

KAJIAN IN SILICO 6-PARADOL SEBAGAI HERBAL ALTERNATIF PENGobatan PENYAKIT ALZHEIMER

IN SILICO REPURPOSING OF 6-PARADOL AS AN ALTERNATIVE HERBAL MEDICINE FOR ALZHEIMER DISEASE

Yohanes Bare^{1*}, Dewi Ratih Tirto Sari^{2,3}, Wa Ode Ujiana¹, Paula Yunita Seku Ra'o¹,
Krisna Pada¹

¹Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas
Nusa Nipa Indonesia, Jalan Kesehatan No 03, Kelurahan Beru, Slika

²Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Ibrahimy
Jalan Banyuputih Sukorejo 1-2 68373 Situbondo Jawa Timur

³Pusat Studi Smonagenes, Universitas Brawijaya,
Jalan Veteran, Malang, Jawa Timur

*EmailCorresponding : bareyohanes@gmail.com

Submitted : 20 January 2022 Revised : 18 March 2022 Accepted : 21 March 2022

ABSTRAK

Jahe mengandung beberapa senyawa volatil dan non-volatil yaitu 6-*paradol* yang memiliki manfaat kesehatan dan kinerja nutrisi dan antioksidan yang tinggi. Penelitian ini mengeksplorasi dan menyelidiki potensi senyawa bioaktif dari jahe sebagai anti-alzheimer. Aplikasi In silico dilakukan dalam penelitian, beberapa senyawa bioaktif disaring dan senyawa terpilih dari jahe digunakan 6-*paradol* (CID 94378), diperoleh struktur 3D dari Database PubChem. *Choline acetyltransferase* (PDB ID 2FY3) dipilih sebagai protein alzheimer dan berinteraksi dengan senyawa jahe. Kolin sebagai ligan asli untuk *Choline acetyltransferase* digunakan sebagai kontrol. Struktur tiga dimensi senyawa jahe dengan *Choline acetyltransferase* menunjukkan interaksi yang tepat, menunjukkan semua senyawa terpilih menurunkan aktivitas *Choline acetyltransferase*. Menariknya, 6-*paradol* berinteraksi dengan *Choline acetyltransferase* di situs choline yang berarti menghambat interaksi kolin- Kolin asetiltransferase. Kesimpulan, senyawa 6-*paradol* memiliki aktivitas potensial untuk mengurangi *Choline acetyltransferase* Dinamika molekuler lebih lanjut, penelitian in vitro dan in vivo diperlukan.

Kata kunci : 6-*paradol*, alzheimer, kolin, Kolin asetiltransferase, jahe

ABSTRACT

Ginger is a herb that has spicy taste and contains several volatile and non-volatile compounds, such as 6-*paradol*. 6-*paradol* promotes some human health benefits as antiinflammatory, anticancer, antidiabetes, and antiobesity. This study investigated the potential activity of 6-*paradol* from ginger as anti-alzheimer. In silico was conducted in this study. 6-*paradol* (CID 94378) and choline (CID 305) were downloaded from PubChem Database. Choline as a native ligands for choline acetyltransferase was used as control. Choline Acetyltransferase (PDB ID 2FY3) was chosen as alzheimer protein and interacted with selected ginger compounds. Three dimensional binding pose of ginger compounds with choline acetyltransferase performed a proper interactions, indicating all of selected compounds reduced the activity of choline acetyltransferase. Interestingly, 6-*paradol* interacted with choline acetyltransferase in choline sites that means four compounds inhibited the choline – cholinacetyltransferase interactions.

In summary, 6-paradol might have potential activities to reduce the choline acetyltransferase. Further molecular dynamics, in vitro and in vivo research are needed.

Keywords: 6-paradol, Alzheimer disease, choline, choline acetyltransferase, ginger

PENDAHULUAN

Jahe merupakan salah satu rimpang tanaman kelompok *Zingiberaceae* yang banyak digunakan untuk bumbu makanan dan obat tradisional. Jahe mengandung 3 – 6% lemak, 9% protein, 60 – 70% karbohidrat, 3 – 8% serat, 9 – 12% air, 8% abu dan 2 – 3% senyawa volatil dan non volatil (Kiyama 2020; Mahboubi 2019). Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa senyawa yang teridentifikasi pada jahe yaitu 115 senyawa yang diidentifikasi dengan GCMS. Selain itu, telah dilaporkan terdapat tiga senyawa fenolik utama pada jahe yaitu gingerol, shogaol, dan paradol. Laporan menyatakan bahwa terdapat 31 senyawa turunan gingerol pada rimpang jahe, yaitu gingerol, gingerdiol, methylgingerol, gingerol asetat, 1-dehydrogingerdion, mono-diacetyl gingerdiols, shogaol, 6-shogaol, 8-shogaol, 10-shogaol, 6-paradol, dan lainnya (Jiang *et al.* 2005; Jolad *et al.* 2005; Marinas *et al.* 2010). Penelitian (Zhang *et al.* 2021) menyatakan bahwa senyawa gingerol dan analog gingerol pada jahe yaitu 77 senyawa. Senyawa diarylheptanoid juga terdeteksi pada rimpang jahe, yakni terdapat 26 senyawa (Yeh *et al.*, 2014; Prasad & Tyagi, 2015; Mao *et al.*, 2019). Kandungan senyawa fenolik terkait gingerol ini menyebabkan tingkat kepedasan pada jahe di Indonesia yang beragam, selain itu juga memberikan manfaat kesehatan bagi tubuh.

Kandungan senyawa bioaktif jahe dilaporkan berperan menjaga system pencernaan, memperbaiki kerusakan sel saraf (Gaire *et al.*, 2015; Choi *et al.*, 2017; Mao *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2021). Senyawa 1 dehydrogingerdion juga dilaporkan sebagai inhibitor *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) untuk mencegah penyakit jantung kronis (Mahboubi 2019). Selain itu juga senyawa 1-dehydrogingerdione juga dilaporkan sebagai agen *sututif gamma aminobutyric acid* (GABA) (Sari and Krisnamurti, 2021). Senyawa yang terkandung pada jahe juga dilaporkan sebagai antiobesitas dan antidiabetes. 6-gingerol dan 8-shogaol menghambat aktivitas fosforilasi cJunK untuk antidiabetes (Bare *et al.*, 2019a; Bare *et al.*, 2019b). Senyawa 6-gingerol, 8-gingerol, 10-shogaol dan 6-shogaol juga dilaporkan sebagai inhibitor *angiotensin converting enzyme* (ACE) untuk pencegahan hipertensi (Bare *et al.*, 2020; Bare *et al.*, 2020; S *et al.*, 2020). Senyawa 6 – paradol dan 6 – shogaol mampu menekan pertumbuhan adiposity dan menurunkan glukosa darah pada mencit yang diberi pakan tinggi lemak (Wei *et al.* 2017). 6-paradol juga memiliki efektivitas neuroprotektif secara *in vitro* untuk pengobatan alzheimer (Gaire *et al.*, 2015; Choi *et al.*, 2017; Sapkota, Park, & Choi, 2019). Namun, mekanisme neuroprotektif untuk alzheimer pada 6 – paradol belum dijelaskan secara detail. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi potensi senyawa 6 – paradol dari jahe sebagai anti-alzheimer melalui penghambatan Kolin asetiltransferase.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu laptop HP dengan spesifikasi Intel Core i5, Radeon Graphics, dan kapasitas penyimpanan SSD 128 GB. Perangkat lunak yang digunakan yaitu Molegro Virtual Docker versi 5.0 (lisensi), PyMol versi 2.2 (*Educational only free licensed*), dan Discovery studio versi 21.1. 1 (*free licensed*). Bahan penelitian berupa data sekunder struktur 3D senyawa dan protein dari pangkalan data.

Pengambilan struktur 3D senyawa dan Protein serta persiapan molekul protein

Struktur tiga dimensi senyawa 6-paradol (CID 94378) diperoleh dari pangkalan data PubChem di *National Center for Biotechnology information* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Protein Kolin asetiltransferase menjadi target yang dipilih sebagai salah satu mediator dalam Alzhaimer dan strukturnya diunduh dari *Protein Data Bank* dengan PDB ID 2FY3 (Kim *et al.*, 2006), sedangkan ligan kolin (CID 305) merupakan ligan asli Kolin asetiltransferase yang digunakan sebagai kontrol.

Docking dan analisis data

Senyawa 6-paradol diinteraksikan dengan choline acetyltransferase pada sisi aktinya dengan Grid X: 8.26 Å; Y:-1.28Å; Z:69.75Å menggunakan Molegro Virtual Docker versi 5 (Bitencourt-Ferreira and de Azevedo 2019; Irfandi *et al.* 2022; Sari *et al.* 2021). Docking dilakukan sebanyak 10 kali ulangan dengan model kompleks yang didapatkan yaitu lima model. Energi ikatan dianalisis menggunakan Moldock Score, Moldock Grid Score dan Rerank score yang terakumulasi kedalam bentuk kJ/mol. Hasil Docking dianalisis menggunakan perangkat lunak PyMol ver 2.2 dan Discovery Studio ver 21.1.1 (S *et al.* 2020; Sari and Bare 2021).

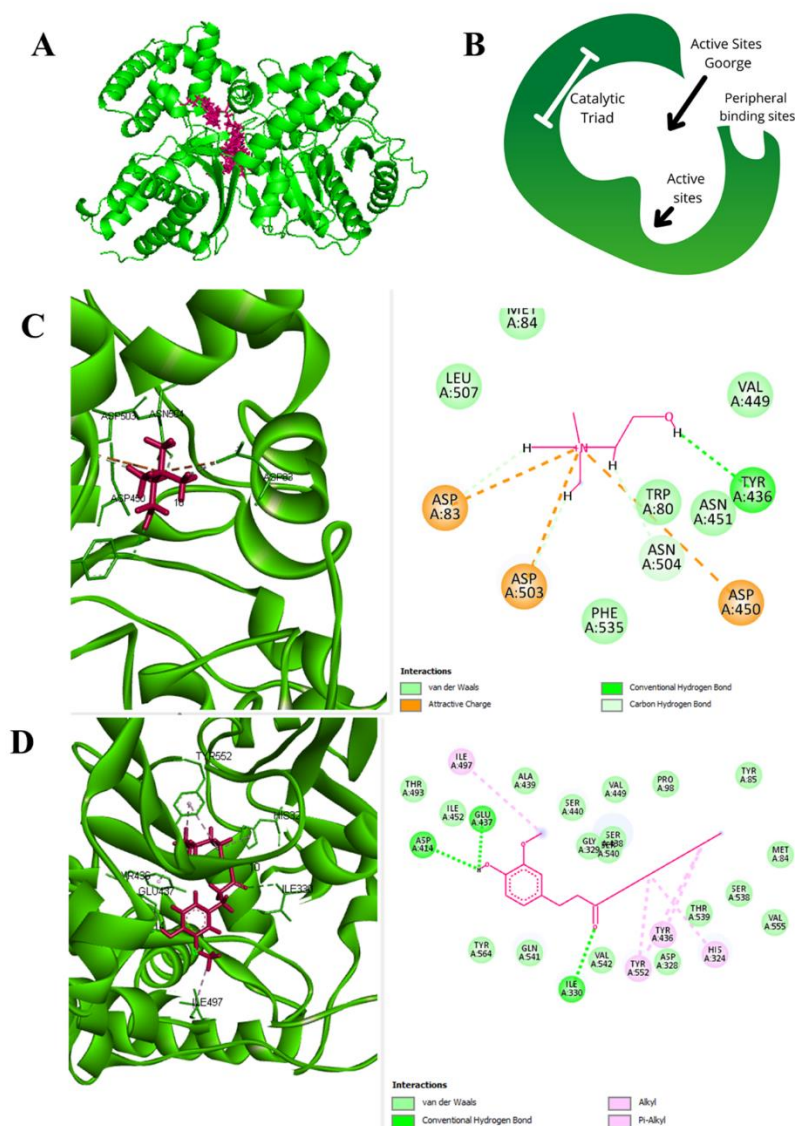
HASIL DAN PEMBAHASAN

Interaksi Choline terhadap protein Kolin asetiltransferase menunjukkan bahwa ditemukan tujuh residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan ASP83, ASP450, ASP503 (elektrostatik), dan TYR436, ASN504, ASP503, ASP83 (ikatan hidrogen) serta membentuk energi ikatan sebesar -148,28 KJ/mol (**Gambar 1**, **Tabel I**) Kompleks kolin - Kolin asetiltransferase juga menunjukkan residu dengan gaya van der Waals seperti MET84, LEU507, PHE535, ASN504, TRP80, ASN451, dan VAL499. Hal menarik dari penelitian ini adalah ditemukan tujuh residu asam amino hasil interaksi 6-paradol-Kolin asetiltransferase ILE330, ASP414, GLU437 (ikatan hidrogen), ILE497, HIS324, TYR436, TYR552 (interaksi hidrofobik) dengan energi ikatan yang dihasilkan -288,926 KJ/mol.

Tabel I . Interaksi Choline dan 6-paradol terhadap Choline Acetyltransferase

Kompleks	Energi ikatan (KJ/mol)	Jenis ikatan	Residu asam amino Kolin asetiltransferase
Kolin-Kolin asetiltransferase	-148,28	k	A:ASP83; A:ASP450; ASP503
		Ikatan Hidrogen	A:TYR436; :ASN504; ASP503; ASP83
6-paradol - Kolin asetiltransferase	-288,926	Ikatan Hidrogen	A:ILE330; ASP414; GLU437
		Hidrophobik	A:ILE497; A:HIS324; A:TYR436; A:TYR552

Interaksi 6-paradol dengan Kolin asetiltransferase juga menunjukkan residu asam amino dengan gaya van der Waals pada sembilan asam amino. Pensejajaran struktur kompleks kolin dan 6-paradol terhadap Kolin asetiltransferase menunjukkan daerah pengikatan yang sama, namun berdasarkan struktur 2D kedua kompleks menunjukkan hanya satu residu yang sama yaitu Tyr436. Diagram struktur cholin acetyltransferase menunjukkan sisi aktif dari Kolin asetiltransferase, diantaranya sisi aktif George, sisi aktif perifer, sisi aktif, dan sisi katalitik. Berdasarkan diagram tersebut, 6-paradol dan choline berikatan pada daerah sisi aktif Kolin asetiltransferase.



Gambar 1 . Interaksi 2D dan 3D Kolin-Kolin asetiltransferase dan 6-paradol-Kolin asetiltransferase, A. pensejajaran kompleks 6-paradol – Kolin asetiltransferase dan kompleks kolin – Kolin asetiltransferase. B. diagram struktur Kolin asetiltransferase, C. interaksi antara kolin dengan Kolin asetiltransferase, dan D. interaksi antara 6-paradol dengan Kolin asetiltransferase.

Kolin asetiltransferase merupakan salah satu enzim yang berperan untuk katalisis asetil dari asetil-CoA untuk pembentukan acetylcholine. Penghambatan aktivitas Kolin asetiltransferase telah dilaporkan untuk terapi Alzheimer. Sebanyak 35 kandidat senyawa sintesis yang mampu menghambat Kolin asetiltransferase secara *in silico* untuk terapi Alzheimer (Nunes-Tavares *et al.*, 2012; Gaire *et al.*, 2015; Kumar *et al.*, 2016; Kumar *et al.*, 2017; Sapkota *et al.*, 2019). Pada penelitian ini ditemukan senyawa 6-paradol menghambat pada daerah pengikatan kolin dengan Kolin asetiltransferase. Senyawa 1-naphthyl dan 1-indolyl dilaporkan menunjukkan penghambatan aktivitas Kolin asetiltransferase. 1-naphthyl mengikat residu sisi aktif choline asetiltransferase pada SER440, ASP328, ILE330, GLY329, dan GLN541. Sedangkan 1-indolyl mengikat residu asam amino TYR552, HIS324, PRO98, GLY553, GLY561, VAL555, THR539, SER438, ILE330, SER440, dan GLN541. Residu HIS324 teridentifikasi sebagai sisi katalitik dari Kolin asetiltransferase. Menariknya pada penelitian ini ditemukan bahwa 6-paradol mengikat residu HIS324 yang merupakan sisi katalitik dan TYR552 yang

teridentifikasi pada 1-indolyl (Kim, Rylett and Shilton, 2006; Nunes-Tavares *et al.*, 2012; Vijayaraghavan *et al.*, 2013; Kumar *et al.*, 2016). Pada penelitian ini juga ditunjukkan bahwa kompleks 6 – paradol dengan Kolin asetiltransferase menunjukkan energi ikatan yang lebih rendah dari kontrol choline, meskipun kedua kompleks menunjukkan jumlah ikatan yang sama. rendahnya energi ikatan ini disebabkan karena jumlah residu yang Kolin asetiltransferase dengan gaya van der Waals lebih banyak dari kolin Energi ikat kompleks ligand dibentuk dari jenis ikatan, struktur ligand dan protein, dan jumlah ikatan. Semakin kompleks dan banyak jumlah residu yang diikat maka semakin rendah ikatan dan semakin kuat interaksi antara ligand dan protein. (Sari *et al.*, 2019; Bare *et al.*, 2019; Krisnamurti and Sari, 2022, Elfi *et al.*, 2021). Penghambatan aktivitas Kolin asetiltransferase ini tidak hanya sebagai neuroprotektif, pencegahan demensia dini dan alzheimer. Penurunan aktivitas Kolin asetiltransferase juga dapat memperbaiki disfungsi kelenjar saliva (Toan *et al.* 2021).

KESIMPULAN

Berdasarkan analisis *in silico*, disimpulkan bahwa 6-paradol yang terkandung di dalam jahe mampu mencegah Alzheimer dengan menghambat Kolin asetiltransferase. 6-paradol dimungkinkan sebagai agen inhibitor kolin dengan penghambatan secara kompetitif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada kepada Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi, KEMENDIKBUDRISTEK yang memberikan kepercayaan insentif melalui Program Talenta Inovasi Indonesia tahun 2021.

DAFTAR PUSTAKA

- Bare, Y. (2021). ANALISIS SENYAWA FITOSTEROL Cymbopogon citratus dan Curcuma longa SEBAGAI ANTIALZHEIMER. *Biopendix: Jurnal Biologi, Pendidikan dan terapan*, 7(2), 53–159.
- Bare, Y, M Helvina, GC Krisnamurti, and Mansur S. 2020. The Potential Role of 6-Gingerol and 6-Shogaol as ACE Inhibitors in Silico Study. *Biogenesis: Jurnal Ilmiah Biologi* 8(2):210.
- Bare, Y, Andri M, DRT Sari, and SSND Tiring. 2019. Studi in Silico Prediksi Potensi 6-Gingerol Sebagai Inhibitor c-Jun N-Terminal Kinases (JNK). *Jurnal Jejaring Matematika Dan Sains* 1(2):59–63.
- Bare, Y, Mansur S, AP Pili, and M Helvina. 2020. Analysis of Molecular Interactions of 8-Gingerol Compounds in Ginger (*Zingiber Officinale*) as ACE Inhibitor. *Bioeduscience* 4(2):183–87.
- Bitencourt-Ferreira, Gabriela and WFJde Azevedo. 2019. Molegro Virtual Docker for Docking. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)* 2053:149–67.
- Choi, JJW., HY Park, MS Oh, HH Yoo, SH Lee, and SK Ha. 2017. Neuroprotective Effect of 6-Paradol Enriched Ginger Extract by Fermentation Using *Schizosaccharomyces pombe*. *Journal of Functional Foods* 31:304–10.
- Elfi, T. N., Bunga, Y. N., & Bare, Y. (2021). Studi Aktivitas Biologi Secara In Silico Senyawa Nonivamide Dan Nordihydrocapsaicin Sebagai Anti Inflamasi. *Florea : Jurnal Biologi dan Pembelajarannya*, 8(2), 82
- Gaire, BP., OW Kwon, SH Park, KH Chun, SY Kim, DY Shin, and JW Choi. 2015. Neuroprotective Effect of 6-Paradol in Focal Cerebral Ischemia Involves the Attenuation of Neuroinflammatory Responses in Activated Microglia. *PLoS ONE* 10(3):1–17.
- Irfandi, R, S Santi, I Raya, A Ahmad, A Fudholi, DRT Sari, and Prihantono. 2022. Study of New Zn(II)Prolinedithiocarbamate as a Potential Agent for Breast Cancer: Characterization and Molecular Docking. *Journal of Molecular Structure* 1252:132101.

- Jiang, Hongliang, AM. Sólyom, BN Timmermann, and DR Gang. 2005. Characterization of Gingerol-Related Compounds in Ginger Rhizome (*Zingiber officinale* Rosc.) by High-Performance Liquid Chromatography/Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 19(20):2957–64.
- Jolad, S D., R. C Lantz, JC Guan, RB Bates, and BN Timmermann. 2005. Commercially Processed Dry Ginger (*Zingiber officinale*): Composition and Effects on LPS-Stimulated PGE2 Production. *Phytochemistry* 66(13):1614–35.
- Kim, AR, R. J. Rylett, and BH. Shilton. 2006. Substrate Binding and Catalytic Mechanism of Human Choline Acetyltransferase. *Biochemistry* 45(49):14621–31.
- Kiyama, R. 2020. Nutritional Implications of Ginger: Chemistry, Biological Activities and Signaling Pathways. *Journal of Nutritional Biochemistry* 86:108486.
- Krisnamurti, GC and DRT Sari. 2022. Does Centella Asiatica Have Antiaging Activity in Skincare Products ?. *Atlantis Press* 630(Icotech 2021):240–45.
- Krisnamurti, G. C., Ratih, D., Sari, T., & Bare, Y. (2021). Capsaicinoids from Capsicum annum as an Alternative FabH Inhibitor of Mycobacterium Tuberculosis: In Silico Study Capsaicinoids from Capsicum annum as an Alternative FabH Inhibitor of Mycobacterium Tuberculosis: In Silico Study. *Makara Journal of Science*, 25(4), 195–202
- Kumar, R., A Kumar, B Långström, and T Darreh-Shori. 2017. Discovery of Novel Choline Acetyltransferase Inhibitors Using Structure-Based Virtual Screening. *Scientific Reports* 7(1):1–18.
- Kumar, R., B Långström, and T Darreh-Shori. 2016. Novel Ligands of Choline Acetyltransferase Designed by in Silico Molecular Docking, Hologram QSAR and Lead Optimization. *Scientific Reports* 6(April):1–14.
- Mahboubi, M. 2019. *Zingiber officinale* Rosc. Essential Oil, a Review on Its Composition and Bioactivity. *Clinical Phytoscience* 5(1):1–12.
- Mao, QQ, XY Xu, SY Cao, RY Gan, H Corke, T Beta, and HB Li. 2019. Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods* 8(6):1–21.
- Marinas, M., E Sa, MM Rojas, M Moalem, FJ Urbano, C Guillou, and L Rallo. 2010. A Nuclear Magnetic Resonance (¹ H and ¹³ C) and Isotope Ratio Mass Spectrometry (d¹³ C , d² H and d¹⁸ O) Study of Andalusian Olive Oils. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 24:1457–66.
- Nunes-Tavares, N., LE Santos, B Stutz, J Brito-Moreira, WL Klein, ST Ferreira, and FDG Mello. 2012. Inhibition of Choline Acetyltransferase as a Mechanism for Cholinergic Dysfunction Induced by Amyloid- β Peptide Oligomers. *Journal of Biological Chemistry* 287(23):19377–85.
- Prasad, S and A K. Tyagi. 2015. Ginger and Its Constituents: Role in Prevention and Treatment of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology Research and Practice* 2015.
- S, Mansur, Y Bare, M Helvina, AP Pili, and GC Krisnamurti. 2020. In Silico Study: Potential Activity of 10-Shogaol in Zingiber Officinale through ACE Gene. *Spizaetus: Jurnal Biologi Dan Pendidikan Biologi* (October):12–18.
- Sapkota, A, SJ Park, and JW Choi. 2019. Neuroprotective Effects of 6-Shogaol and Its Metabolite, 6-Paradol, in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. *Biomolecules and Therapeutics* 27(2):152–59.
- Sari, DRT., GC Krisnamurti. 2021. 1-Dehydrogingerdione , Senyawa Volatil Jahe Sebagai Agen Sedatif Substitutif γ - Aminobutyrate (GABA); Kajian Biokomputasi. *Prosiding Seminar Nasional Biologi* 7(1):389–95.
- Sari, DRT and Y Bare. 2021. Kajian In Silico Aktivitas Antioksidan Senyawa Bioaktif Dalam Minyak Serai (*Cymbopogon citratus*). *Al-Kimia* 9(1):61–69.
- Sari, DRT., JRK Cairns, A Safitri, and F Fatchiyah. 2019. Virtual Prediction of the Delphinidin-3-o-Glucoside and Peonidin-3-o-Glucoside as Anti-Inflammatory of TNF- α Signaling. *Acta Informatica Medica* 27(3):152–57.

- Sari, DRT, R Ustiatik, JE Witoyo, GC Krisnamurti, and Y Bare. 2021. Kajian Bioinformatika Penghambatan Alosterik Asemanan Dan Glukomanan Terhadap C-JUN NH2 Terminal Kinase (JNK). *Spizaetus : Jurnal Biologi Dan Pendidikan Biologi* 2(2):28–36.
- Toan, NK, NC Tai, SA Kim, and SG Ahn. 2021. Choline Acetyltransferase Induces the Functional Regeneration of the Salivary Gland in Aging SAMP1/KL -/- Mice. *International Journal of Molecular Sciences* 22(1):1–13.
- Vijayaraghavan, S., A Karami, S Aeinehband, H Behbahani, A Grandien, B Nilsson, KN Ekdahl, RPF Lindblom, F Piehl, and T Darreh-Shori. 2013. Regulated Extracellular Choline Acetyltransferase Activity- The Plausible Missing Link of the Distant Action of Acetylcholine in the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway. *PLoS ONE* 8(6). e65936.
- Wei, CK., YH Tsai, M Korinek, PH Hung, M El-Shazly, YB Cheng, YC Wu, TJ Hsieh, and FR Chang. 2017. 6-Paradol and 6-Shogaol, the Pungent Compounds of Ginger, Promote Glucose Utilization in Adipocytes and Myotubes, and 6-Paradol Reduces Blood Glucose in High-Fat Diet-Fed Mice. *International Journal of Molecular Sciences* 18(1):1–18.
- Yeh, HY, CH Chuang, HC Chen, CJ Wan, TL Chen, and LY Lin. 2014. Bioactive Components Analysis of Two Various Gingers (*Zingiber officinale* Roscoe) and Antioxidant Effect of Ginger Extracts. *LWT - Food Science and Technology* 55(1):329–34.
- Zhang, M., R Zhao, D Wang, L Wang, Q Zhang, S Wei, F Lu, W Peng, and C Wu. 2021. Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and Its Bioactive Components Are Potential Resources for Health Beneficial Agents. *Phytotherapy Research* 35(2):711–42.

