JURNAL FARMAMEDIKA *(Pharmamedica Journal)*Vol.11 No.1, Juni 2026:114-122

PENAMBATAN MOLEKUL TURUNAN BENZOFURAN SEBAGAI INHIBITOR ENZIM *Polyketide synthase* 13 *M. tuberculosis* RESISTEN

Syaiful Prayogi[1*], Feri Kanti Rahayu[2], Teguh Hary Kartono[3], Eka Trisnawati[4], Rafi Adham Alkahfi[5], Mila Ulfaiturroiqoh[6]

[1,3-6]Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Peradaban, Jalan Raya Pagojengan KM 3 Paguyangan, Kab. Brebes, Jawa Tengah, Indonesia 52276

[2]Program Studi D3 Analis Farmasi dan Makanan, STIKes Ibnu Sina Ajibarang, Jalan Raya Ajibarang Km 1 Ajibarang, Banyumas, Jawa Tengah Indonesia 53163

Korespondensi: syaifulprayogimfarm@gmail.com

ABSTRAK

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit penyebab kematian terbesar ke-2 di dunia setelah Covid-19. Peningkatan kasus dan prevalensi TB berkaitan dengan resistensi *Mycobacterium tuberculosis* terhadap obat. Ketidakpatuhan pasien terhadap rejimen obat salah satu penyebab resistensi. Kebutuhan klinis mendesak pengembangan obat untuk tuberculosis dengan menyasar target baru. *Polyketide synthase13* (Pks13) satu enzim yang jarang ditargetkan pada pengobatan tuberkulosis. *S*atu senyawa bioaktif yang dapat dikembangkan dalam mengatasi resistan obat adalah senyawa turunan benzofuran. Namun, ditemukan toksisitas tidak bisa diterima pada TAM (senyawa Turunan benzofuran) sehingga masih sangat memerlukan modifikasi struktur. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengeksplorasi dan memodifikasi struktur senyawa turunan benzofuran untuk menemukan kandidat potensial obat baru tuberkulosis. Modifikasi senyawa baru menggunakan subtituen skema Topliss. Selanjutnya dilakukan analisis Lipinski's menggunakan SWISSADME dan penambatan molekuler terhadap enzim Mtb Pks 13 menggunakan iGem-Dock. Hasil penelitian menunjukan senyawa hasil modifikasi (senyawa 16a) memiliki energi ikatan (delta G) yang lebih rendah (-9,03 kkal/moL) jika dibandingkan senyawa/ligan reference (TAM16) (-7,77 kkal/moL) dan memenuhi aturan Lipinski's. Senyawa hasil modifikasi berpotensi untuk dilakukan sintesis dan di uji secara *in vitro* pada enzim Pks 13.

Kata kunci: molecular docking, modifikasi sruktur, Pks13, TAM, TBC

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is the second largest cause of death in the world after Covid-19. The increase in cases and prevalence of TB is related to the resistance of Mycobacterium tuberculosis to drugs. Patient non-compliance with the drug regimen is one of the causes of resistance. The clinical need is urgent, and medicines for tuberculosis are being developed to target new targets. Polyketide synthase13 (Pks13) is an enzyme that is rarely targeted in the treatment of tuberculosis. One bioactive compound that can be developed to overcome drug resistance is a benzofuran derivative compound. However, unacceptable toxicity was found in TAM so it still required structural modification. This research aims to explore and modify the structure of benzofuran derivative compounds to find potential candidates for new tuberculosis drugs—modification of new compounds using Topliss scheme substituents. Next, Lipinski's analysis was carried out using SWISSADME and molecular docking of the Mtb Pks 13 enzyme using iGem-Dock. The results of the research show that the modified compound has a lower bond energy (delta G) (-9.03 kcal/mol) when compared to the reference compound/ligand (TAM16) (-7.77 kcal/mol). The modified compound has the potential for synthesis and is tested in vitro for the Pks 13 enzyme.

Keywords: molecular docking, structure modification, Pks13, TAM, TBC

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan satu dari 10 penyebab kematian dan merupakan penyebab utama kematian pada satu kasus agen infeksi tunggal di dunia. *World Health Organization* (WHO) telah melaporkan bahwa TB melampaui HIV/AIDS sebagai penyakit menular pembunuh utama di dunia[1]. Lebih dari 30% dari populasi dunia terinfeksi *Mycobacterium tuberkulosis* dan 10% dari populasi tersebut menjadi pasien aktif selama hidup mereka. Sedangkan di Indonesia kasus TB meningkat sebesar 69% dari 331.703 menjadi 562.049 pada tahun 2015 hingga 2019, menempati peringkat kedua di dunia setelah India, dengan kenaikan kasus sebesar 74%[2]. Pada tahun 2022 Kementrian Kesehatan RI melaporkan kasus tuberkulosis di Indonesia mencapai rekor tertinggi dengan penderita sebanyak 969.000 kasus dan kematian sebanyak 93.000 kasus per tahun atau setara dengan 11 kematian per jam [3].

Terjadinya peningkatan kasus dan prevalensi TB berkaitan dengan *Mycobacterium tuberculosis* yang resistan terhadap obat. *Tuberculosis Multidrug-Resistant* (TB-MDR) didefinisikan sebagai tuberkulosis yang resistan setidaknya terhadap isoniazid (INH) dan rifampisin (RIF)[4]. Resistensi terhadap obat dapat berasal dari faktor intrinsik atau ekstrinsik, Resistensi intrinsik berasal dari perkembangan bakteri *M. tuberculosis*, sementara resistensi ekstrinsik disebabkan oleh mutasi pada gen penyandi enzim yang menjadi target kerja obat seperti isoniazid, rifampisin, dan obat anti-tuberkulosis lainnya karena ketidakpatuhan pasien terhadap rejimen obat [5].

Resistensi antibiotik tuberkulosis yang sering terjadi yaitu pada pengobatan lini pertama salah satunya adalah INH. INH adalah obat tuberkulosis lini pertama yang menjadi andalan terapi tuberkulosis sejak diperkenalkan pada tahun 1952 [6]. INH merupakan *pro-drug* yang diaktivasi oleh enzim katalase-peroksidase (KatG) untuk menghasilkan radikal yang menyerang nikotinamida adenin dinukleotida (NAD) sehingga membentuk hasil tambahan kovalen. Hasil tambahan ini menghambat reduktase enoil-ACP (InhA), suatu enzim yang diperlukan untuk sintesis asam lemak rantai panjang yang digunakan untuk membentuk asam mikolat[7]. Penyebab paling umum dari resistensi INH adalah hilangnya fungsi mutasi KatG-S315T, yang ditemukan pada 94% pasien yang resistan terhadap INH dan hingga 82% pada pasien yang resistan terhadap banyak obat (MDR). Selain itu, mutasi pada inhagen dan wilayah promotornya, yaitu perubahan basa c-15t, semakin mempersulit pengobatan tuberkulosis yang resistan terhadap obat, sehingga menyebabkan resistensi tidak hanya terhadap INH tetapi juga terhadap obat tuberkulosis lini kedua, ethionamide (ETH) [8]. Setelah 71 tahun digunakan, tingginya tingkat resistensi INH mendesak untuk pengembangan target antibiotik alternatif untuk tuberkulosis, Salah satu enzim yang jarang ditargetkan pada pengobatan tuberkulosis adalah *polyketide synthase 13* (Pks13)[9].

Polyketide synthase 13 merupakan salah satu target obat tuberkulosis, hal ini dikarenakan enzim tersebut esensial dalam jalur biosintesis asam mikolat pada *M. tuberculosis* [10]. Pks13 mengkatalisasi tipe Claisen reaksi kondensasi antara dua hasil lemak rantai panjang (mer omycolyl-AMP dan carboxyl-acyl-CoA) untuk menghasilkan α-alkyl-β-ketoacyl dan turunannya, dimana proses penghambatan Pks13 akan memblokir sintesis asam mikolat. Di dalam *M. tuberculosis*, biosintesis asam mikolat terjadi melalui kerja bersama lebih dari 20 enzim yang merupakan komponen kompleks multi-enzim yang berbeda[11]. Oleh karena itu, jalur ini mewakili sumber penting dari target baru untuk pengembangan obat tuberkulosis baru, terutama dalam konteks munculnya resistensi obat dengan memanfaatkan Pks13 sebagai target pengembangan obat anti-tuberkulosis [9].

Salah satu senyawa bioaktif yang dapat dikembangkan dalam mengatasi resistan obat tuberkulosis (TB-MDR) adalah TAM (seri senyawa baru hasil sintesis turunan benzofuran).

Laporan Penelitian Anggarwal *et al.,* (2017)[9] berhasil mensintesis 24 senyawa turunan TAM dan memiliki penghambatan terhadap *M. tuberculosis* resisten. Namun menurut laporan penelitian Wilson *et al*., (2022) TAM16 menunjukkan efek penghambatan yang kuat pada hERG. yang menunjukkan peningkatan sensitivitas hERG melalui optimalisasi struktural, hal ini masih mengakibatkan kardiotoksisitas dalam model kardiotoksisitas *ex vivo*. Mengingat masalah keamanan ini menjadi pertanda yang baik

untuk dilakukan pengembangan TAM16 yang lebih unggul dan minim efek toksisitasnya[12].

Berdasarkan permasalahan tersebut, perlu dilakukan penemuan obat baru untuk TB resiten, khususnya pengembangan dan modifikasi terhadap senyawa bioaktif TAM16 terhadap pks13. Orientasi pengikatan terhadap Pks13 dilakukan *molecular docking* dan prediksi farmakokinetik-toksisitas dilakukan menggunakan bantuan perangkat lunak.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini meenggunakan pendekatan *in silico* melalui penambatan Molekuler (*docking).*

Bahan: Struktur kristal 3D Makromelekul enzim Mtb Pks 13 (PDB ID: 5V3Y) [13] yang diunduh dari situs https://rcsb.org/. Struktur 3D ligan uji yang digunakan adalah senyawa hasil modifikasi turunan TAM (benzofuran), modifikasi yang diterapkan menggunakan skema Topliss.

Alat: Perangkat Keras Laptop dengan spesifikasi Processor: AMD Ryzen™ 7 6800H Mobile Processor (8-core/16-thread, 20MB cache, up to 4.7 GHz max boost); Memory: 16 GB DDR5-4800 SO-DIMM *2; Storage: 512GB PCIe® 4.0 NVMe™ M.2 SSD; Graphic: NVIDIA® GeForce RTX™ 3050 Laptop GPU; Display: 15.6-inch OLED FHD (1920 x 1080) 16:9 250nits anti-glare panel serta Dengan sistem operasi Windows 11 64bit, software iGem-Dock, Discovery Studio Vsualizer, Marvin Sketch, Applikasi webbase SWISSADME dan pKCSM.

Metode

Modifikasi Struktur Senyawa

Skema Topliss dipilih sebagai acuan untuk memodifikasi senyawa, yaitu dengan memasukan gugus-gugus yang mempunyai sifat lipofilik, elektronik, dan sterik tertentu, pada posisi tertentu pada struktur senyawa penuntun, dengan prediksi akan menghasilkan aktivitas yang lebih baik[14].

Analisis Aturan Lipinski's

Analisis dilakukan dengan menggunakan SWISSADME. Kriteria aturan lima Lipinski's terdiri dari berat molekul (<500), jumlah hidrogen donor (tidak lebih dari 5 gugus hidrogen donor), jumlah akseptor hydrogen (tidak lebih dari 10 gugus hydrogen akseptor), dan nilai log P (tidak lebih dari 5), serta nilai refraksi molar berkisar 30-130.

Preparasi Struktur Makromolekul Target

Struktur kristal enzim Mtb Pks 13 (PDB ID: 5V3Y) dibersihkan molekul H_2O-nya dan dipisahkan ligan reference-nya menggunakan *Discovery Studio Visualizer* (DSV) dan disimpan dalam format *.pdb [15]. Hasil preparasi ini akan digunakan untuk proses *docking*.

Penyiapan Struktur Ligan Uji

Senyawa/ligan uji pada Penelitian ini adalah senyawa hasil modifikasi yang Digambar/dimodelkan menggunakan Marvin Sketch.

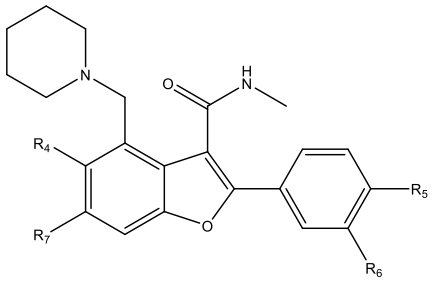
Validasi Metode Docking

Validasi docking dilakukan menggunakan iGem-Dock. Validasi dilihat dari indicator nilai RMSD; RMSD ≤ 1Å untuk konformasi yang baik atau menyerupai yang sebenarnya, 1Å < RMSD ≤ 2Å untuk konformasi yang mendekati sebenarnya, 2Å < RMSD ≤ 3Å untuk konformasi dengan kesalahan dan RMSD> 3 Å untuk konformasi buruk.

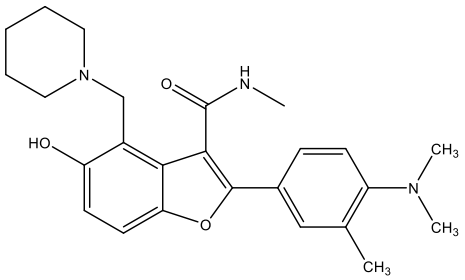
Docking Senyawa Uji

Docking dilakukan menggunakan parameter yang sama persis seperti pada validasi docking.

HASIL DAN PEMBAHASAN



Gambar 1. Senyawa Penuntun



Gambar 2. Senyawa Hasil Modifikasi (16a)

Modifikasi struktur dilakukan dengan penambahan gugus -OH pada R4, $-N(CH_3)_2$ pada R5, dan $-CH_3$ pada R6 (Gambar 1 dan 2). Modifikasi tersebut dimungkinkan senyawa akan memberikan aktivitas yang lebih baik, maka dari itu ditambahkan subtitusi gugus $-CH_3$ dan $-N(CH_3)_2$ dimungkinkan dapat meningkatkan nilai lipofilik, hal tersebut

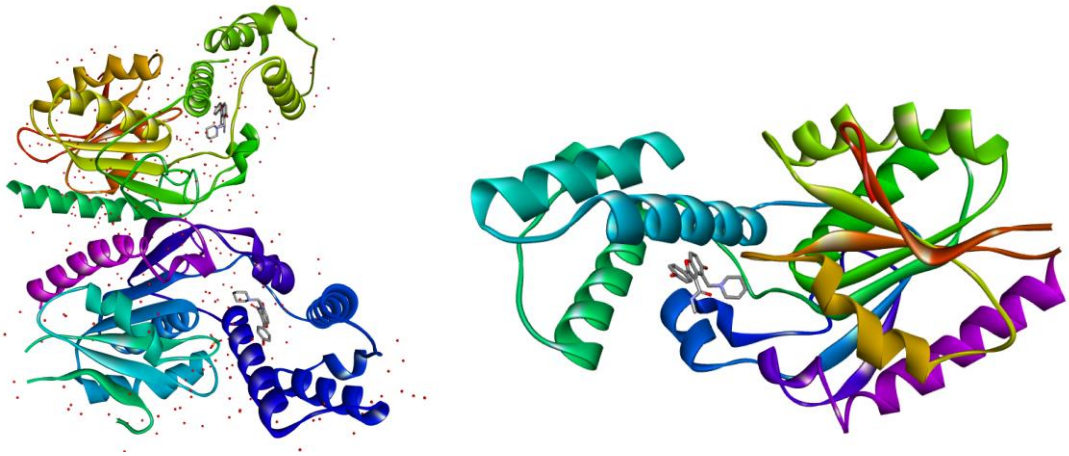
selaras dengan pernyataan Siswandono, (2016) dimana untuk mendapatkan aktivitas yang terbaik maka diperlukan gugus yang dapat meningkatkan nilai lipofilik[16].

Tabel 1 menunjukan senyawa hasil modifikasi memenuhi aturan Lipinski's, artinya senyawa dimungkinkan dapat diberikan secara oral karena mudah diabsorbsi. Aturan Lipinski's dikenal sebagai Indeks Obat Dunia, massa molekul yang lebih besar dari 500 untuk senyawa obat menyiratkan bahwa nilai koefisien partisi oktanol-air (logP) lebih tinggi dari +5, nilai donor ikatan Hidrogen (HBOND=HBD), yang dinyatakan dengan jumlah ikatan gugus OH dan NH lebih besar dari 5, dan Reseptor Hidrogen (HBA) yang dinyatakan dengan jumlah atom O dan N lebih besar dari 10. Dengan demikian, senyawa obat akan sulit diserap[17–20].

Tabel 1. Aturan Lipinski's senyawa 16a

Log $P_{o/w}$	3,65
Jumlah ikatan hidrogen aseptor	4
Jumlah ikatan hidrogen donor	2
Refraksi molar	129,54
Bobot molekul	421,53 g/mol

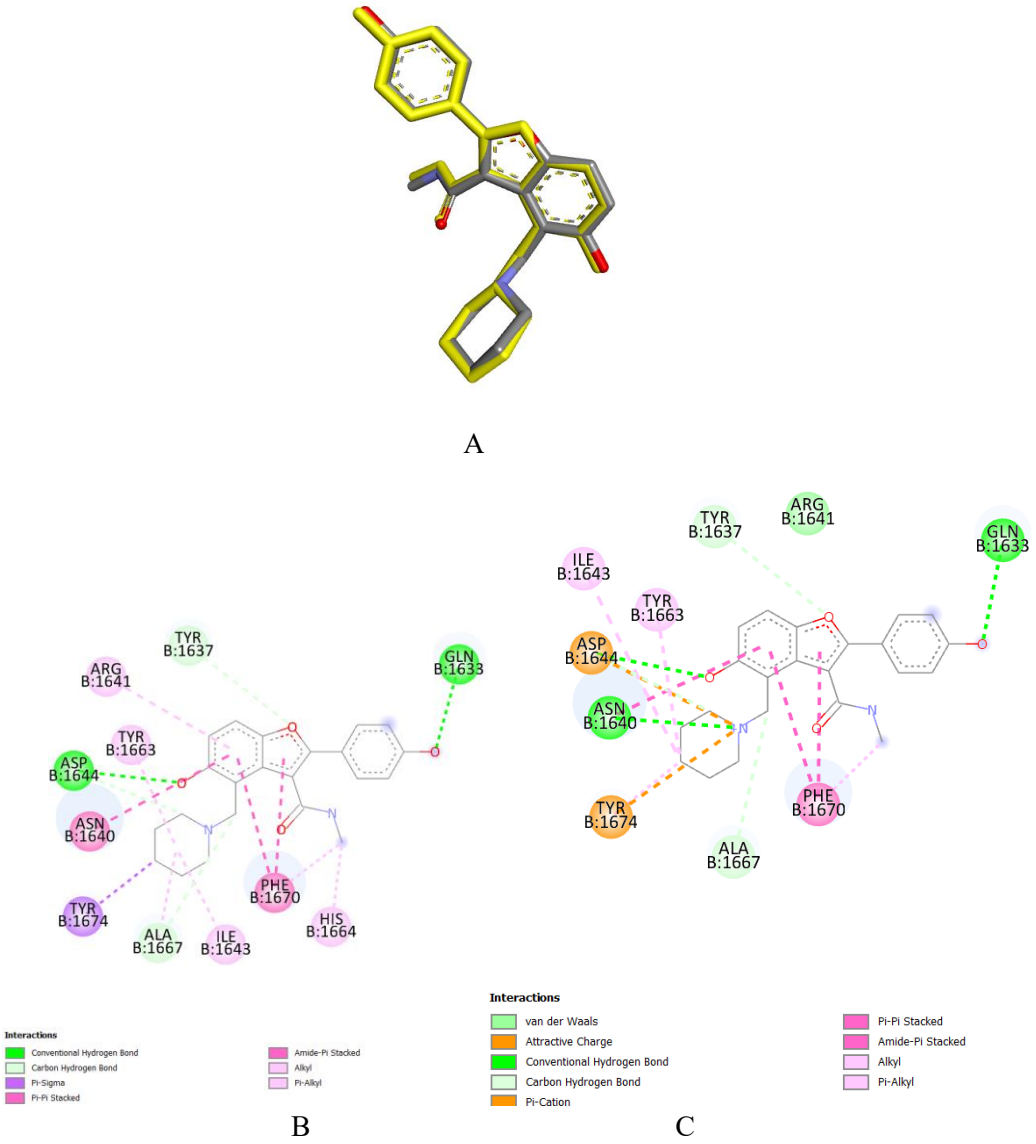
Ko-kristal protein target disajikan pada Gambar 3. Preparasi protein Mtb Pks 13 (PDB ID: 5V3Y) [13] dengan menghilangkan molekul H_2O dan memisahkan ligan *native* menggunakan *Discovery Studio Visualizer* (DSV) dan disimpan dalam format *.pdb [15] . protein target ini dipilih didasarkan pada kualitas hasil validasi resolusi yang baik (1,98 A dari persyaratan < 2,5A), metode yang digunakan yakni Difraksi X-Ray , serta memiliki ligan alami/reference dari tipe senyawa yang sama pada penelitian ini.



A B

Gambar 3. Protein target dan *reference* ligan. Mtb Pks 13 sebelum preparasi (A); Mtb Pks 13 sesudah preparasi dan ligan reference (B).

Hasil re-docking reference ligan dengan protein Mtb Pks 13, disajikan pada Gambar 4 dan Tabel 2. Metode dikatakan valid jika *Root Mean Square Deviation* (RMSD) antara konformasi pose hasil re-docking dengan kristalografi ≤2Å; kemiripan profil ikatan *residu* asam amino; dan intermolekul ligan-protein[21]. Berdasarkan hasil re-docking dapat dinyatakan metode docking yang diterapkan adalah valid nilai RMSD ≤ 2Å.



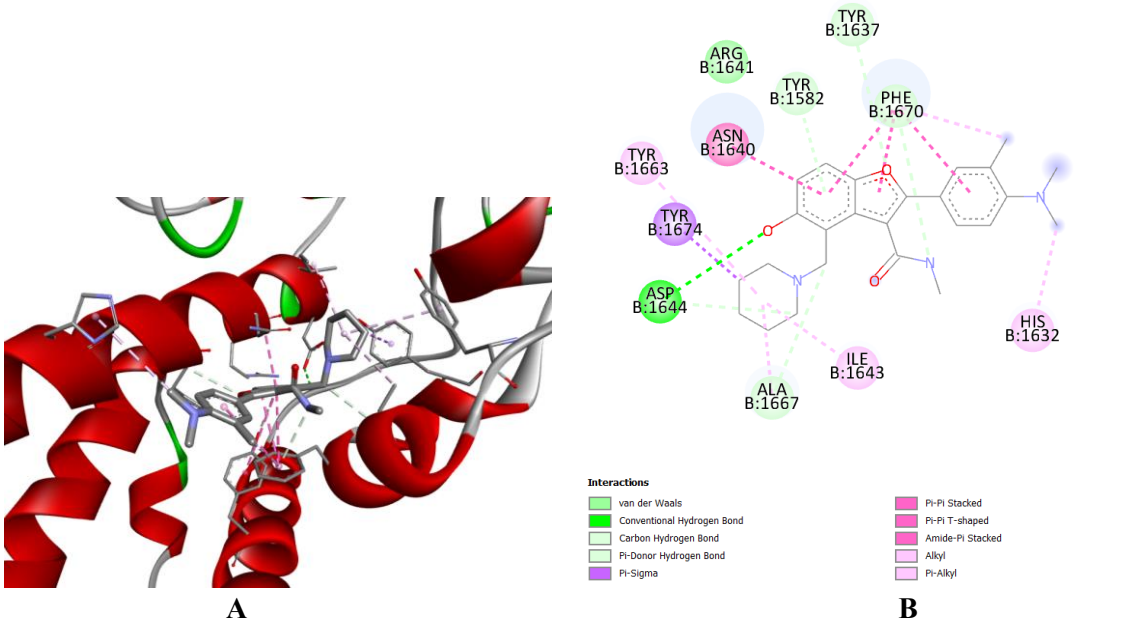
Gambar 4. Validasi Docking Mtb Pks 13. Superimpose TAM16 ko-kristal dan re-docking: ko-kristal (metallic); re-docking (kuning) (A); interaksi TAM16 ko-cristal (B); dan interaksi TAM16 re-docking (C)

Tabel 2. Validasi docking ligan reference

Ligan	RMSD (A)	deltaG (kkal/moL)	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik	Elektrostatik
TAM16 ko-kristal	-	-	**ASP B;1644; TYR B:1637; GLN B:1633; ALA B:1667**	TYR B:1674; ALA B:1667; ILE B: 1643; PHE B: 1670; HIS B:1664; ARG B:1641; TYR B:1663; ASN B:1640	-
TAM16 re-docking	0,1973	-7,7731	**ASP B:1644; TYR B:1637; GLN B:1633; ALA B:1667**	ASN B:1640; TYR B:1674; PHE B:1670; TYR B:1663; ILE B:1643	ASP B:1644; TYR B:1674

Senyawa baru 16a ditambatkan terhadap protein target menggunakan parameter yang diterapkan pada validasi docking disajikan pada gambar 5 dan tabel 3. Ligan uji memiliki energi terendah jika dibandingkan dengan TAM16 sebagai ligan reference. Interaksi yang terjadi anatara senyawa uji terlihat melibatkan beberapa tipe interaksi meliputi hidrofobik dan hidrogen.

Berdasarkan hasil Penelitian diduga residu asam amino **ASP B:1644; ALA B:1667; dan TYR B:1637** adalah sisi aktif dan kunci untuk pengikatan dengan ligan/senyawa inhibitor. Hal tersebut dapat dilihat pada interaksi ko-kristal, re-docking, dan penambatan senyawa uji, residu tersebut selalu muncul membentuk interaksi yakni ikatan hidrogen. Ikatan hidrofobik adalah faktor terpenting dalam kestabilan protein. Ikatan hidrogen juga mempengaruhi stabilitas protein, meskipun pada tingkat yang lebih rendah dibandingkan ikatan hidrofobik[22,23][24]. Kekuatan penting lainnya dalam penggabungan daerah non polar molekul obat dengan daerah non polar reseptor biologis adalah ikatan hidrofobik. Molekul obat yang tidak larut dalam air akan bergabung dengan molekul air di sekitarnya melalui ikatan hidrogen, membentuk struktur quasi-crystalline (icebergs) [16,25]. Maka, interaksi hidrofobik menjadi faktor kunci dalam mempertahankan keseimbangan kompleks[24].



A **B**

Gambar 5. Hasil penambatan molekul senyawa baru. Pengikatan senyawa baru pada target Mtb Pks 13 (A-B)

Tabel 3. Parameter hasil docking senyawa baru

Ligan	Delta G (kkal/moL)	Konstanta inhibisi (μM)	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrofobik
Senyawa baru hasil modifikasi 16a	-9,030	**0,985**	**ASP B:1644; ALA B:1667; TYR B:1637**; B:1582; PHE B1670	ALA B:1667; TYR B:1582; PHE B1670; TYR B:1637; ILE B:1643; HIS B:1632; ASN B: 1640; TYR B:1663; TYR B:1674

TAM16 re-docking	-7,773	**0,998**	**ASP B:1644; ALA B:1667; TYR B:1637**; GLN B:1633	ASN B:1640; TYR B:1674; PHE B:1670; TYR B:1663; ILE B:1643

Ikatan Hidrogen antara protein dan ligan sering ditemukan. Pasangan yang menghantarkan proton (disebut donor hydrogen bond) dalam sistem biologis (protein/reseptor) umumnya adalah NH3 atau OH. Hubungan tersebut menjadi kuat karena atom hidrogen dari kelompok donor terhubung dengan atom yang sangat elektronegatif, menyebabkan perpindahan elektron atom hidrogen ke atom tetangga yang tinggi nilai elektronegatifnya[22].

Hubungan hidrogen terjadi saat atom H berikatan dengan atom yang memiliki sifat elektronegatif dan memiliki sepasang elektron bebas dengan oktet lengkap, seperti O, N, dan F. Kekuatan ikatan hidrogen berkisar antara 1-10 kkal/mol, dengan rata-rata 5 kkal/mol. Hidrogen bonding biasanya terjadi pada senyawa dengan gugus OH...O, NH...O, NH...N, OH...N, NH...F, dan OH...F yang memiliki kekuatan yang bervariasi[16,25–27]. Hubungan antara O…H termasuk dalam kategori kurang kuat[27–29]. Dokumentasi/proses penempelan kemudian dinilai menggunakan DSV[30]. Pemodelan molekuler menampilkan struktur 3D hasil doking dan ikatan intermolekul dalam 2D dan 3D dengan software DSV[21]. Evaluasi docking melibatkan penilaian energi ikatan senyawa uji dengan protein kompleks, interaksi residu asam amino, dan interaksi antarmolekul. Parameter konformasi ligan-protein yang stabil adalah nilai energi ikatan terendah[31].

SIMPULAN

Hasil energi pengikatan menunjukkan senyawa uji memiliki energi ikatan lebih rendah (-9,03 kkal/moL) terhadap Mtb Pks 13 daripada ligan referensi (TAM16) (-7,77 kkal/moL), menunjukkan bahwa senyawa baru 16a memiliki ikatan yang lebih stabil dan spontan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada **Direktorat Riset, Teknologi, dan Pengabdian kepada Masyarakat (DRTPM)**. Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset dan Teknologi, Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset dan Teknologi Republik Indonesia yang telah mendanai penelitian ini melalui Program Pendanaan Penelitian Dasar Tahun 2024.

DAFTAR PUSTAKA

[1] WHO. Global Tuberculosis Report 2023. 2023rd ed. Geneva: WHO; 2023.

[2] WHO. Global Tuberculosis Report 2020. WHO 2020.

[3] Kemenkes RI. Laporan Program Penanggulangan Tuberkulosis Tahun 2022. 2023rd ed. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2022.

[4] Bastos ML, Lan Z, Menzies D. An updated Systematic Review and Meta-analysis for Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. Eur Respir J 2017;49:1–15.

[5] Nugraha R. Telaah in silico dan Uji Aktivitas Senyawa Sulfonyl-amidine Turunan Piperin Sebagai Kandidat Anti-TB MDR. Universitas Hasanuddin Makassar, 2023.

[6] Zhang W, Lun S, Wang SH, Jiang XW, Yang F, Tang J, et al. Identification of Novel Coumestan Derivatives as Polyketide Synthase 13 Inhibitors Against Mycobacterium tuberculosis. J Med Chem 2018;61:791–803.

[7] Ruswanto R. Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohydrazide pada Mycobacterium tuberculosis Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA). J Kesehat Bakti Tunas Husada J Ilmu-Ilmu Keperawatan 2015;13:135–41.

[8] Nugrahaeni DK, Malik US. Analisis Penyebab Resistensi Obat Anti Tuberkulosis. J Kesehat Masy

2013;8:113–20.

[9] Aggarwal A, Parai MK, Shetty N, Wallis D, Woolhiser L, Hastings C, et al. Development of a Novel Lead that Targets M. tuberculosis Polyketide Synthase 13. Cell 2017;170:249–59.

[10] Szumowsk JD, Lynch JB. Profile of Delamanid for The Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis. Drug Des Devel Ther 2015;9:677–82.

[11] Choudhary S, Kesavan AK, Juneja V, Thakur S. Molecular Modeling, Simulation and Docking of Rv1250 Protein from Mycobacterium tuberculosis. Front Bioinforma 2023;3:1–12.

[12] Wilson C, Ray P, Zuccotto F, Hernandez J, Aggarwal A, Mackenzie C, et al. Optimization of TAM16, a Benzofuran That Inhibits the Thioesterase Activity of Pks13; Evaluation Toward a Preclinical Candidate for a Novel Antituberculosis Clinical Target. J Med Chem 2022;65:409–23.

[13] Krieger I V., Yalamanchili S, Dickson P, Engelhart CA, Zimmerman MD, Wood J, et al. Inhibitors of the Thioesterase Activity of Mycobacterium tuberculosis Pks13 Discovered Using DNA-Encoded Chemical Library Screening. ACS Infect Dis 2024;10:1561–75. https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.3c00592.

[14] Lazzarotto M, Heinzen VEFF, Yunes RA. Optimized modified Topliss method: A tool for quantitative structure-activity relationship studies. Arzneimittel-Forschung/Drug Res 2005;55:604–15. https://doi.org/10.1055/s-0031-1296911.

[15] Huey R, Morris GM, Forli S. Using AutoDock 4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: A Tutorial, 2012.

[16] Siswandono & Soekardjo B. Kimia Medisinal. Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press; 2017.

[17] Chen X, Li H, Tian L, Li Q, Luo J, Zhang Y. Analysis of the Physicochemical Properties of Acaricides Based on Lipinski's Rule of Five. Https://HomeLiebertpubCom/Cmb 2020;27:1397–406. https://doi.org/10.1089/CMB.2019.0323.

[18] Liu YY, Feng XY, Jia WQ, Jing Z, Xu WR, Cheng XC. Identification of novel PI3Kδ inhibitors by docking, ADMET prediction and molecular dynamics simulations. Comput Biol Chem 2019;78:190–204. https://doi.org/10.1016/J.COMPBIOLCHEM.2018.12.002.

[19] Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S. Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (M pro) from Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. Preprints 2020:1–14. https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1.

[20] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv Drug Deliv Rev 2001;46:3–26. https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0.

[21] Sari IW, Junaidin J, Pratiwi D. STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA FLAVONOID HERBA KUMIS KUCING (Orthosiphon stamineus B.) PADA RESEPTOR α-GLUKOSIDASE SEBAGAI ANTIDIABETES TIPE 2. J Farmagazine 2020;7:54. https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.194.

[22] Klebe G. Protein–Ligand Interactions as the Basis for Drug Action. Drug Des 2013:61–88. https://doi.org/10.1007/978-3-642-17907-5_4.

[23] Sharp KA. 22.3. Electrostatic interactions in proteins. 2006.

[24] Pace CN, Fu H, Fryar KL, Landua J, Trevino SR, Shirley BA, et al. Contribution of Hydrophobic Interactions to Protein Stability. J Mol Biol 2011;408:514. https://doi.org/10.1016/J.JMB.2011.02.053.

[25] Patrick GL. An Introduction to Medicinal Chemistry Fifth Edition. 5th Ed. New York: OXFORD; 2013. https://doi.org/10.1016/0307-4412(76)90096-0.

[26] Böhm H-J, Schneider G. Protein-ligand interactions from molecular recognition to drug design. Wiley-VCH; 2003.

[27] N Baker BE. 22.2. Hydrogen bonding in biological macromolecules. 2006.

[28] Itoh Y, Nakashima Y, Tsukamoto S, Kurohara T, Suzuki M, Sakae Y, et al. N+-C-H···O Hydrogen bonds in protein-ligand complexes. Sci Rep 2019;9. https://doi.org/10.1038/S41598-018-36987-9.

[29] Panigrahi SK, Desiraju GR. Strong and weak hydrogen bonds in the protein–ligand interface. Proteins Struct Funct Bioinforma 2007;67:128–41. https://doi.org/10.1002/PROT.21253.

[30] Khalil M, Amin M, Lukiati B. Analisis Potensi Senyawa Repensol Sebagai Kandidat Inhibitor Replikasi Virus Hepatitis B Secara In Silico 2020:1–6.

[31] Manna A, Laksitorini MD, Hudiyanti D, Siahaan P. Molecular Docking of Interaction between ECadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH2) Simulated on 20 ns. J Sci Appl Chem 2017;20:30–6.