

**MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMICS SENYAWA
MINYAK ATSIRI HERBA TIMI (*Thymus vulgaris*) SEBAGAI
ANTITUBERKULOSIS TERHADAP *ENOYL-ACYL CARRIER PROTEIN*
(ACP)-REDUCTASE (InhA)**

**Skripsi
Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Farmasi**

**Oleh:
Desynta Fiddyastuti
1604015154**


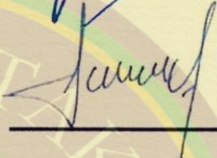






**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan judul

**MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMICS SENYAWA
MINYAK ATSIRI HERBA TIMI (*Thymus vulgaris*) SEBAGAI
ANTITUBERKULOSIS TERHADAP ENOYL-ACYL CARRIER PROTEIN
(ACP)-REDUCTASE (InhA)**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Desynta Fiddyastuti, NIM 1604015154

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>5/12/21</u>
<u>Penguji I</u> Dr. apt. Supandi, M.Si.		<u>02 / 12 / 2020</u>
<u>Penguji II</u> Hanifah Rahmi, S.Si., M.Biomed.	Acc 	<u>10 / 12 / 2020</u>
<u>Pembimbing I</u> Rizky Arcinthy Rachmania, M.Si.		<u>19-12-2020</u>
<u>Pembimbing II</u> apt. Hariyanti, M.Si.		<u>16 / 12 / 2020</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Farmasi apt. Kori Yati, M.Farm.		<u>9/12-2020</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal: **9 November 2020**

ABSTRAK

MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMICS SENYAWA MINYAK ATSIRI HERBA TIMI (*Thymus vulgaris*) SEBAGAI ANTITUBERKULOSIS TERHADAP *ENOYL-ACYL CARRIER PROTEIN* (ACP)-REDUCTASE (InhA)

**Desynta Fiddyastuti
1604015154**

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Herba timi (*Thymus vulgaris*) menjadi salah satu tumbuhan yang senyawa minyak atsirinya telah diteliti dengan menunjukkan aktivitas menghambat pertumbuhan bakteri MTB. Tujuan penelitian ini untuk memprediksi kandidat pada senyawa dalam minyak atsiri dari herba timi terhadap reseptor target *enoyl-acyl carrier protein (ACP)-reductase* (InhA) pada dinding sel bakteri dengan menggunakan obat pembanding yaitu Isoniazid. Penelitian ini menggunakan metode *molecular docking* dengan *software Autodock* untuk mengetahui senyawa dalam minyak atsiri dari herba timi yang memiliki potensi terbaik sebagai kandidat antituberkulosis dilihat dari energi ΔG , kluster, dan Ki serta menggunakan metode *molecular dynamics* dengan *software GROMACS* untuk melihat kestabilan melalui analisis energi potensial, RMSD, RMSF, Girasi, dan MMPBSA. Hasil penelitian dengan metode *molecular docking* berdasarkan parameter energi ΔG , kluster, dan Ki senyawa α -Cadinol, τ -Cadinol, dan Camphora diprediksi memiliki afinitas yang baik dan hasil dari metode *molecular dynamics* berdasarkan parameter MMPBSA menunjukkan bahwa α -Cadinol, τ -Cadinol, dan Camphora menunjukkan kestabilan yang baik selama simulasi *molecular dynamics*. Kesimpulan dari penelitian ini yaitu senyawa α -Cadinol, τ -Cadinol, dan Camphora dari herba timi mempunyai potensi sebagai kandidat obat antituberkulosis.

Kata Kunci: *Thymus vulgaris*, *Enoyl-Acyl Carrier Protein (ACP)-Reductase* (InhA), Antituberkulosis, *Molecular Docking*, dan *Molecular Dynamics*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillahirabbil'alamin, penulis menanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi, dengan judul”

MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMICS SENYAWA MINYAK ATSIRI HERBA TIMI (*Thymus vulgaris*) SEBAGAI ANTITUBERKULOSIS TERHADAP ENOYL-ACYL CARRIER PROTEIN (ACP)-REDUCTASE (InhA)”.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi (S.Farm.) pada Program Studi Farmasi FFS UHAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Allah Subhanahu Wa Ta'ala, berkat rahmat serta hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
2. Bapak Sutarno dan Ibu Tintin Martini tercinta dan tersayang, selaku Orang Tua penulis yang selalu mengingatkan untuk fokus belajar, serta Mas Tino Fidyantoro, S.Pd., yang selalu memberikan motivasi serta semangat. Tidak lupa ucapan terimakasih yang sedalam-dalamnya atas kontribusi yang selama ini di berikan berupa dukungan moril, finansial dan doa yang selalu di curahkan kepada penulis.
3. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
4. Ibu Rizky Arcintha Rachmania, M.Si., selaku Pembimbing I dan Ibu apt. Hariyanti, M.Si., selaku Pembimbing II senantiasa memberikan ilmu yang bermanfaat kepada penulis dalam melaksanakan penelitian serta senantiasa pula meluangkan waktu dan memberikan arahan, saran serta dukungan kepada penulis.
5. Bapak Dr. Adia Putra Wirman, M.Si., selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan serta masukan yang sangat berguna bagi penulis selama penulis menempuh masa perkuliahan dan selama penulisan skripsi.

Akhir kata, Penulis berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan dapat memberikan kontribusi ilmu pengetahuan bagi semua pihak.

Jakarta, Oktober 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Tuberkulosis	4
2. Isoniazid	4
3. Enzim <i>Enoyl-Acyl Carrier Protein (ACP)-Reductase (InhA)</i>	5
4. Herba Timi	7
5. Interaksi Ikatan Obat dengan Reseptor	11
6. Proses <i>Drug Discovery And Develoment</i>	12
7. <i>Lipinski's Rule of Five</i>	14
8. <i>Computer-Aided Drug Design</i>	14
B. Kerangka Berpikir	17
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	18
A. Tempat dan Waktu Penelitian	18
1. Tempat Penelitian	18
2. Waktu Penelitian	18
B. Alat dan Bahan Penelitian	18
1. Alat Penelitian	18
2. Bahan Penelitian	18
C. Pola Penelitian	20
D. Prosedur Penelitian	20
1. Pengunduhan Ligan	20
2. Skrining <i>Lipinski's</i>	20
3. Preparasi Reseptor	21
4. Preparasi Ligan	21
5. Validasi Metode dengan <i>Redocking</i>	21
6. <i>Virtual Screening</i> dengan <i>Molecular Docking</i>	21
7. Analisis dan Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i>	22
8. Simulasi <i>Molecular Dynamics</i>	22
a. Konversi PDB File	22
b. Pembentukan <i>Box</i>	22
c. Solvasi	22

	d. Minimisasi Energi	23
	e. Simulasi <i>Molecular Dynamics</i>	23
	f. Analisis Hasil <i>Molecular Dynamics</i>	23
	g. Visualisasi Hasil <i>Molecular Dynamics</i>	24
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	25
	A. Pemilihan Ligan Berdasarkan <i>Lipinski's</i>	25
	B. Pemilihan dan Penyiapan Struktur Reseptor	28
	C. Optimasi Struktur Ligan	29
	D. Validasi Metode	30
	E. Simulasi <i>Molecular Docking</i> dengan <i>Autodock</i>	31
	F. Analisis dan Visualisasi Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i>	32
	G. Simulasi <i>Molecular Dynamics</i> dengan <i>GROMACS</i>	40
	1. Penyiapan <i>File .gro</i> Pembentukan <i>Box</i>	40
	2. Solvasi <i>Molecular Dynamics</i>	42
	3. Minimisasi Energi <i>Molecular Dynamics</i>	45
	4. <i>Molecular Dynamics</i>	45
	a. Ekuilibrasi <i>Molecular Dynamics</i>	45
	b. Produksi <i>Molecular Dynamics</i>	45
	5. Analisis Hasil Simulasi <i>Molecular Dynamics</i>	46
	a. Energi Potensial	46
	b. <i>Root Mean Square Deviation (RMSD)</i>	47
	c. <i>Root Mean Square Fluctuation (RMSF)</i>	48
	d. Jari-Jari Girasi	49
	e. <i>Molecular Mechanics/Poisson-Boltzman Surface Area (MMPBSA)</i>	50
	6. Visualisasi Hasil Simulasi <i>Molecular Dynamics</i>	51
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	58
	A. Simpulan	58
	B. Saran	58
DAFTAR PUSTAKA		59
LAMPIRAN		63

DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Hasil <i>Screening</i> Ligan Berdasarkan <i>Lipinski's</i>	26
Tabel 2. Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i>	33
Tabel 3. Hasil Visualisasi Ligan Terbaik <i>Molecular Docking</i>	36
Tabel 4. Hasil Analisis Energi MMPBSA	50
Tabel 5. Hasil Visualisasi Interaksi <i>Molecular Docking-Molecular Dynamics</i>	55

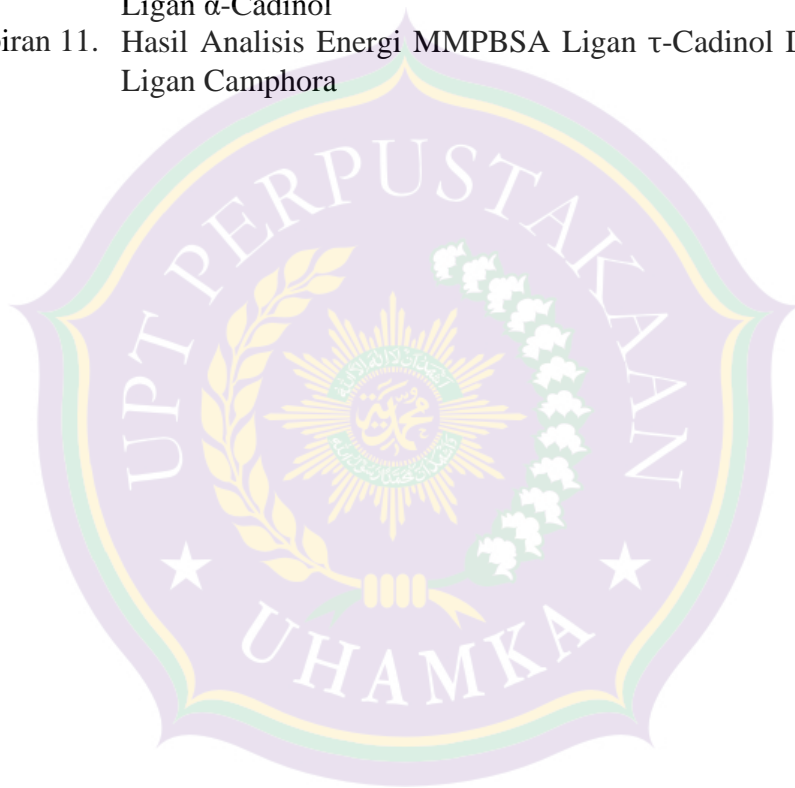


DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Struktur Isonizaid (INH)	5
Gambar 2. Biosintesis Asam Mikolat <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	6
Gambar 3. Tanaman Herba Timi	7
Gambar 4. Struktur Herba Timi	8
Gambar 5. Struktur Herba Timi	9
Gambar 6. Struktur Herba Timi	10
Gambar 7. Tahap-Tahap Pengembangan Dan Penemuan Obat	13
Gambar 8. Pola Penelitian	20
Gambar 9. Hasil Optimasi Struktur Isoniazid	30
Gambar 10. Visualisasi Hasil Validasi <i>Redocking</i>	31
Gambar 11. Visualisasi 2D Interaksi Ligan Isoniazid-Reseptor InhA	38
Gambar 12. Visualisasi 2D Interaksi Ligan τ -Cadinol-Reseptor InhA	38
Gambar 13. Visualisasi 2D Interaksi Ligan α -Cadinol-Reseptor InhA	39
Gambar 14. Visualisasi 2D Interaksi Ligan Camphora-Reseptor InhA	39
Gambar 15. Visualisasi <i>File Box.gro</i> Kompleks Protein Isoniazid	40
Gambar 16. Visualisasi <i>File Box.gro</i> Kompleks Protein τ -Cadinol	41
Gambar 17. Visualisasi <i>File Box.gro</i> Kompleks Protein Camphora	41
Gambar 18. Visualisasi <i>File Box.gro</i> Kompleks Protein α -Cadinol	42
Gambar 19. Visualisasi <i>File Solv.gro</i> Kompleks Protein Isoniazid	43
Gambar 20. Visualisasi <i>File Solv.gro</i> Kompleks Protein τ -Cadinol	43
Gambar 21. Visualisasi <i>File Solv.gro</i> Kompleks Protein Camphor	44
Gambar 22. Visualisasi <i>File Solv.gro</i> Kompleks Protein α -Cadinol	44
Gambar 23. Trajektori Energi Potensial Hasil <i>Molecular Dynamics</i>	46
Gambar 24. Trajektori RMSD Hasil <i>Molecular Dynamics</i>	47
Gambar 25. Trajektori RMSF Hasil <i>Molecular Dynamics</i>	49
Gambar 26. Trajektori Jari-Jari Girasi Hasil <i>Molecular Dynamics</i>	49
Gambar 27. Visualisasi 2D Interaksi Ligan Isoniazid	51
Gambar 28. Visualisasi 2D Interaksi Ligan α -Cadinol	51
Gambar 29. Visualisasi 2D Interaksi Ligan τ -Cadinol	52
Gambar 30. Visualisasi 2D Interaksi Ligan Camphora	52

DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Data Eksperimental Makromolekul 2X23	63
Lampiran 2. Hasil Validasi <i>Redocking</i> Dengan <i>Software PyMOL</i>	63
Lampiran 3. <i>File Ions.mdp</i>	64
Lampiran 4. <i>File Minim.mdp</i>	64
Lampiran 5. <i>File Nvt.mdp</i>	65
Lampiran 6. <i>File Npt.mdp</i>	66
Lampiran 7. <i>File Md_50.mdp</i>	67
Lampiran 8. <i>File Polar.mdp</i>	68
Lampiran 9. <i>File Apolar_sasa.mdp</i>	70
Lampiran 10. Hasil Analisis Energi MMPBSA Ligan Isoniazid Dan Ligan α -Cadinol	72
Lampiran 11. Hasil Analisis Energi MMPBSA Ligan τ -Cadinol Dan Ligan Camphora	73



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Kepanjangan
CADD	<i>Computer Aided Drug Design</i>
FAS	<i>Fatty Acid Synthase</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
INH	<i>Isoniazid</i>
Ki	<i>Konstanta inhibisi</i>
LBDD	<i>Ligan-Base Drug Design</i>
MIC	<i>Minimum Inhibitor Concentration</i>
MMPBSA	<i>Molecular Mechanics/Poisson-Boltzman Surface Area</i>
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
ns	<i>Nanosecond</i>
Rg	<i>Radius Of Gyration</i>
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
RMSF	<i>Root Mean Square Fluctuations</i>
SBDD	<i>Structure-Base Drug Design</i>
SPC	<i>Simple Point Charger</i>
TB	<i>Tuberculosis</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular langsung yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) serta ditularkan melalui droplet yang mengandung bakteri MTB. Sebagian besar bakteri TB menyerang paru-paru, tetapi juga dapat mengenai organ tubuh lainnya (Depkes RI, 2011). Diperkirakan, sekitar sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi MTB. Indonesia merupakan negara dengan pasien TB terbanyak ketiga di dunia setelah India dan China. Kasus TB di Indonesia kisaran 5,8 dari total kasus TB di dunia. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) bahwa kasus TB di Indonesia mencapai 842.000 kasus. Pada 2017, sebanyak 116.000 jiwa meninggal akibat TB di Indonesia (Depkes RI, 2015; WHO, 2019). Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) merupakan bakteri yang mempunyai dinding sel kaya akan lipid dan peptidoglikan yang mengandung arabinogalaktan, lipoarabinomanan dan asam mikolat. Asam mikolat menjadi komponen penting dalam pembentukan dinding sel oleh MTB melalui biosintesis yang melibatkan enzim *enoyl-acyl carrier protein (ACP)-reductase* (InhA) (Marrakchi *et al.*, 2014). Pengobatan TB saat ini bertujuan untuk menyembuhkan pasien, mencegah kematian, mencegah kekambuhan, dan memutuskan rantai penularan (Depkes RI, 2015).

Salah satu obat lini pertama TB yang digunakan yaitu Isoniazid (INH). INH memiliki tingkat efikasi terbesar dengan derajat toksisitas yang dapat diterima. INH bekerja dengan menghambat *enoyl-acyl carrier protein (ACP)-reductase* yang dikode oleh gen InhA dalam biosintesis asam mikolat pada bakteri, yang merupakan unsur penting pembentukan dinding sel MTB (Goodman dan Gilman, 2015; Marrakchi *et al.*, 2014). Penggunaan obat INH dalam jangka panjang dapat menyebabkan efek samping pada organ hati (Goodman dan Gilman, 2015). Hal ini mendorong upaya penanggulangan tuberkulosis, salah satunya dengan eksplorasi bahan alam (Dizaji *et al.*, 2018).

Banyak tumbuhan obat yang sangat menguntungkan, terutama jika dapat dimaksimalkan kegunaannya. Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas antibakteri terhadap MTB yaitu herba timi (*Thymus vulgaris*). Senyawa dalam

minyak atsiri dari herba timi memiliki aktivitas yang dapat menghambat atau membunuh pertumbuhan bakteri dengan nilai MIC 0,2% sampai 0,03% (v/v) (Sadiki et al., 2014). Kandungan minyak atsiri dari herba timi secara *in vitro* menunjukkan aktifitas antibakteri terhadap MTB dengan nilai MIC 1 µg/mL dengan nilai MIC Isoniazid, Ethambutol, Streptomycin, dan Cycloserin kisaran 10 µg/mL serta MIC Rifampisin dan Kanamycin kisaran 40 µg/mL (Dizaji et al., 2018). Herba timi menunjukkan aktivitas terhadap MTB sehingga dapat diprediksi menjadi kandidat obat antituberkulosis (Rahgozar et al., 2018).

Pendekatan konvensional dalam penemuan obat baru memerlukan waktu yang panjang dan biaya yang relatif besar. Selain itu, menurut data *US Food and Drug Administration* (FDA) bahwa lebih dari 90% senyawa kimia yang baru ditemukan gagal saat diuji pada manusia karena masalah keamanan dan efikasi. Hal tersebut mendorong pendekatan desain kandidat obat dengan program komputer, salah satunya *Computer-Aided Drug Design* (CADD). Pendekatan tersebut dibagi menjadi dua yaitu *structure-base drug design* (SBDD) menggunakan ligan-reseptor dan *ligand-base drug design* (LBDD) menggunakan ligan tanpa reseptor (Arba, 2019). Selain pendekatan CADD, skrining *Lipinski's Rule of Five* juga diterapkan pada proses ini dengan tujuan untuk mengutamakan senyawa dengan kemungkinan peningkatan penyerapan obat oral yang baik (Doak, 2014). Penelitian yang dilakukan yaitu pendekatan SBDD dengan memprediksi interaksi ikatan ligan herba timi sebagai antituberkulosis terhadap reseptor *enoyl-acyl carrier protein (ACP)-reductase* (InhA) menggunakan metode *molecular docking* dan metode *molecular dynamics*. Simulasi *molecular docking* menggunakan *software Autodock* (<http://autodock.scripps.edu>) yang memiliki kelebihan seperti efektif secara cepat dan akurat dapat memprediksi konformasi energi dari suatu ikatan antara ligan dan reseptor serta sudah banyak penelitian yang menggunakan *software* tersebut (Morris et al., 2012). Simulasi *molecular dynamics* dengan *software GROMACS* (<http://www.gromacs.org>) yang memiliki kelebihan seperti mudah diaplikasikan dan sudah banyak penelitian yang menggunakan *software* tersebut (Arba, 2019).

Berdasarkan data diatas, maka penelitian ini dilakukan pengujian secara *in silico* untuk mempelajari interaksi antara senyawa dalam herba timi sebagai

antituberkulosis terhadap reseptor *enoyl-acyl carrier protein (ACP)-reductase* (InhA). Proses untuk mengetahui besarnya interaksi senyawa dengan target, dilakukan dengan molecular docking meliputi parameter energi bebas ikatan Gibbs (ΔG), kluster, dan konstanta inhibisi (K_i) menggunakan *software Autodock*, sedangkan untuk mengetahui interaksi dan kestabilan yang dimiliki kompleks ligan-reseptor dalam keadaan terhidrasi dilakukan dengan molecular dynamics meliputi parameter energi potensial, girasi, *root mean square deviation* (RMSD), *root mean square fluctuations* (RMSF), dan *molecular mechanics/poisson-boltzman surface area* (MMPBSA) menggunakan *software GROMACS*.

B. Permasalahan Penelitian

Permasalahan penelitian yakni memprediksi senyawa dalam minyak atsiri dari herba timi (*Thymus vulgaris*) sebagai ligan mampu berikatan dengan reseptor *enoyl-acyl carrier protein (ACP)-reductase* (InhA) dan memiliki aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan isoniazid.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi senyawa dalam minyak atsiri dari herba timi (*Thymus vulgaris*) sebagai antituberkulosis terhadap reseptor *enoyl-acyl carrier protein (ACP)-reductase* (InhA) melalui *molecular docking* dan *molecular dynamics*.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diharapkan memperoleh informasi interaksi senyawa dalam minyak atsiri dari herba timi (*Thymus vulgaris*) sebagai antituberkulosis terhadap reseptor *enoyl-acyl carrier protein (ACP)-reductase* (InhA) yang nantinya dapat dikembangkan sebagai obat antituberkulosis pada penyakit tuberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, M., Hess, B., Spoel, D. van der, dan Lindahl, E. (2018). *Gromacs User Manual version 2016*. Sweden: The Gromacs development teams at the Royal Institute of Technology and Uppsala University.
- Arba, M. (2019). *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Yogyakarta: Penerbit Deepublish.
- Baig, M. H., Ahmad, K., Adil, M., Khan, Z. A., dan Kamal, M. A. (2014). Drug Discovery and In Silico Techniques : A Mini-Review. *Enzyme Engineering*, 4(1), 1–3.
- Brooks, G. F. (2007). *Jawetz, Melnick, dan Adelberg's medical microbiology, 23th ed*. Jakarta: EGC.
- Dastmaichi, S., Mivehroud, M. H., dan Sokouti, B. (2016). *Methods and Algorithms for Molecular Docking-Base Drug Design and Discovery*. United State of America: IGI Global.
- Depkes RI. (2011). *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan.
- Depkes RI. (2015). *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI: Tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Dermawan, D., Sumirtanurdin, R., dan Dewantisari, D. (2019). Molecular Dynamics Simulation of Estrogen Receptor Alpha Against Andrografolid as Anti Breast Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(2), 65–76.
- Dizaji, P., Soleimani, Afrugh, dan Saedi. (2018). In vitro Antibacterial Activity of Thymus vulgaris Essential Oil against Mycobacterium tuberculosis. *Microbiology dan Microbial Biotechnology Department*, 4(2), 47–51.
- Doak, Over, Gioardanetto, dan Kihlberg. (2014). Oral Druggable Space beyond the Rule of 5: Insights from Drugs and Clinical Candidates. *Chemistry dan Biology*, 21(9), 1115–1142.
- Gajula, M. P., Kumar, A., dan Ijaq, J. (2016). Protocol for Molecular Dynamics Simulations of Proteins. *Bioprotocol*, 6(23), 1–11.
- Goodman, dan Gilman. (2015). *Dasar Farmakologi Terapi*. Jakarta: EGC.
- Gunawan, S. G., dan Sulistia, G. (2016). *Farmakologi dan Terapi Edisi 6*. Jakarta: UI Press.
- Irianti, Kuswandi, dan Nanang. (2016). *Anti Tuberkulosis*. Yogyakarta: UGM Press.

- Istyastono, E. P. (2018). *Rancangan Obat dan Penapisan Virtual Berbasis Struktur*. Yogyakarta: Sanata Dharma University Press.
- Jacquemard, C., Drwal, M. N., Desaphy, J., dan Kellenberger, E. (2019). Binding mode information improves fragment docking. *Journal of Cheminformatics*, *11*(24), 1–15.
- Junaid, M., Muhseen, T. Z., Ullah, A., Wadood, A., Liu, J., dan Zhang, H. (2014). Molecular Modeling and Molecular Dynamics Simulation Study of the Human Rab9 and RhoBTB3 C-terminus Complex. *Bioinformatics*, *10*(12), 757–763.
- Kaboli, P. J., Ismail, P., dan Ling, K. H. (2018). Molecular Dynamics (MD) Simulations. *Drug Discovery*, *12*(4), 384–400.
- Lesson, P. D. (2016). Molecular Inflation, Attrition and the Rule of Five. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *101*, 22–23.
- Lipinski, C. A. (2016). Rule of Five in 2015 and Beyond: Target and Ligand Structural Limitations, Ligand Chemistry Structure and Drug Discovery Project Decisions. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *101*, 34–41.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., dan Feeney, P. J. (1997). Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advance Drug Delivery Reviews*, *23*(1–3), 3–25.
- Manna, A., Dian, M., Hudiyanti, D., dan Siahaan, P. (2017). Molecular Docking of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH₂) Simulated on 20 ns. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, *20*(1), 30–36.
- Marrakchi, H., Laneelle, A. M., dan Daffe, M. (2014). Review Mycolic Acids : Structures , Biosynthesis , and Beyond. *Chemistry dan Biology*, *21*(1), 34–52.
- Mishra, S., Ojha, K. K., Pandey, P. N., dan Shukla, A. (2018). Trends in Bioinformatics In silico Studies for Potential Natural Inhibitors for Isocitrate Dehydrogenase Type II of Mycobacterium tuberculosis (H37Rv). *Trends in Bioinformatics*, *11*(1), 7–16.
- Morris, G. M., Goodsell, D. S., Piqueu, M. E., Heuy, R., dan Olson, A. (2012). AutoDock Version 4.2. In *Citeseer*. USA: The Scripps Research Institute.
- Muttaqin, F. Z., Pratama, M. F., dan Kurniawan, F. (2019). Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds as Sirtuin-3 (SIRT3) Histone Deacetylase Inhibitor of Melanoma Skin Cancer and their Toxicities Prediction. *Journal of Pharmacopolium*, *2*(2), 112–121.
- Pardeshi, T. A. (2015). Designing Novel Inhibitors for Tuberculosis (Tb) by

Targeting InhA and KasA Using Ligand Based Drug Design. *Journal of Innovations in Pharmaceuticals and Biological Sciences*, 2(2), 159–168.

Purnomo, H. (2013). *Kimia Komputasi untuk Farmasi dan Ilmu Terkait: Uji In Siliko Senyawa Antikanker*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.

Rachmania, R. A. (2019). Validasi Protokol Skrining Virtual dan Analisis Interaksi Inhibitor Antiproliferasi Sel Kanker Berbasis Bahan Alam terhadap Reseptor Cyclin-Dependent Kinase 4 (CDK 4). *Media Farmasi*, 16(1), 21–40.

Rahgozar, N., Khaniki, G. B., dan Sardari, S. (2018). Evaluation of Antimycobacterial and Synergistic Activity of Plants Selected Based on Cheminformatic Parameters. *Iranian Biomedical Journal*, 22(6), 401–407.

Reddy, P., dan Biotech, V. (2016). Review on Thymus vulgaris Traditional Uses and Pharmacological Properties Medicinal dan Aromatic Plants Review on Thymus vulgaris Traditional Uses and Pharmacological Properties. *Medicinal dan Aromatic Plants*, 3(3), 1–4.

Rollando. (2017). *Pengantar Kimia Medisinal*. Malang: CV. Seribu Bintang.

Ruswanto, Ratnasari, A., dan Tuslinah, L. (2015). Sintesis Senyawa N³-(3,5-Dinitrobenzoyl)-Isonicotinohidrazid dan Studi Interaksinya pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 14(1), 63–73.

Sadiki, M., Farah, A., Saad, dan Koraichi, I. (2014). Characterization and Antibacterial Activity of The Essential Oil from Thymus vulgaris cultivated in morocco (taounat) against ten Bacteria. *Journal of Pharmaceutical Research*, 4(5), 314–325.

Setiawan, M. T., dan Yanuar, A. (2018). Virtual Screening and Molecular Dynamics Simulation of Compounds from the Herbal Database of Indonesia Against Histone Deacetylase 2. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 10(1), 235–239.

Siregar, M. I. T. (2015). Mekanisme Resistensi Isoniazid dan Mutasi Gen KatG Ser315Thr (G944C) Mycobacterium tuberculosis Sebagai Penyebab Tersering Resistensi Isoniazid. *Jambi Medical Journal*, 3(2), 119–131.

Siswandono. (2016). Kimia Medisinal 1. In *Kimia Medisinal* (2nd ed.). Surabaya: Airlangga University Press.

Susanti, N. M. P., Laksmiani, N. P. I., Dewi, P. P. . P., dan Dewi, P. Y. C. (2019). Molecular Docking Terpinen-4-ol pada Protein IKK sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis secara In Silico. *Jurnal Farmasi Udayana*, 8(1), 44–49.

Suyanta. (2019). *Buku Ajar Kimia Unsur*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.

- Wang, C., Greene, D., Xiao, L., Qi, R., dan Luo, R. (2018). Recent Developments and Applications of the MMPBSA Method. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 4(87), 1–18.
- Wesołowska, A., dan Jadczyk, D. (2019). Comparison of the Chemical Composition of Essential Oils Isolated from Two Thyme (*Thymus vulgaris* L.) Cultivars. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 47(3), 829–835.
- World Health Organization (WHO). (2019). *Global Tuberculosis Report 2019*. Perancis: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Yanuar, A. (2012). *Penambatan Molekular Praktek dan Aplikasi pada Virtual Screening*. Depok: UI Press.

