

Analisa Docking Cyanidin 3,5-di-(6- malonylglucoside) terhadap Reseptor Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR) sebagai Anti Malaria

Nya Daniaty Malau^{1*}, St Fatimah Azzahra²

¹Program Studi Pendidikan Fisika, FKIP, Universitas Kristen Indonesia
Jl. Mayjen Sutoyo No. 2 Jakarta Timur, 13630, Indonesia

²Program Studi Pendidikan Kimia, FKIP, Universitas Kristen Indonesia
Jl. Mayjen Sutoyo No. 2 Jakarta Timur, 13630, Indonesia

*e-mail: malaunyadaniaty@gmail.com

Abstract

Various efforts were made to develop a more effective discovery of malaria drugs. One of them is by utilizing computer technology. The use of computers in the discovery of new drugs aims to improve the efficiency of simulation and calculation processes in designing drugs (drug design). The purpose of this study was to analyze Cyanidin 3,5-di- (6- malonylglucoside) compounds against the Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR) receptor as Anti Malaria. The research stages are first, the search for ligand and receptor compounds. Second, the preparation stage of ligand compounds and receptors. Third, the docking simulation stage uses vina autodock. Finally, the analysis stage of the docking results. The results of the study is Cyanidin 3,5-di- (6 malonylglucoside) ligand compounds that have good stability against the Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase enzyme (PfENR. This can be seen from the low bond energy, which is -10.7 kcal / mol. Cyanidin 3,5-di- (6 malonylglucoside) ligand has a good bond between ligand and receptor to the stability of the Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase enzyme (PfENR because there are 6 hydrogen bonds. 5 bonds between hydrogen and receptor and one bond between hydrogen and ligand The interaction between ligands and receptors that are also formed is stable seen in the hydrophobic interactions and electrostatic interactions formed. The residues that form hydrophobic interactions are ALA217, ALA319, LEU315, MET261, TYR277 and TYR111 residues, while the electrostatic bonds are residues ASP107, SER317, SER215, GLY106 and LYS285 From this interaction it can be seen that the Cyanidin 3.5 ligand -di- (6 malonylglucoside) is stable to be used as an inhibitor of the Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR) enzyme. From some parameter analysis above, it can be concluded that Cyanidin 3,5-di- (6 malonylglucoside) ligand compound has good stability as an antimalarial drug candidate.

Keywords: docking, drug design, ligan, reseptor

PENDAHULUAN

Di dunia ada lebih dari 1 juta meninggal setiap tahun karena terinfeksi penyakit malaria (Dirjen P2PI, 2017). Penyebab penyakit malaria adalah genus *plasmodia* family *plasmodiidae*. Secara

umum ada 4 jenis malaria, masing masing jenis disebabkan oleh spesies parasit yang berbeda. Yang pertama adalah *malaria aestivo-autumnal* atau disebut juga malaria tropika atau biasa disebut demam rimba (jungle fever), disebabkan oleh *P.*

Falciparum. Malaria menjadi penyebab sebagian besar kematian akibat penyakit malaria. Parasit ini menghalangi jalan darah ke otak, menyebabkan koma, mengigau, serta kematian. Kedua, *malaria kuartana* yang disebabkan oleh *P. Malariae*. Jenis malaria ketiga adalah paling ringan, *malaria tertiana* yang disebabkan oleh *P. Vivax*. Jenis keempat dan merupakan jenis malaria yang paling jarang ditemukan adalah *malaria ovale*, disebabkan oleh *P. Ovale*. Penyakit ini banyak dijumpai di daerah tropis, disertai gejala-gejala seperti demam dengan fluktuasi suhu secara teratur, kurang darah, pembesaran limpa dan adanya pigmen dalam jaringan (Andi, 2012).

Upaya yang dilakukan untuk mencari obat yang mampu mengatasi penyakit malaria telah dilakukan sejak dulu. Sejak tahun 1638 malaria telah diatasi dengan getah dari batang pohon *cinchona* (kina) yang sebenarnya beracun tetapi menekan pertumbuhan protozoa dalam jaringan darah. Kina mengandung lebih dari 20 *alkoloid*, terutama adalah *kinina* dan *atabrine*. Sejak akhir perang dunia kedua, klorokuin dianggap lebih mampu menangkal dan menyembuhkan demam rimba secara total, juga lebih efektif dalam menekan jenis-jenis malaria dibandingkan dengan *atabrine* atau *kini*. Obat tersebut juga mengandung kadar racun paling rendah dibandingkan

obat-obatan lain yang lebih dulu ada. Klorokuin juga terbukti efektif tanpa perlu digunakan secara terus menerus. Di Indonesia sejarah kina dimulai pada tahun 1865, ditanam di Jawa dengan bibit yang dibawa oleh Charles Ledger dari Peru. Sekarang kesediaan obat anti malaria yang aman, efektif, praktis dan secara ekonomis terjangkau sudah lebih baik untuk mengurangi kematian akibat malaria. Ada beberapa obat malaria yang dikembangkan dengan cara menghambat atau mematikan bentuk aseksual parasit malaria yang berada di dalam eritrosit manusia yaitu seperti kina, klorokuin, pirimetamin, sulfonamid, sulfon dan derivat artemisinin. Permasalahannya adalah belakangan ini obat diatas kebanyakan mengalami kegagalan dalam proses penyembuhan disebabkan oleh parasit yang menjadi resisten terhadap obat malaria (Hariyanto et al, 2009). Beberapa dugaan penyebab resistensinya penyakit malaria terhadap antimalaria, dalam hal ini klorokuin adalah parasit tidak mempunyai sisi aktif untuk berikatan dengan klorokuin sehingga obat malaria klorokuin tidak dapat terkonsentrasi di dalam eritrosit (Pribadi & Muljono, 2004).

Berbagai upaya dilakukan untuk mengembangkan penemuan obat malaria yang lebih efektif. Salah satunya dengan memanfaatkan teknologi komputer.

Penggunaan komputer dalam penemuan obat baru bertujuan untuk meningkatkan efisiensi proses simulasi dan kalkulasi dalam merancang obat (*drug design*). Komputer menawarkan metode *in silico* sebagai komplemen metode *in vitro* dan *in vivo* yang lazim digunakan dalam proses penemuan obat. Ilmu yang berperan dalam proses ini adalah bioinformatika. Salah satu cabang dari bioinformatika adalah *in silico* screening atau penapisan *in silico*, yang melibatkan basis data dengan struktur molekul relevan yang ditambahkan pada target protein. Hasil penilaian kemudian digunakan sebagai identifikasi struktur dengan ikatan dan aktivitas fisiologis potensial yang lebih jauh dapat dievaluasi dalam percobaan (Pripp, 2006). Pendekatan ini dipilih karena memiliki keuntungan tersendiri dibandingkan pendekatan *in vivo* maupun *in vitro*, antara lain hanya membutuhkan waktu yang cepat dan biaya yang lebih murah (Ekins *et al.*, 2002). Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis senyawa *Cyanidin 3,5-di-(6-malonylglucoside)* terhadap Reseptor *Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR)* sebagai Anti Malaria.

METODE PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah data eksperimen hasil *X-Ray Diffraction* berupa data koordinat struktur tiga dimensi enzim *Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR)* yang dapat diunduh di protein data bank (PDB) (<http://www.rcsb.org/pdb/>) dengan kode PDB 1NHG (Perozzo *et al.*, 2002) dan senyawa inhibitor yaitu *Cyanidin 3,5-di-(6-malonylglucoside)* yang diambil dari struktur tiga dimensi dari tanaman obat di Indonesia yang terdapat dalam Basis Data Tanaman Obat Indonesia (Yanuar, *et al.*, 2011) dan (Bherta, 2010) kemudian di unduh pada situs <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> dengan kode PubChem CID : 44256758.

Alat

Peralatan yang digunakan berupa perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras terdiri atas komputer dengan spesifikasi RAM 8 GB, *Quad Core Processor* (Intel CoreI7), *Graphic Card* NVIDIA Ge Force GTS 9400, 16 core GPU dan sistem operasi LINUX Ubuntu versi 14.04. Perangkat lunak yang digunakan untuk proses simulasi docking adalah Autodock vina 1.1.1 sedangkan untuk

preparasi dan analisa hasil simulasi dilakukan menggunakan program VMD (*Visual Molecular Dynamics Program*) versi 1.9.1, Autodock tools, dan Pymol.

Rancangan Penelitian

1. Pencarian Senyawa

Struktur kristal enzim reseptor *Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase* (kode PDB: 1NHG) yang digunakan pada simulasi didapat dari bank data Protein Data Bank (PDB) (<http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>). Sedangkan untuk struktur kristal inhibitor Pengunduhan Senyawa *Cyanidin 3,5-di-(6-malonylglucoside)* (Ligan) diunduh dari Database PubChem dengan situs <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> dengan kode PubChem CID : 44256758.

2. Preparasi

Reseptor dengan kode PDB : 1 NHG kemudian dipreparasi menggunakan software Pymol. Dipisahkan antara reseptor dari ligan dan pelarut kemudian disimpan dalam format .pdb. Sedangkan senyawa ligan *Cyanidin 3,5-di-(6-malonylglucoside)* diubah format data dari yang tadinya hasil unduhan file berformat .sdf kemudian diubah menggunakan software pymol menjadi tipe file .pdb. Selanjutnya file reseptor dan ligan diubah kembali menjadi file dengan ekstensi .pdbqt menggunakan

software Autodock tools (ADT). Selanjutnya siapkan ukuran Grid Box. Grid Box merupakan ukuran membatasi ligan untuk melakukan docking pada reseptor. Adapun ukurannya adalah sebesar ukuran reseptor yaitu dengan ukuran sebagai berikut :

```
out = out.pdbqt
center_x = 32.336
center_y = 45.963
center_z = 22.641
size_x = 82
size_y = 118
size_z = 94
```

3. Simulasi Docking

Untuk menjalankan docking dengan vina membutuhkan software autodock Vina, file reseptor, ligan dan file config. File config adalah file yang berisikan dengan ukuran grid box yang telah ditetapkan sebelumnya. Untuk menjalankan Vina dilakukan di *Command Prompt*. Setelah docking selesai akan ditunjukkan hasil beberapa mode docking beserta dengan nilai Affinity (kcal/mol). Dilakukan perulangan sebanyak 5 kali untuk melihat hasil terbaik dan kekonsistenan nilai yang diperoleh. Sampai tahap ini proses docking telah selesai dan selanjutnya dilakukan analisa hasil docking.

4. Analisa hasil Docking

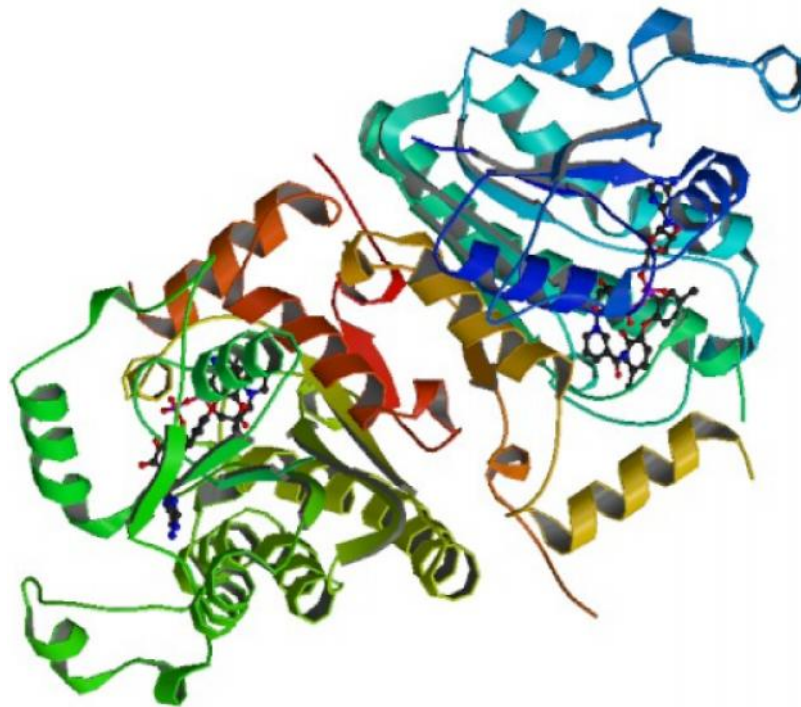
Analisa hasil docking menggunakan software pymol dan VMD untuk melihat parameter energi bebas gibbs, ikatan hidrogen, RMSD, dan interaksi ligan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Identifikasi Reseptor

Struktur tiga dimensi senyawa *Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier*

Protein Reductase (PfENR) yang diunduh dari bank PDB merupakan struktur senyawa yang diekspresikan dari bakteri. Struktur ini diperoleh dari hasil kristalisasi *x-ray diffraction* dan memiliki panjang residu sebesar 229 residu. Senyawa ini memiliki 4 *chain* yaitu A, B, C dan D serta terdapat dua ligan alami TCL dan NAD (Gambar 1).



[Sumber : www.rscb.org (PDB ID : 1NHG)]

Gambar 1. Struktur tiga dimensi makromolekul *PfENR*

2. Identifikasi Ligan

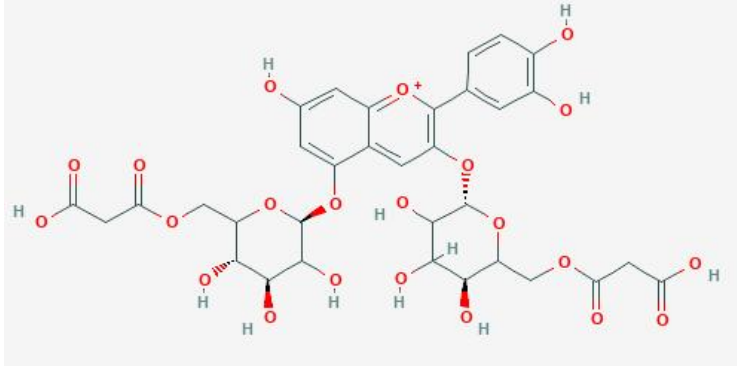
Penggunaan senyawa ligan ini adalah dari hasil penelitian *virtual screening* sebelumnya yang dilakukan oleh Pamudi

(2011). Yang mengatakan bahwa senyawa *Cyanidin 3,5-di-(6-malonylglucoside)* merupakan salah satu senyawa yang potensial sebagai antimalaria. Selain itu

senyawa ini berasal dari tanaman obat di Indonesia yang terdapat dalam Basis Data Tanaman Obat Indonesia. Senyawa Cyanidin 3,5-di-(6-malonylglucoside) adalah senyawa flavonoid kelas antosianin yang berasal dari famili Lamiaceae dengan spesies tanaman asal yaitu *Thymus serpyllum* atau dikenal dengan nama serpili.

Senyawa antosianin diketahui mempunyai aktivitas antimalaria. Salah satunya terdapat pada *Corchorus olitorius* yang mengandung antosianin dan diketahui dapat menghambat parasit malaria yaitu *Plasmodium falciparum* di atas 96% (Morris & Wang, 2007).

Tabel 1. Senyawa Cyanidin 3,5-di-(6-malonylglucoside)

PubChem CID	44256761
IUPAC Name	3-[[[(3S,4S,6S)-6-[3-[(2S,5S)-6-[(2-carboxyacetyl)oxymethyl]-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]oxy-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-hydroxychromenylium-5-yl]oxy-3,4,5-trihydroxyoxan-2-yl]methoxy]-3-oxopropanoic acid
Structure	
Molecular Formula	$C_{33}H_{35}O_{22}^{\pm}$
Chemical Names	Cyanidin 3,5-di-(6-malonylglucoside) LMPK12010156
Molecular Weight	783.621 g/mol
Hydrogen Bond Donor Count	11
Hydrogen Bond Acceptor Count	21

(PubChem : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44256761>)

3. Analisis Docking Reseptor *PfENR* dan Ligan *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)*

a. Energi ikatan (Energi bebas *Gibbs*)

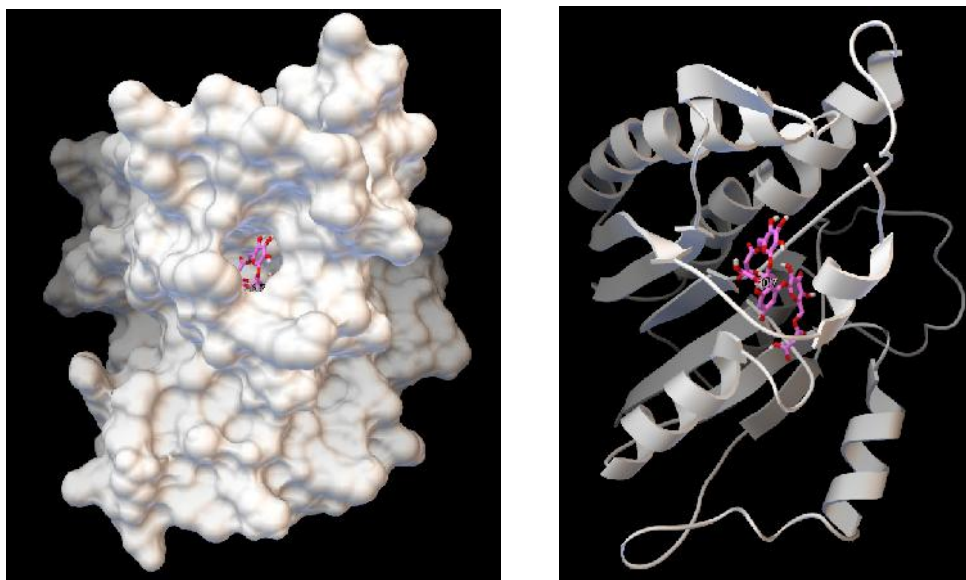
Energi bebas Gibbs (*G_{binding}*) merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor. Secara termodinamika reaksi-reaksi metabolisme dalam tubuh berlangsung secara eksergonik dan endergonik. Reaksi eksergonik adalah reaksi yang menghasilkan energi bebas Gibbs, yaitu energi yang digunakan untuk melakukan kerja pada temperatur dan tekanan yang tetap. Reaksi eksergonik menyebabkan energi bebas molekul pereaksi menjadi turun, karena energi bebasnya dibebaskan pada saat reaksi (Nelson *et al.* 2008). Oleh karena itu, energi bebas produk menjadi lebih rendah dibanding energi bebas pereaksi. Semakin rendah energi bebas

suatu molekul, maka molekul tersebut semakin stabil dan reaksi berjalan secara spontan. Inilah yang disebut kesetimbangan termodinamika, semakin negatif energi bebas maka reaksi akan semakin spontan atau akan cepat membentuk konformasi yang stabil (Nelson *et al.* 2008). Energi ikatan hasil penambatan molekular untuk senyawa *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)* menghasilkan nilai akhir -10.7 kkal/mol yang terdiri dari 9 mode ligan. Ini berarti senyawa *Cyanidin 3,5-di-(6-malonylglucoside)* stabil untuk digunakan sebagai inhibitor enzim *Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR)* karena semakin rendah energi bebas suatu molekul, maka molekul tersebut semakin stabil dan reaksi berjalan secara spontan.

Tabel 2. Energi Ikatan hasil penambatan Ligan *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)*

Mode	Affinity (kcal/mol)	dist from best mode	
		rmsd l.b.	rmsd u.b
1	- 10.7	0.000	0.000
2	- 10.6	1.864	7.046
3	- 10.4	4.718	8.033
4	- 10.2	1.608	3.920
5	- 10.2	5.320	9.241
6	- 10.1	3.802	9.103

7	- 9.5	1.523	3.528
8	- 9.3	2.068	4.472
9	- 9.2	1.867	3.425



Gambar 2. Pose Ligan senyawa *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)* dan reseptor

b. RMSD (*Root Means Standart Deviation*)

Root Mean Square Deviation atau akar kuadrat rata-rata deviasi merupakan ukuran yang sering digunakan dalam geometri 3 Dimensi molekul untuk membandingkan pergeseran atau perubahan konformasi molekul. Jika ditinjau dari besar nilai RMSD (*Root Means Standart Deviation*) nilai akhir RMSD dari senyawa *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)* adalah 0.00 untuk RMSD 1.b dan 0.00 untuk RMSD u.b. Ini berarti senyawa *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)*

stabil untuk digunakan sebagai ligan karena nilai RMSD nya dibawah 2.5 Amstrong.

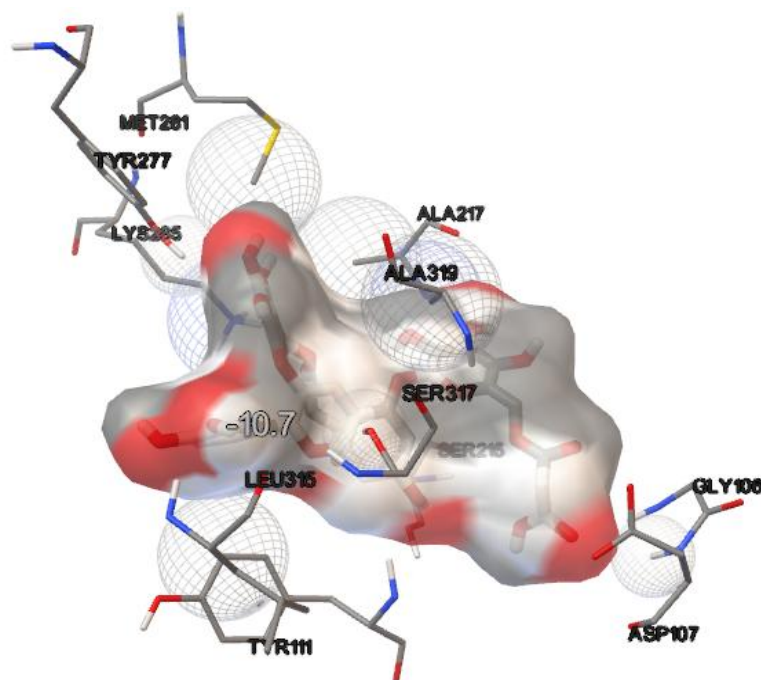
c. Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen adalah gaya tarik antar molekul atau antar dipol-dipol yang terbentuk antara dua muatan parsial dengan polaritas yang berlawanan. Ikatan hidrogen terjadi ketika sebuah atom memberikan ikatan kovalen hidrogennya (*donor*) kepada atom yang elektronegatif (*acceptor*), seperti oksigen pada $-OH$ (Ser, Thr, Tyr, karbohidrat), H_2O dan Nitrogen pada $-NH_3^+$ (Lys, Arg) atau $-NH-$ (banyak ditemukan pada ikatan peptida, Trp, His,

Arg, basa pada nukleotida) kesemuanya adalah jenis *donor* (Jefrey, 1997).

Berdasarkan data ikatan hidrogen yang diperoleh, ligan dan reseptor memiliki 6 ikatan hidrogen. 5 ikatan hidrogen dengan reseptor dan satu ikatan hidrogen dengan ligan. Ikatan reseptor dengan hidrogen yang terbentuk yaitu ikatan hidrogen HN dengan residu GLY106, ikatan hidrogen HN dengan residu TYR111, ikatan hidrogen HN dengan residu ALA217, ikatan hidrogen HZ1 dengan residu LYS285 dan ikatan hidrogen HN dengan residu LEU315. Sedangkan ikatan hidrogen dengan ligan yaitu ikatan hidrogen H dengan ligan UNK.

Banyaknya jumlah ikatan hidrogen menentukan kekuatan interaksi. Sehingga pada ligan ini dianggap memiliki kestabilan yang tinggi, karena memiliki ikatan hidrogen yang cukup besar yaitu ada 6 buah ikatan. Sehingga jika dianalisis ikatan hidrogen yang terbentuk dapat disimpulkan bahwa ligan *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)* stabil untuk digunakan sebagai inhibitor pada enzim *Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR)* karena terdapat ikatan hidrogen yang akan meningkatkan kestabilan ikatan.



Gambar 3. Ikatan hidrogen Ligan senyawa *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)* dan reseptor *Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR)* d. Interaksi Ligan dan Reseptor

d. Interaksi Ligan dan Reseptor

Interaksi hidrofobik juga berperan penting terhadap kestabilan ligan terhadap reseptor. Interaksi hidrofobik merupakan interaksi yang bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok di bagian dalam dari struktur globular protein untuk meminimalkan interaksi dengan air yang dapat merusak struktur protein dan menyebabkan enzim kehilangan aktivitasnya (Lin & Brasseur 1995). Pada ligan *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)* terlihat residu yang membentuk interaksi hidrofobik yaitu residu ALA217, ALA319, LEU315, MET261, TYR277 dan TYR111 (Gambar 3). Dari interaksi ini dapat dilihat bahwa ligan *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)* stabil untuk digunakan sebagai inhibitor pada enzim *Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR)* karena terdapat interaksi hidrofobik yang akan meningkatkan kestabilan ikatan.

Visualisasi interaksi elektrostatik belum mampu dilakukan oleh perangkat lunak yang digunakan pada penelitian. Namun interaksi ini dapat dianalisis melalui residu-residu yang cenderung membentuk interaksi elektrostatik. Interaksi elektrostatik merupakan interaksi antara atom yang disebabkan oleh kepolarannya. Interaksi ini merupakan interaksi yang

lemah dan non-kovalen sehingga mudah lepas, namun jumlahnya yang banyak, interaksi ini dapat memberikan pengaruh yang besar terhadap kestabilan (Sharp & Honig 1990). Residu polar bermuatan pada reseptor jika diamati interaksinya dengan ligan *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)* yaitu, ASP107, SER317, SER215, GLY106 dan LYS285 (Gambar 3). Dari interaksi ini dapat dilihat bahwa ligan *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)* stabil untuk digunakan sebagai inhibitor pada enzim *Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR)* karena terdapat interaksi elektrostatik yang akan meningkatkan kestabilan.

KESIMPULAN

Senyawa ligan *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)* memiliki kestabilan yang baik terhadap enzim *Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR)*. Hal ini terlihat dari energi ikatan yang rendah, yaitu -10.7 kkal/mol. Selain itu senyawa ligan *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)* memiliki ikatan hidrogen yang baik terhadap kestabilan enzim *Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR)*. Dan interaksi antara ligan dan reseptor yang terlihat pada interaksi hidrofobik dan interaksi

elektrostatik yang terbentuk. Sehingga senyawa *Cyanidin 3,5-di-(6 malonylglucoside)* memungkinkan untuk dijadikan kandidat obat antimalaria.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih atas bantuan dana dari Universitas Kristen Indonesia. Ucapan terimakasih juga ingin penulis sampaikan kepada bapak Dekan dan Wakil dekan FKIP UKI, kepada Kaprodi Pendidikan Fisika atas dukungan baik doa dan tenaga yang diberikan untuk membantu terselesaikannya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Andi, A. A. 2012. *Malaria Di Indonesia Tinjauan Aspek Epidemiologi*. Masagena Press Anggota IKAPI. Makasar
- Bertha, A. (2010). *Pembuatan Database Struktur Tiga Dimensi Senyawa Kimia dari Tanaman Obat di Indonesia*. FMIPA : Universitas Indonesia.
- Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Departemen Kesehatan RI. 2017. *Buku Saku Menuju Eliminasi Malaria*. Jakarta : Departemen Kesehatan
- Ekins S, Mestres J, Testa B. 2002. *In silico pharmacology for drug discovery: application to targets and beyond*. *British Journal of Pharmacology Review*. 152: 21-37.
- Harijanto, P. N., Nugroho, A., & Gunawan, C. A. (2009). *Malaria dari Molekuler ke Klinis* (118). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Jefrey, GA. 1997. *An introduction to hydrogen bonding*. New York: Oxford University Press.
- Lins L., & Brasseur R. 1995. The hydrophobic effect in protein folding. *Faseb J*. 9: 535-540.
- Morris, J. B. & Wang, M. L. (2007). Anthocyanin and potential therapeutic traits in Clitoria, Desmodium, Corchorus, Catharanthus and Hibiscus Species. *Med. and Nutraceutical Plants*, 756, 381-388.
- Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2008). *Lehninger Principles of Biochemistry Fifth Edition*. New York: W.H. Freeman and Company.
- Pamudi, B. F. *Penapisan In Silico Antimalaria terhadap Target Plasmodium falciparum Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (PfENR)*. 2011. Skripsi. Universitas Indonesia

Perozzo, Remo., Kuo, Marck., Sidhu, Amarbir Singh., Valiyaveetil, Jacob., Bittman, Robert., Jacobs, Wiliiam., Agent Triclosan for Malarial Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase. *The Journal of Biological Chemistry*, 277 (15) : 13106-13114.

Pribadi, W., & Muljono, R. (2004). Resistensi Parasit Malaria terhadap Obat Malaria. Dalam S. Gandahusada, H. Ilahude, & W. Pribadi (ed), *Parasitologi Kedokteran*. Jakarta : Gaya Baru. (197-198).

Prupp, A. H. (2006). Docking and virtual screening of ACE inhibitory dipeptides. *Eur Food Res Technol*, 225, 589-592.

Sharp KA., & Honig B. 1990. Electrostatic interactions in macromolecules: theory and applications. *Annu Rev Biophys Biophys Chem*. 19: 301-322.

Fidock, David A., & Sacchettini, James. (2002). Structural Elucidation of the Specificity of the Antibacterial Yanuar, A., Mun'im, A., Lagho, A. B. A., Syahdi, R. R., Rahmat, M., & Suhartanto, H. (2011). Medicinal plants database and three dimensional structure of the chemical compounds from medicinal plants in Indonesia. *International Journal of Computer Science Issues*, 8, 180-183.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44256761>

<http://www.rscb.org/pdb/>