



## Potensi Senyawa Aktif Mengkudu (*Morinda citrifolia*) sebagai Antifungi *Candida albicans* melalui Pendekatan *in Silico*

Khaerunissa Anbar Istiadi \*, Erma Suryanti, Dewi Chusniasih

Program Studi Biologi, Institut Teknologi Sumatera, Lampung Selatan, Lampung, Indonesia

\*Surel penanggung jawab tulisan: khaerunissa.istiadi@bi.itera.ac.id

### Article History

Received: 18 March 2023. Received in revised form: 20 April 2023. Accepted: 2 May 2023.

**Abstrak.** *Candida albicans* merupakan mikrobiota normal pada manusia. Peningkatan jumlah *C. albicans* dapat menyebabkan infeksi baik pada vagina, mulut, esofagus maupun kuku. Sap-3 berperan dalam infeksi khususnya proses adhesi dan berpotensi menjadi target terapi *C. albicans*. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa aktif dari mengkudu (*Morinda citrifolia*) sebagai antifungi melalui analisis penambatan molekuler senyawa aktif dengan protein Sap-3. Senyawa dianalisis karakteristik *drug-likeness* secara *in silico* berdasarkan parameter *Lipinski Rule of Five*. Penambatan molekuler dilakukan pada ligan uji-protein Sap3 yang telah dipreparasi diawali dengan validasi pada ligan asli-protein Sap3 berdasarkan *Lamarckian Genetics Algorithm*. Energi ikatan paling tinggi adalah Beta-sitosterol (-8,77 kcal/mol), Alizarin (-6,47 kcal/mol), Morindone (-6,51 kcal/mol), Quercetin (-5,76 kcal/mol), Pepstatin A (-5,55 kcal/mol), Scopoletin (-5,26 kcal/mol), Kaempferol (-5,13 kcal/mol). Senyawa bioaktif dari mengkudu (*Morinda citrifolia*) berpotensi dikembangkan sebagai obat antifungi dan dapat diuji lebih lanjut melalui pengujian *in vitro* dan *in vivo*.

**Kata Kunci:** *Candida albicans*, *In silico*, *Morinda citrifolia*, Penambatan Molekuler, Sap3

**Abstract.** *Candida albicans* is a normal microbiota in humans. However, the imbalance and increasing number of *C. albicans* can cause infections in the vagina, mouth, esophagus, and nails. Sap-3 plays role in the infections especially in the adhesion process, and can used as a therapeutic target for *C. albicans*. Here an attempt has been made to analyze the potential of the active compounds from noni (*Morinda citrifolia*) as an antifungal by molecular docking towards Sap-3 protein. Drug-likeness characteristics were analyzed based on the Lipinski Rule of Five. Validation of molecular docking of Sap-3 protein-native ligand was conducted followed by molecular docking of the Sap3 protein-test based on the Lamarckian Genetics Algorithm. The highest binding energy is Beta-sitosterol (-8.77 kcal/mol), followed by Alizarin (-6.47 kcal/mol), Morindone (-6.51 kcal/mol), Quercetin (-5.76 kcal/mol), Pepstatin A (-5.55 kcal/mol), Scopoletin (-5.26 kcal/mol), Kaempferol (-5.13 kcal/mol). Bioactive compounds from noni (*Morinda citrifolia*) can be an appropriate choice as antifungal and for further experiments through *in vitro* and *in vivo* tests.

**Keywords:** *Candida albicans*, *In silico*, *Morinda citrifolia*, Molecular docking, Sap3

## 1. PENDAHULUAN

*Candida albicans* merupakan mikroba normal yang ada di permukaan kulit, vagina, uretra, saluran pencernaan, saluran genital seperti vagina dan antara kulit dan jari-jari kuku tangan dan kaki. *C.albicans* dapat menyebabkan infeksi ketika jumlahnya meningkat dan tidak seimbang (d'Enfert *et al.*, 2021; Lopes & Lionakis, 2022; Talapko *et al.*, 2021). *C. albicans* dapat mengkolonisasi permukaan kulit dan mukosa hingga dapat menyebabkan infeksi yang sistemik pada tubuh (Talapko *et al.*, 2021). Infeksi pada permukaan mukosa dapat menyebabkan beberapa infeksi pada vagina (*vulvovaginal candidiasis* [VVC]), pada mulut (oropharyngeal candidiasis [OPC]), pada esofagus (*esophageal candidiasis* [EPC]), pada kuku (onychomycosis) (Lopes & Lionakis, 2022). Infeksi sistemik jamur dapat menyebar melalui pembuluh darah dan mengkolonisasi di hati, limpa, jantung, dan/atau ginjal. Kondisi kandidiasis sistemik dapat menyebabkan kematian (Pappas *et al.*, 2018).

*C. albicans* memiliki kisaran inang yang beragam dan memiliki kemampuan kolonisasi pada permukaan inang secara cepat (Mayer *et al.*, 2013). *C. albicans* mengekspresikan enzim *Secreted Aspartic Proteinase* (Sap) yang berkaitan dengan sifat virulensi *Candida*, seperti kemampuan membentuk hifa, adhesi, serta perubahan fenotip (Schaller *et al.*, 2003). Salah satu Sap yang dihasilkan adalah Sap-3 yang berperan dalam proses adhesi *Candida* pada permukaan mukosa serta menjadi target terapi terhadap *C. albicans* (Naglik *et al.*, 2004).

Pengobatan penyakit kandidiasis saat ini banyak menggunakan senyawa obat antifungal sintetik topikal maupun sistemik. Beberapa *C.albicans* ditemukan mengalami resistensi terhadap antifungal (Talapko *et al.*, 2021). Kelompok senyawa echinocandins dan flukonazol adalah senyawa antifungal yang tidak dapat lagi digunakan untuk terapi beberapa strain *Candida* sp. karena masalah resistensi (Pappas *et al.*, 2018). Selain itu, senyawa antifungi sintetik umumnya memiliki toksisitas yang cukup tinggi, serta dapat menginduksi kerusakan ginjal dan liver (Tocci *et al.*, 2018). *C.albicans* dapat membentuk lapisan biofilm, perubahan fenotip, serta ekspresi gen resisten yang berkaitan dengan pompa efluks pada sel, sehingga senyawa obat antifungi sintetik tidak lagi efektif menghambat pertumbuhan *C. albicans* (Soliman *et al.*, 2017).

Tumbuhan masih menjadi sumber primer senyawa obat yang dapat digunakan untuk mengatasi penyakit infeksi mikroba, termasuk *C. albicans*. Bahan

alam pada jaringan tumbuhan diketahui mengandung molekul bioaktif yang melimpah dan berpotensi menjadi agen terapi pengganti obat-obatan sintetik (Megawati & Wahyuni, 2021).

Mengkudu (*Morinda citrifolia*) diketahui memiliki aktivitas sebagai antimikroba. Senyawa fenolik seperti L-asperulosida, alizarin, scopoletin, dan atrakuinon pada mengkudu berperan menghambat pertumbuhan mikroba (Abou Assi *et al.*, 2017; Jeyabalan *et al.*, 2017). Ekstrak akuades buah *Morinda citrifolia* menunjukkan adanya aktivitas penghambatan terhadap *Candida albicans* menggunakan metode uji cakram (Barani *et al.*, 2014; Simatupang *et al.*, 2017; Singh *et al.*, 2019). Fraksi aseton serta fraksi n-heksana dari ekstrak *Morinda citrifolia* masing-masing menunjukkan aktivitas penghambatan yang kuat dan sedang terhadap *Candida albicans* (Hardani *et al.*, 2020; Holanda *et al.*, 2020). Berdasarkan hal tersebut, perlu dilakukan eksplorasi target senyawa aktif yang memiliki aktivitas penghambatan tinggi terhadap *Candida albicans*.

Eksplorasi kandidat obat dari senyawa aktif dapat dilakukan secara *in silico* dengan memanfaatkan teknologi bioinformatika. Metode *in silico* dapat mempersingkat waktu serta mereduksi biaya pengembangan obat melalui simulasi komputasi tertentu. Metode penambatan molekuler (*molecular docking*) dapat dilakukan untuk simulasi interaksi antara senyawa aktif dan protein target dalam pengembangan obat salah satunya antifungi terhadap *Candida albicans* (Silva *et al.*, 2019). Pada penelitian akan dilakukan analisis terhadap senyawa bioaktif dari mengkudu sebagai agen antifungi *Candida albicans* melalui penghambatan protein target Sap-3 dengan pendekatan penambatan molekuler.

## 2. METODE PENELITIAN

Struktur tiga dimensi protein Sap 3 *Candida albicans* diunduh dari Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>) dengan PDB ID “2H6T”. Preparasi protein dilakukan dengan memisahkan protein dengan ligan asli/*native ligand*, menghilangkan molekul air serta menambahkan atom hidrogen menggunakan Autodock Tools (Morris *et al.*, 1998).

Senyawa aktif *Morinda citrifolia* yang digunakan untuk analisis *in silico* didasarkan pada penelitian sebelumnya serta informasi dari *website* HerbalDB (<http://herbaldb.farmasi.ui.ac.id/v3/index.php?v=search>) (Abou Assi *et al.*, 2017; Jeyabalan *et al.*, 2017; Sumolang *et al.*, 2018; Yanuar *et al.*, 2011). Senyawa yang

digunakan sebagai ligan uji adalah Alizarin, Beta-sitosterol, Morindone, Kaempferol, Scopoletin, Quercetin. Struktur tiga dimensi senyawa aktif dari *Morinda citrifolia* diunduh dari PubChemID (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dalam bentuk .sdf kemudian dikonversi menjadi .pdb menggunakan OpenBabel (O'Boyle *et al.*, 2011). Penapisan ligan untuk mengetahui sifat mirip obat (*drug-likeness*) dilakukan melalui analisis berdasarkan *Lipinski Rule of Five* pada website <http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp#anchortag>.

Penambatan molekuler dilakukan dengan Autodock Tools pada Autodock Vina (Morris *et al.*, 2009). Validasi penambatan molekuler (*redocking*) dilakukan pada ligan asli pada protein Sap-3 yang digunakan. Sisi aktif dari protein ditentukan dari interaksi antara ligan asli dan protein Sap-3. Penambatan molekuler antara ligan dan protein dilakukan berdasarkan algoritma Lamarckian Genetics (LGA) (Morris *et al.*, 1998). Hasil penambatan molekuler divisualisasikan menggunakan LigPlot+ untuk menganalisis interaksi residu asam amino pada kompleks ligan-protein (Laskowski & Swindells, 2011).

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 3.1 Analisis Ligan

Senyawa yang digunakan sebagai ligan dalam penelitian dianalisis karakteristiknya melalui analisis *drug-likeness* berdasarkan *Lipinski Rule of Five* dilakukan untuk mengetahui senyawa dengan potensi sebagai kandidat antifungi. Kriteria yang digunakan dalam *Lipinski Rule of Five* antara lain adalah massa molekuler <500 Da, jumlah donor ikatan hidrogen <5, jumlah akseptor ikatan hidrogen <10, nilai lipofilisitas/log P <5, serta nilai reaktivitas molekuler antara 40-130 (A. Lipinski *et al.*, 1997).

**Tabel 1.** Hasil analisis *drug-likeness* senyawa berdasarkan *Lipinski Rule of Five*

No	Senyawa	Massa molekuler	Donor Ikatan Hidrogen	Penerima Ikatan Hidrogen	LogP	Reaktivitas Molekuler
1	Alizarin	240	2	4	1,873	63,078
2	Beta-sitosterol	414	1	1	7,745	150,195
3	Morindone	270	3	5	1,291	63,334
4	Kaempferol	286	4	6	0.646	62.824
5	Scopoletin	192	1	4	0.979	42.606
6	Quercetin	302	5	7	0.524	64.369

Berdasarkan analisis *drug likeness* pada Tabel 1, seluruh senyawa yang digunakan sebagai ligan uji memenuhi persyaratan parameter *Lipinski Rule of Five* sehingga diprediksikan memiliki karakteristik fisikokimia serupa dengan obat oral (C. A. Lipinski, 2004; Nusantoro & Fadlan, 2020). Namun pada beta-sitosterol, nilai reaktivitas molekuler berada di luar standar.

### 3.2 Validasi Penambatan Molekuler

Penambatan molekuler dilakukan pada daerah situs pengikatan protein target “2H6T”. Parameter yang digunakan dalam penambatan molekuler adalah *grid box* dengan ukuran 40x40x56 Å dan *grid center* pada koordinat  $x = -1.661$  Å,  $y = 20.748$  Å,  $z = 13.192$  Å. Validasi penambatan molekuler dilakukan dengan menambatkan ulang ligan asli pada situs aktif dan membentuk kompleks protein. Hasil validasi penambatan molekuler valid jika nilai RMSD (*root-mean-squared deviation*)  $< 2$  Å (Gohlke *et al.*, 2000). Nilai RMSD yang diperoleh dari hasil penambatan molekuler adalah 1,42 Å sehingga penambatan molekuler antara ligan asli-protein valid dan dapat digunakan untuk proses penambatan molekuler senyawa uji (Zheng *et al.*, 2022). Kompleks struktur validasi penambatan molekuler ditunjukkan pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Konformasi kompleks ligan asli-protein Sap-3 *Candida albicans*

### 3.3 Penambatan Molekuler Dan Interaksi Molekuler

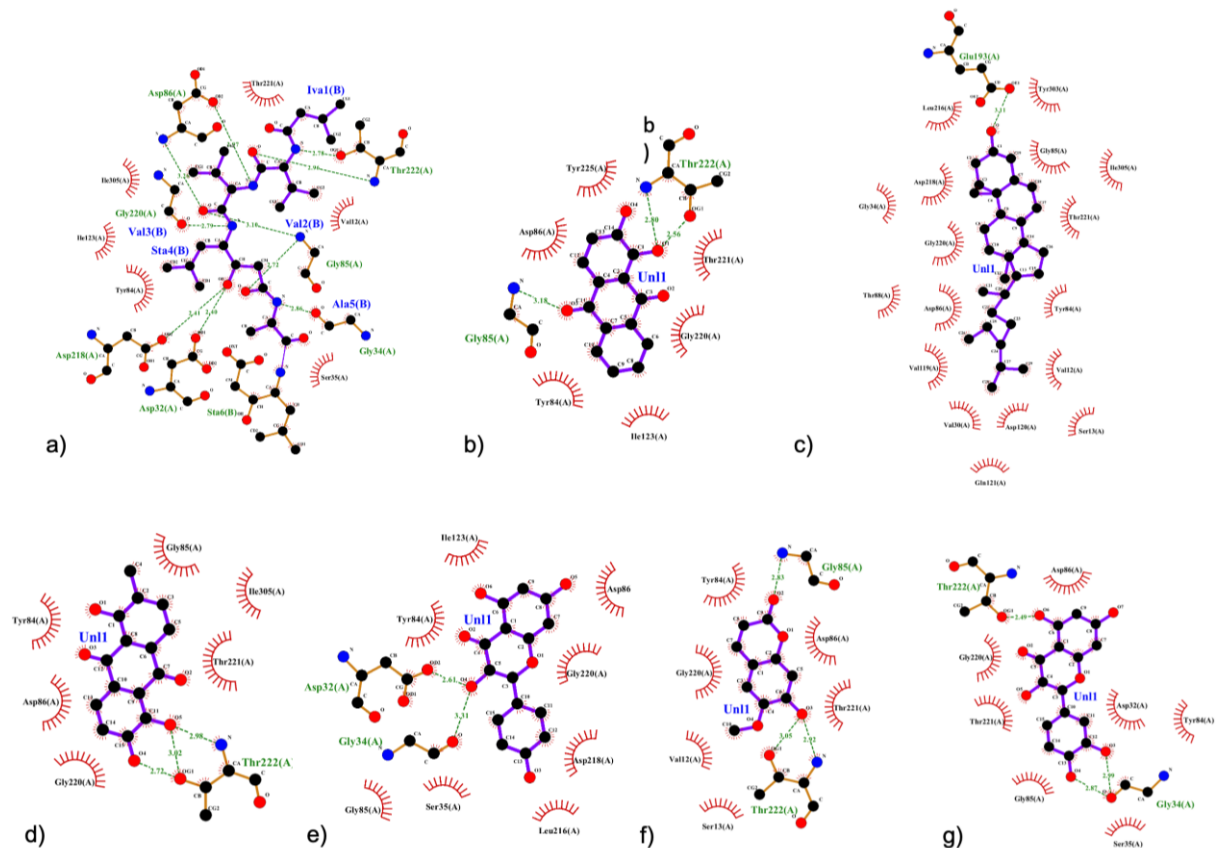
Penambatan molekuler antara ligan uji dan protein target dilakukan berdasarkan algoritma *Lamarckian Genetics* dengan parameter penambatan sesuai dengan validasi penambatan molekuler ligan asli, *grid box* dengan ukuran 40x40x56 Å dan *grid center* pada koordinat  $x = -1.661$  Å,  $y = 20.748$  Å,  $z = 13.192$  Å. Penambatan molekuler dilakukan dengan menggunakan Pepstatin A sebagai kontrol positif, serta Alizarin, Beta-sitosterol, Morindone, Kaempferol, Scopoletin, Quercetin dari *Morinda citrifolia* sebagai ligan uji yang telah dipreparasi sebelumnya.

**Tabel 3.** Hasil penambatan molekuler kontrol dan ligan uji pada protein Sap-3

No	Ligan	Energi Ikatan (kcal/mol)	Residu asam amino
1	Pepstatin A (Kontrol)	-5,55	VAL12, TYR84, GLY85, ASP86, GLU193, LEU216, THR221, THR222, ILE223, SER301, TYR303, ILE305
2	Alizarin	-6,74	<b>TYR84, ASP86</b> , ILE123, GLY220, <b>THR221, THR222</b>
3	Beta-sitosterol	-8,77	SER13, VAL30, GLY34, <b>GLY 85, TYR84, ASP86</b> , THR88, VAL119, GLN121, LEU216, GLY220, <b>TYR303, ILE305</b>
4	Morindone	-6,51	<b>TYR84, GLY85, ASP86</b> , GLY220, <b>THR221, THR222, ILE305</b>
5	Kaempferol	-5,13	ASP32, SER35, <b>TYR84, GLY85, ASP86, LEU216</b> , ASP218, GLY220
6	Scopoletin	-5,26	<b>VAL12, TYR84, GLY85</b> , GLY220, <b>THR221, THR222</b>
7	Quercetin	-5,76	ASP32, GLY34, SER35, <b>GLY85, THR221, THR222</b>

Nilai energi ikatan dari pose terbaik dari sepuluh pengulangan penambatan molekuler disajikan pada Tabel 3. Energi ikatan paling positif yaitu Kaempferol (-5,13 kcal/mol), Scopoletin (-5,26 kcal/mol), Pepstatin A (-5,55 kcal/mol), Quercetin (-5,76 kcal/mol), Morindone (-6,51 kcal/mol), Alizarin (-6,47 kcal/mol), serta Beta-sitosterol (-8,77 kcal/mol). Nilai energi ikatan yang semakin rendah atau semakin negatif menunjukkan semakin kuatnya interaksi antara senyawa ligan dan protein (Gilson et al., 1997; Owoloye et al., 2022). Nilai energi ikatan yang semakin kecil menunjukkan bahwa kecenderungan berinteraksi secara spontan antara ligan-reseptor semakin tinggi. Kekuatan interaksi antara senyawa dan protein disebabkan karena stabilitas dan kekuatan interaksi non-kovalen antara senyawa uji dan protein target (Fadilah et al., 2017; Matter & Güssregen, 2018). Berdasarkan hasil penambatan molekuler,

diketahui bahwa nilai energi ikatan dari ligan uji berupa senyawa alizarin, beta-sitosterol dan morindone memiliki afinitas yang lebih tinggi dibandingkan Pepstatin A.



**Gambar 2.** Interaksi ligan dengan protein Sap-3 (a) Pepstatin A, (b) Morindone, (c) Beta-sitosterol, (d) Alizarin, (e) Kaempferol, (f) Scopoletin, (g) Quercetin.

Residu asam amino yang terlibat dalam interaksi antara ligan dan protein ditunjukkan pada Tabel 3 dengan hasil analisis interaksi antara ligan-protein serta ligan uji-protein disajikan pada Gambar 2. Berdasarkan hasil analisis interaksi asam amino pada Tabel 3, ligan uji memiliki kesamaan interaksi dengan protein pada pepstatin A serta mengenai situs pengikatan protein Sap-3. Sap-3 diketahui memiliki beberapa situs pengikatan baik pada S1, S2, S3 dan S4 (Borelli *et al.*, 2007). Residu asam amino pada S1 adalah VAL30, TYR84, ASP86, THR88, VAL119, dan ILE123. Residu asam amino S2 adalah S2 GLY85, ASP86, THR221, TYR225, SER301, TYR303, dan ILE305, pada S3 consists of VAL12, SER13, ASP86, THR88, SER188, ASP120, dan GLY220. Pada sisi S4 residu yang terlibat adalah VAL12, THR222, ILE223, TYR225, GLN295, LEU297, dan GLY299 (Borelli *et al.*, 2007). Interaksi pada senyawa aktif yang diuji terjadi pada residu asam amino di situs pengikatan

tersebut. Morindone berinteraksi dengan asam amino sisi aktif protein Sap-3 sesuai penelitian Borelli et al., 2007 yakni pada residu asam amino TYR84, GLY85, ASP86, THR221, ILE305. Morindone merupakan senyawa golongan Anthraquinone yang merupakan kelompok metabolit sekunder dan diketahui memiliki aktivitas antibakteri, antifungi, antioksidan serta antikanker berdasarkan uji *in vitro* (Duval et al., 2016). Penelitian Borroto et al., 2010 menunjukkan bahwa morindone dari *Morinda royoc* memiliki aktivitas antifungi dengan MIC 1.9µg/mL.

#### 4 SIMPULAN

Berdasarkan analisis penambatan molekuler, senyawa aktif dari buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) yakni Alizarin, Beta-sitosterol, Morindone, Kaempferol, Scopoletin, Quercetin memiliki potensi aktivitas penghambatan terhadap Sap-3 *Candida albicans*, ditunjukkan dengan nilai energi ikatan pada rentang -5,13 kcal/mol – -8,77 kcal/mol. Senyawa alizarin, beta-sitosterol, dan morindone memiliki nilai energi ikatan yang lebih rendah dibandingkan Pepstatin A. Senyawa bioaktif dari mengkudu (*Morinda citrifolia*) berpotensi dikembangkan sebagai senyawa antifungi dan dapat diuji lebih lanjut melalui pengujian *in vitro* dan *in vivo*.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Abou Assi, R., Darwis, Y., Abdulbaqi, I. M., Khan, A. A., Vuanghao, L., & Laghari, M. H. (2017). *Morinda citrifolia* (Noni): A comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities, and clinical trials. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, 691–707. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.06.018>.
- Barani, K., Manipal, S., Prabu, D., Ahmed, A., Adusumilli, P., & Jeevika, C. (2014). Anti-fungal activity of *Morinda citrifolia* (noni) extracts against *Candida albicans*: An *in vitro* study. *Indian Journal of Dental Research*, 25, 188. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.135918>.
- Borelli, C., Ruge, E., Schaller, M., Monod, M., Korting, H. C., Huber, R., & Maskos, K. (2007). The crystal structure of the secreted aspartic proteinase 3 from *Candida albicans* and its complex with pepstatin A. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 68, 738–748. <https://doi.org/10.1002/prot.21425>.
- Borroto, J., Salazar, R., Pérez, A., Quiros, Y., Hernandez, M., Waksman, N., & Trujillo, R. (2010). Antimicrobial activity of the dichloromethane extract from *in vitro* cultured roots of *Morinda royoc* and its main constituents. *Natural Product Communications*, 5, 809–810. <https://doi.org/10.1177/1934578x1000500526>.
- d'Enfert, C., Kaune, A.-K., Alaban, L.-R., Chakraborty, S., Cole, N., Delavy, M., Kosmala, D., Marsaux, B., Fróis-Martins, R., Morelli, M., Rosati, D., Valentine, M., Xie, Z., Emritloll, Y., Warn, P. A., Bequet, F., Bougnoux, M.-E., Bornes, S.,



- Gresnigt, M. S., Brown, A. J. P. (2021). The impact of the Fungus-Host-Microbiota interplay upon *Candida albicans* infections: current knowledge and new perspectives. *FEMS Microbiology Reviews*, 45. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa060>.
- Duval, J., Pecher, V., Poujol, M., & Lesellier, E. (2016). Research advances for the extraction, analysis and uses of anthraquinones: A review. *Industrial Crops and Products*, 94, 812–833. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.09.056>.
- Fadilah, F., Yanuar, A., Arsianti, A., Andrajati, R., & Purwaningsih, E. H. (2017). In Silico Study of Aryl Eugenol Derivatives as Anti-Colorectal Cancer by Inducing of Apoptosis. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 10, 345. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i12.21233>.
- Gilson, M. K., Given, J. A., Bush, B. L., & McCammon, J. A. (1997). The statistical-thermodynamic basis for computation of binding affinities: a critical review. *Biophysical Journal*, 72, 1047–1069. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(97\)78756-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(97)78756-3).
- Gohlke, H., Hendlich, M., & Klebe, G. (2000). Knowledge-based scoring function to predict protein-ligand interactions. *Journal of Molecular Biology*, 295, 337–356. <https://doi.org/10.1006/jmbi.1999.3371>.
- Hardani, R., Krisna, I. K. A., Hamzah, B., & Hardani, M. F. (2020). Uji Anti Jamur Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). *Jurnal IPA & Pembelajaran IPA*, 4, 92–102. <https://doi.org/10.24815/jipi.v4i1.16579>.
- Holanda, L., Bezerra, G. B., & Ramos, C. S. (2020). Potent Antifungal Activity of Essential Oil from *Morinda citrifolia* Fruits Rich in Short-chain Fatty Acids. *International Journal of Fruit Science*, 20, S448–S454. <https://doi.org/10.1080/15538362.2020.1738975>.
- Jeyabalan, S., Subramanian, K., Maheswara, U., Cheekala, R., & Krishnan, C. (2017). GC-MS analysis and in-silico antipsychotic activity of *Morinda citrifolia* (Indian Noni). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70412>.
- Laskowski, R. A., & Swindells, M. B. (2011). LigPlot+: Multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*. <https://doi.org/10.1021/ci200227u>.
- Lipinski, A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 23, 25.
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1, 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>.
- Lopes, J. P., & Lionakis, M. S. (2022). Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*. *Virulence*, 13, 89–121. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.2019950>.

- Matter, H., & Güssregen, S. (2018). Characterizing hydration sites in protein-ligand complexes towards the design of novel ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28, 2343–2352. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.05.061>.
- Mayer, F. L., Wilson, D., & Hube, B. (2013). *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4, 119–128. <https://doi.org/10.4161/viru.22913>.
- Megawati, A., & Wahyuni, I. S. (2021). Potential of Herbal Medicine in Asia for Oral Candidiasis Therapy: a Systematic Review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 13, 1–6. <https://doi.org/10.22159/IJAP.2021.V13S4.43794>.
- Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., & Olson, A. J. (1998). Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and Empirical Binding Free Energy Function. *J. Comput. Chem.*, 19, 1662.
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J. Computational Chemistry*, 16, 2785–2791.
- Naglik, J., Albrecht, A., Bader, O., & Hube, B. (2004). *Candida albicans* proteinases and host/pathogen interactions. *Cellular Microbiology*, 6, 915–926. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2004.00439.x>.
- Nusantoro, Y. R., & Fadlan, A. (2020). Analisis Sifat Mirip Obat, Prediksi ADMET, dan Penambatan Molekular Isatinil-2-Aminobenzoilhidrazon dan kompleks logam transisi Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Terhadap BCL2-XL. *Akta Kimia Indonesia*, 5, 114. <https://doi.org/10.12962/j25493736.v5i2.7881>.
- O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*, 3, 33. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-3-33>.
- Owoloye, A. J., Ligali, F. C., Enejoh, O. A., Musa, A. Z., Aina, O., Idowu, E. T., & Oyebola, K. M. (2022). Molecular docking, simulation and binding free energy analysis of small molecules as PfHT1 inhibitors. *PLOS ONE*, 17, e0268269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268269>.
- Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., & Kullberg, B. J. (2018). Invasive ucandidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 18026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>.
- Schaller, M., Krnjaic, N., Niewerth, M., Hamm, G., Hube, B., & Korting, H. C. (2003). Effect of antimycotic agents on the activity of aspartyl proteinases secreted by *Candida albicans*. *Journal of Medical Microbiology*, 52, 247–249. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05048-0>.
- Silva, D. R., Sardi, J. de C. O., Freires, I. A., Silva, A. C. B., & Rosalen, P. L. (2019). In silico approaches for screening molecular targets in *Candida albicans*: A proteomic insight into drug discovery and development. *European Journal of Pharmacology*, 842, 64–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.10.016>.
- Simatupang, O. C., Abidjulu, J., & Siagian, K. V. (2017). Uji daya hambat ekstrak daun mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap pertumbuhan *Candida albicans* secara in vitro. *E-GIGI*, 5. <https://doi.org/10.35790/eg.5.1.2017.14701>.

- Singh, M., Singh, S., Salgar, A. R., Prathibha, N., Chandrahari, N., & Swapna, L. A. (2019). An In Vitro Comparative Evaluation of Antimicrobial Efficacy of Propolis, Morinda Citrifolia Juice, Sodium Hypochlorite and Chlorhexidine on *Enterococcus faecalis* and *Candida albicans*. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 20, 40–45. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2473>.
- Soliman, S.S.M., Semreen, M.H., El-Keblawy, A. A., Abdullah, A., Uppuluri, P., & Ibrahim, A. S. (2017). Assessment of herbal drugs for promising anti-Candida activity. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1760-x>.
- Sumolang, D., Pontoh, J., & Abidjulu, J. (2018). Analisis Komponen Kimia pada Berbagai Tingkat Umur Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) Menggunakan Kromatografi Gas. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 7, 71–78.
- Talapko, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., & Škrlec, I. (2021). *Candida albicans*—The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *Journal of Fungi*, 7, 79. <https://doi.org/10.3390/jof7020079>.
- Tocci, N., Perenzoni, D., Iamónico, D., Fava, F., Weil, T., & Mattivi, F. (2018). Extracts from *Hypericum hircinum* subsp. majus exert antifungal activity against a panel of sensitive and drug-resistant clinical strains. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1–10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00382>.
- 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*. 8, 180–183. <http://arxiv.org/abs/1111.7183>.
- Zheng, L., Meng, J., Jiang, K., Lan, H., Wang, Z., Lin, M., Li, W., Guo, H., Wei, Y., & Mu, Y. (2022). Improving protein–ligand docking and screening accuracies by incorporating a scoring function correction term. *Briefings in Bioinformatics*, 23. <https://doi.org/10.1093/bib/bbac051>.