2012, Computer-Aided Drug Design: Lead Discovery and Optimization, *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 15 (4), 328–337.