

Pendekatan *Molecular Docking* dalam Metode Penemuan Obat Berbasis Struktur: Sebuah Tinjauan

Adha Dastu Illahi^{1*} Tiffany Maulida Candra²

¹. Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah Jakarta, Banten 15412 Indonesia.

². Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Salsabila Serang, Banten, Indonesia

*Corresponding author: adha.dastu@uinjkt.ac.id

Received: 05 May 2026; Accepted: 29 June 2026

Abstract: *Molecular docking* is one of the most widely used computational techniques in *computer-aided drug design* (CADD) for predicting ligand binding modes and relative binding affinities toward target proteins. Although binding affinity is frequently used to evaluate docking performance, the success of *molecular docking* cannot be determined by a single parameter. Instead, predictive accuracy depends on the integration of multiple interrelated methodological factors. This review discusses the fundamental principles, methodologies, validation strategies, and interpretation of *molecular docking* in the context of *structure-based drug discovery*. The topics covered include protein structure quality, conformational search algorithms, scoring functions, docking workflows, and protein–ligand interaction analysis. This review highlights that the accuracy of *molecular docking* relies on the integration of all methodological stages, from protein structure selection to validation and result interpretation. It provides a comprehensive overview of *molecular docking* as an effective tool for initial screening and hypothesis generation in *structure-based drug discovery* prior to further validation using molecular dynamics simulations and experimental studies.

Keywords: molecular docking, hit identification, drug design, CADD, virtual screening

Abstrak: *Molecular docking* merupakan salah satu metode yang paling banyak digunakan dalam *computer-aided drug design* (CADD) untuk memprediksi mode pengikatan dan afinitas relatif ligan terhadap protein target. Meskipun nilai *binding affinity* sering digunakan sebagai dasar evaluasi, keberhasilan *molecular docking* dipengaruhi oleh berbagai tahapan metodologis yang saling berkaitan. Tinjauan ini membahas prinsip dasar, metode, validasi, dan interpretasi hasil *molecular docking* dalam *structure-based drug discovery*. Pembahasan meliputi kualitas struktur protein, algoritma pencarian, fungsi penskoran, alur kerja docking, serta analisis interaksi protein–ligan. Tinjauan ini menegaskan bahwa tidak ada satu parameter tunggal yang dapat digunakan untuk menilai keberhasilan *molecular docking*. Akurasi prediksi ditentukan oleh integrasi seluruh tahapan metodologis, mulai dari pemilihan struktur protein hingga interpretasi hasil. Artikel ini memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai penerapan *molecular docking* sebagai metode penyaringan awal dan pembentukan hipotesis sebelum dilakukan validasi komputasional maupun eksperimental.

Kata Kunci: *molecular docking*; Identifikasi senyawa hit; Perancangan obat; CADD; Penyaringan virtual

DOI: <https://doi.org/10.15408/pbsj.v8i1.50146>

1. PENDAHULUAN

Penemuan dan pengembangan obat merupakan proses yang kompleks melibatkan rangkaian tahapan panjang (Singh *et al.*, 2023). Proses tersebut dimulai dengan identifikasi target molekuler hingga penilaian keamanan dan efektivitas melalui uji klinik (Villoutreix, 2021). Meskipun telah terjadi kemajuan signifikan dalam ilmu farmasi, proses pengembangan obat masih memerlukan waktu yang panjang, umumnya mencapai 10–15 tahun (Schuhmacher, Gassmann and Hinder, 2016; Shareef *et al.*, 2024). Hal ini berdampak pada rendahnya tingkat keberhasilan pengembangan kandidat obat, di mana

lebih dari 90% senyawa yang memasuki tahap pra-klinik dilaporkan gagal memperoleh persetujuan klinik (Hingorani *et al.*, 2019; Sun *et al.*, 2022). Tingginya angka kegagalan tersebut menunjukkan bahwa pendekatan penemuan obat konvensional yang masih banyak bergantung pada strategi *trial-and-error* memiliki keterbatasan dalam meningkatkan efisiensi dan prediktabilitas keberhasilan (Ouma, Ngari and Kibet, 2024).

Perkembangan teknologi komputasi telah memungkinkan pergeseran paradigma penemuan obat menuju pendekatan yang lebih rasional melalui *Computer-Aided Drug Design* (CADD) (Batool, Ahmad and Choi, 2019). Salah satu pendekatan dalam CADD adalah *Structure-Based Drug Design* (SBDD) dengan memanfaatkan informasi struktur tiga dimensi target biologis sebagai dasar analisis molekuler (Sabe *et al.*, 2021). Melalui pendekatan ini, interaksi senyawa bioaktif dengan target dapat dimodelkan dan diprediksi secara *in silico* (Makambwa *et al.*, 2025). Salah satu metode yang paling luas digunakan dalam SBDD adalah *molecular docking*. Metode ini digunakan untuk memprediksi mode pengikatan ligan terhadap protein target pada tingkat molekuler (Meng *et al.*, 2011; Aguiar and Camps, 2024). Melalui proses tersebut, berbagai kemungkinan orientasi dan konformasi ligan dievaluasi untuk memperoleh pose pengikatan yang paling sesuai pada situs aktif protein (Paggi, Pandit and Dror, 2024).

Molecular docking mengombinasikan algoritma pencarian dengan fungsi penskoran untuk mengevaluasi ikatan ligan–protein (Muhammed and Aki-Yalcin, 2024). Pendekatan ini menghasilkan estimasi afinitas pengikatan yang digunakan untuk memprioritaskan senyawa dengan potensi interaksi terbaik terhadap target biologis. Kemampuan tersebut memungkinkan penerapan *virtual screening* terhadap ribuan hingga jutaan senyawa secara cepat sebelum dilakukan pengujian eksperimental (Puelles *et al.*, 2024). Melalui penyaringan awal, hanya senyawa yang paling berpotensi yang diprioritaskan untuk pengujian lebih lanjut. Dengan demikian, jumlah senyawa yang perlu dievaluasi secara *in vitro* maupun *in vivo* dapat dikurangi secara signifikan, sehingga meningkatkan efisiensi waktu, biaya, dan sumber daya penelitian (Gorgulla *et al.*, 2022).

Penggunaan *molecular docking* telah menjadi salah satu pendekatan komputasi yang paling banyak diterapkan dalam penelitian penemuan dan pengembangan obat. Hal ini sejalan dengan meningkatnya ketersediaan struktur tiga dimensi protein serta perkembangan teknologi komputasi yang mendukung pendekatan berbasis *in silico*. Popularitas tersebut tercermin dari lebih dari 12.000 publikasi yang menggunakan *molecular docking* selama periode 2013–2022 (Bhatt *et al.*, 2024). Namun, peningkatan penggunaan ini belum selalu diikuti oleh pemahaman yang memadai mengenai validasi protokol, evaluasi hasil, serta keterbatasan metode yang digunakan (Martis and Téletchéa, 2025). Akibatnya, nilai skor *molecular docking* sering dijadikan parameter utama dalam seleksi senyawa, meskipun korelasinya dengan aktivitas biologis eksperimental tidak selalu konsisten (Ramírez and Caballero, 2018). Kondisi ini menegaskan pentingnya pemahaman yang komprehensif mengenai prinsip kerja, validasi metode, serta keterbatasan *molecular docking* dalam penemuan obat berbasis komputasi. (Wang and Lin, 2013; Holcomb *et al.*, 2023). Artikel tinjauan ini bertujuan untuk memberikan pemahaman dasar yang komprehensif mengenai *molecular docking*, khususnya bagi peneliti pemula dalam bidang penemuan obat berbasis komputasi. Artikel ini juga membahas prinsip dasar, alur kerja, validasi, serta aspek-aspek penting yang perlu diperhatikan dalam penerapan *molecular docking* pada penelitian penemuan obat.

2. TEORI DASAR

2.1 Konsep Dasar *Molecular Docking*

Molecular docking merupakan metode komputasi yang digunakan untuk mengidentifikasi posisi, orientasi, serta konformasi ligan pada situs ikatan protein (Agu *et al.*, 2023). Pendekatan ini memanfaatkan struktur tiga dimensi protein dan ligan sebagai input utama, yang selanjutnya diproses melalui algoritma pencarian untuk mengeksplorasi ruang konformasi ligan di dalam situs aktif (Ferreira *et al.*, 2015). Setiap kemungkinan pose yang dihasilkan dievaluasi menggunakan fungsi penskoran yang merepresentasikan kontribusi interaksi fisikokimia terhadap kestabilan kompleks ligan–protein (Meng *et al.*, 2011). Hasil *molecular docking* berupa kumpulan pose ligan yang diperingkat berdasarkan nilai

skor energi atau afinitas relatif, sehingga memungkinkan identifikasi mode pengikatan yang paling stabil dan berpotensi relevan secara biologis (Lin, Li and Lin, 2020).

Namun demikian, *molecular docking* memiliki keterbatasan karena metode ini merupakan penyederhanaan dari sistem biologis yang sangat kompleks. Untuk memungkinkan analisis dalam skala besar, beberapa asumsi digunakan, seperti pembatasan fleksibilitas struktur protein serta tidak diperhitungkannya secara detail dinamika molekul pelarut (Cavasotto and Singh, 2008). Kondisi tersebut dapat memengaruhi akurasi prediksi interaksi ligan–protein, karena sistem biologis pada kenyataannya bersifat dinamis dan melibatkan lingkungan pelarut yang kompleks (Prieto *et al.*, 2026). Oleh karena itu, hasil *molecular docking* umumnya digunakan sebagai pendekatan awal yang perlu dikombinasikan dengan metode lain, seperti simulasi *molecular dynamics* atau validasi eksperimental, untuk memperoleh gambaran yang lebih akurat (Sakano *et al.*, 2016).

2.2 Struktur Tiga Dimensi Protein

Struktur tiga dimensi protein dan ligan memegang peranan sentral dalam *molecular docking* karena menjadi dasar dalam pemodelan interaksi ligan–protein (Zhu *et al.*, 2022). Informasi struktural protein target umumnya diperoleh melalui pendekatan eksperimental maupun prediktif berbasis komputasi. Struktur tiga dimensi secara eksperimental didapatkan melalui metode seperti kristalografi sinar-X, spektroskopi *nuclear magnetic resonance* (NMR), dan *cryo-electron microscopy* (cryo-EM), yang masing-masing menawarkan karakteristik resolusi dan cakupan ukuran molekul yang berbeda (Schwalbe *et al.*, 2024). Kristalografi sinar-X merupakan metode yang paling luas digunakan karena kemampuannya menghasilkan struktur beresolusi tinggi, sementara NMR memungkinkan penentuan struktur protein dalam kondisi yang mendekati lingkungan larutan fisiologis. Dalam perkembangannya, metode cryo-EM juga berperan penting, terutama untuk analisis protein atau kompleks protein berukuran besar yang sulit ditentukan strukturnya melalui teknik konvensional (Banari *et al.*, 2025). Sementara itu, pendekatan prediktif seperti AlphaFold mengintegrasikan beberapa strategi pemodelan struktur, termasuk *homology modeling*, *ab initio (de novo) modeling*, serta analisis evolusi berbasis *multiple sequence alignment*, yang dikombinasikan dengan pendekatan pembelajaran mesin atau *machine learning* (ML) (Jumper *et al.*, 2021). Struktur protein hasil prediksi AlphaFold semakin banyak digunakan dalam *molecular docking*. Penggunaan struktur tiga dimensi hasil prediksi tersebut memiliki tingkat kemiripan dengan struktur eksperimental. Performa hasil AlphaFold dalam *molecular docking* umumnya lebih rendah dibandingkan struktur eksperimen (Karelina, Noh and Dror, 2023; Maidanik *et al.*, 2026). Namun, detail struktural seperti konformasi *side-chain* dapat membatasi akurasi *molecular docking*, sehingga diperlukan tahap penyempurnaan tambahan struktur tiga dimensi (Evtsev *et al.*, 2026).

Struktur protein yang diperoleh dari metode tersebut direpresentasikan sebagai model atomik tiga dimensi yang menggambarkan susunan spasial residu asam amino (Banari *et al.*, 2025). Susunan residu tersebut membentuk elemen struktur sekunder seperti α -helix dan β -sheets, yang bersama-sama menentukan pola pelipatan protein secara keseluruhan protein (Xia, Pan and Shen, 2024). *Binding site* umumnya tersusun oleh kombinasi residu asam amino yang berasal dari berbagai elemen struktur sekunder maupun daerah *loop* yang berdekatan secara spasial dalam struktur tiga dimensi protein (Milisavljević *et al.*, 2025). Karakteristik *binding site*, seperti ukuran, bentuk, distribusi muatan, polaritas, dan hidrofobisitas, berperan penting dalam menentukan Karakteristik binding site, seperti ukuran, bentuk, distribusi muatan, polaritas, dan hidrofobisitas, berperan penting dalam menentukan kemampuan protein untuk mengenali dan mengikat ligan secara spesifik (Naderi *et al.*, 2019). Oleh karena itu, representasi *binding site* yang digunakan dalam simulasi *molecular docking* perlu menggambarkan kondisi protein yang mendekati keadaan sebenarnya. Namun, kualitas struktur protein yang digunakan tidak selalu ideal. Struktur eksperimental dapat mengandung *missing residues* akibat keterbatasan data kristalografi, terutama pada daerah yang memiliki pergerakan tinggi. Keberadaan residu yang hilang di sekitar binding site dapat mengubah geometri dan sifat fisikokimia kantong pengikatan sehingga menghasilkan representasi yang kurang akurat (Djinovic-Carugo and Carugo, 2015). Oleh karena itu, keberadaan *missing residues* perlu dievaluasi dan, bila diperlukan, dilakukan

pemodelan atau *refinement* struktur sebelum proses docking (Rastelli and Pinzi, 2019).

2.3 Jenis ikatan dalam interaksi ligan–protein

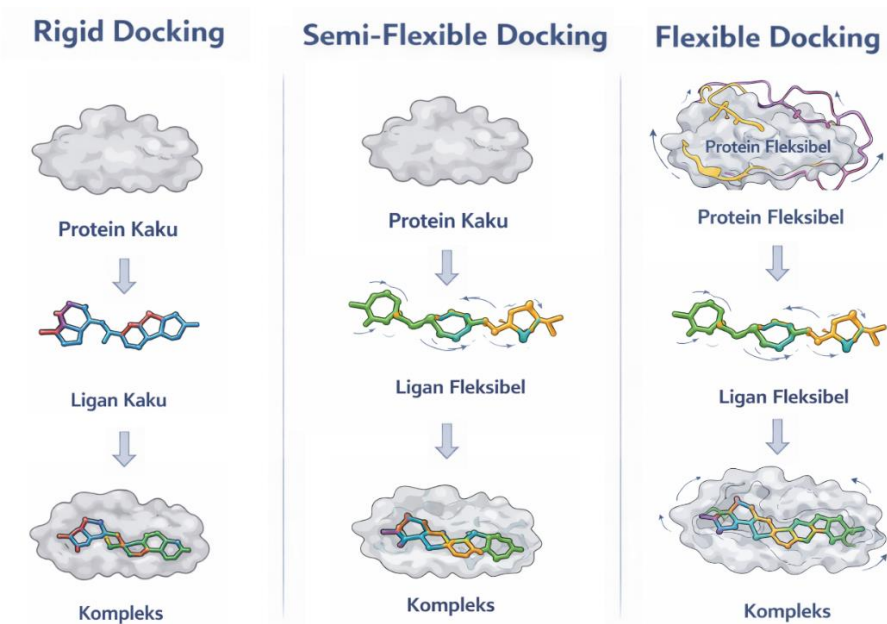
Interaksi antara ligan dan protein pada *binding site* melibatkan berbagai jenis ikatan non-kovalen yang berkontribusi terhadap pembentukan kompleks ligan–protein. Jenis interaksi yang umum dijumpai meliputi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, interaksi elektrostatik atau ionik, gaya van der Waals, serta interaksi π – π dan kation– π (Bulusu and Desiraju, 2020). Namun, interaksi tersebut tidak bekerja secara terpisah, melainkan membentuk jaringan interaksi yang saling melengkapi dalam menstabilkan kompleks ligan–protein. Kontribusi masing-masing interaksi dipengaruhi oleh lingkungan fisikokimia *binding site*, seperti distribusi muatan, polaritas lokal, keberadaan molekul air, serta fleksibilitas residu di sekitar lokasi pengikatan. Selain itu, keadaan protonasi ligan maupun residu asam amino pada *binding site* dapat memengaruhi pembentukan dan kekuatan interaksi yang terjadi. Oleh karena itu, afinitas dan stabilitas kompleks ligan–protein merupakan hasil dari kombinasi berbagai interaksi non-kovalen yang bekerja secara simultan dalam konteks lingkungan *binding site* tertentu (Ferreira de Freitas and Schapira, 2017).

Ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik merupakan bentuk interaksi yang paling sering berperan dalam pengikatan ligan. Ikatan hidrogen terjadi dengan 67% kompleks tersebut melibatkan ikatan hidrogen (Chen and Kurgan, 2009). Ikatan ini terbentuk antara gugus polar ligan (hidroksil, amina, atau karbonil) dan residu asam amino polar pada protein. Klasifikasi ikatan hidrogen didasarkan pada peran dan karakteristik atom yang bertindak sebagai donor dan akseptor dalam pembentukan interaksi, yang dibedakan menjadi ikatan hidrogen konvensional dan non-konvensional (Derewenda, 2023). Interaksi hidrofobik berperan dominan dalam pengikatan ligan–protein karena *binding site* umumnya dibentuk oleh residu nonpolar pada struktur α -helix dan β -pleated sheets. Susunan residu tersebut menciptakan lingkungan yang mendorong penghilangan air saat ligan berikatan, sehingga menurunkan energi bebas dan meningkatkan kekuatan pengikatan (Vaidyanathan *et al.*, 2023).

3. METODE DAN ALGORITMA MOLECULAR DOCKING

3.1. Metode Molecular Docking

Metode *molecular docking* secara umum terdiri atas tiga jenis utama berdasarkan tingkat fleksibilitas ligan dan protein selama proses pengikatan. Metode tersebut yaitu *rigid docking*, *semi-flexible docking*, dan *flexible docking*, sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 1. Pada metode *rigid*, ligan dan protein diasumsikan berada dalam kondisi kaku sehingga proses docking hanya mempertimbangkan perubahan posisi dan orientasi molekul. Pendekatan ini efisien secara komputasi, namun kurang mampu merepresentasikan dinamika struktur yang dapat terjadi selama interaksi. Pada *semi-flexible docking*, fleksibilitas struktural hanya dipertimbangkan pada ligan, sementara protein digunakan dalam satu konformasi tetap, sehingga akurasi prediksi meningkat dibandingkan *rigid docking* dengan kebutuhan komputasi yang masih relatif rendah. *Flexible docking* mempertimbangkan fleksibilitas ligan dan protein, sehingga proses pengikatan dapat direpresentasikan secara lebih realistis, meskipun memerlukan sumber daya komputasi yang lebih besar (Chen, Seukep and Guo, 2020; Mohanty and Mohanty, 2023).



Gambar 1. Ilustrasi perbedaan pendekatan *molecular docking* berdasarkan tingkat fleksibilitas ligan dan protein: rigid docking, semi-flexible docking, dan flexible docking.

3.2. Algoritma Pencarian

Algoritma pencarian dalam molecular docking merupakan komponen fundamental pada tahap eksplorasi konformasi. Pada tahap ini, struktur ligan dimodifikasi melalui variasi parameter geometrik, meliputi sudut dihidral, translasi spasial, dan orientasi rotasional di dalam situs pengikatan. Eksplorasi ruang konformasi tersebut bertujuan untuk mengidentifikasi posisi dan orientasi ligan yang paling memungkinkan dalam berinteraksi dengan target protein. Penilaian hasil pencarian didasarkan pada prinsip termodinamika klasik, di mana konformasi dengan energi bebas paling rendah merepresentasikan keadaan yang paling menguntungkan secara energetik serta berpotensi menghasilkan afinitas pengikatan yang optimal (Ferreira *et al.*, 2015). Dalam tinjauan ini, pembahasan algoritma pencarian difokuskan pada dua pendekatan yang paling umum digunakan, yaitu algoritma pencarian sistematis dan stokastik.

Tabel 1. Klasifikasi algoritma pencarian konformasi dalam *molecular docking*

Algoritma Pencarian	Pendekatan	Cara Kerja	Contoh
Sistematis	<i>Exhaustive search</i>	Mengevaluasi seluruh kemungkinan konformasi ligan secara menyeluruh	GLIDE, FRED
	<i>Grid-based search</i>	Menggunakan peta grid energi untuk mempercepat perhitungan interaksi ligan–protein	DOCK, PIPER
	<i>Fragment-based / incremental construction</i>	Ligan dibangun secara bertahap dari fragmen kecil di dalam situs pengikatan	FlexX, Hammerhead, eHiTs
Stokastik	<i>Monte Carlo</i>	Menghasilkan konformasi ligan secara acak dan menyeleksi berdasarkan kriteria probabilistik energi	ICM, QXP, Vina
	<i>Algoritma Genetik</i>	Mengoptimasi populasi konformasi ligan melalui seleksi, mutasi, dan rekombinasi	AutoDock (Lamarckian GA), GOLD, DIVALI, DARWIN

Algoritma pencarian sistematis melakukan eksplorasi konformasi dengan mengevaluasi setiap kemungkinan gerakan translasi, rotasi, dan perubahan bentuk ligan secara bertahap dan terstruktur. Pendekatan ini memungkinkan penelusuran ruang konformasi secara menyeluruh, tetapi pada ligan dengan banyak ikatan rotasi, jumlah perhitungan meningkat sangat cepat sehingga memerlukan sumber daya komputasi yang besar (Salmaso and Moro, 2018). Berdasarkan mekanisme eksplorasinya, algoritma pencarian sistematis dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa pendekatan, yaitu *exhaustive search*, *grid-based search*, serta *fragment-based* atau *incremental construction*, sebagaimana dirangkum pada **Tabel 1**. Oleh karena itu, algoritma sistematis lebih cocok digunakan pada ligan berukuran kecil hingga sedang dengan fleksibilitas terbatas, karena mampu memberikan cakupan pencarian yang lebih lengkap meskipun membutuhkan biaya komputasi yang lebih tinggi.

Algoritma pencarian stokastik mengeksplorasi ruang konformasi dengan memodifikasi derajat kebebasan ligan secara acak, seperti translasi, rotasi, dan sudut ikatan, sehingga memungkinkan penelusuran ruang pencarian yang luas (Pun, Ozerov and Zhavoronkov, 2023). Proses pencarian dilakukan secara iteratif untuk meningkatkan peluang diperolehnya konformasi optimal, sebagaimana pada algoritma genetik yang meniru mekanisme evolusi biologis dan metode *Monte Carlo* yang mengevaluasi konformasi berdasarkan kriteria probabilitas berbasis energi (Chen, Seukep and Guo, 2020). Dibandingkan pendekatan sistematis, algoritma stokastik umumnya lebih efisien untuk ligan yang fleksibel dan ruang pencarian yang besar. Namun, karena bergantung pada proses pengambilan sampel acak, algoritma ini tidak menjamin ditemukannya solusi global optimum dan hasilnya dapat bervariasi antar simulasi. Perbandingan karakteristik kedua pendekatan tersebut disajikan pada Tabel 1.

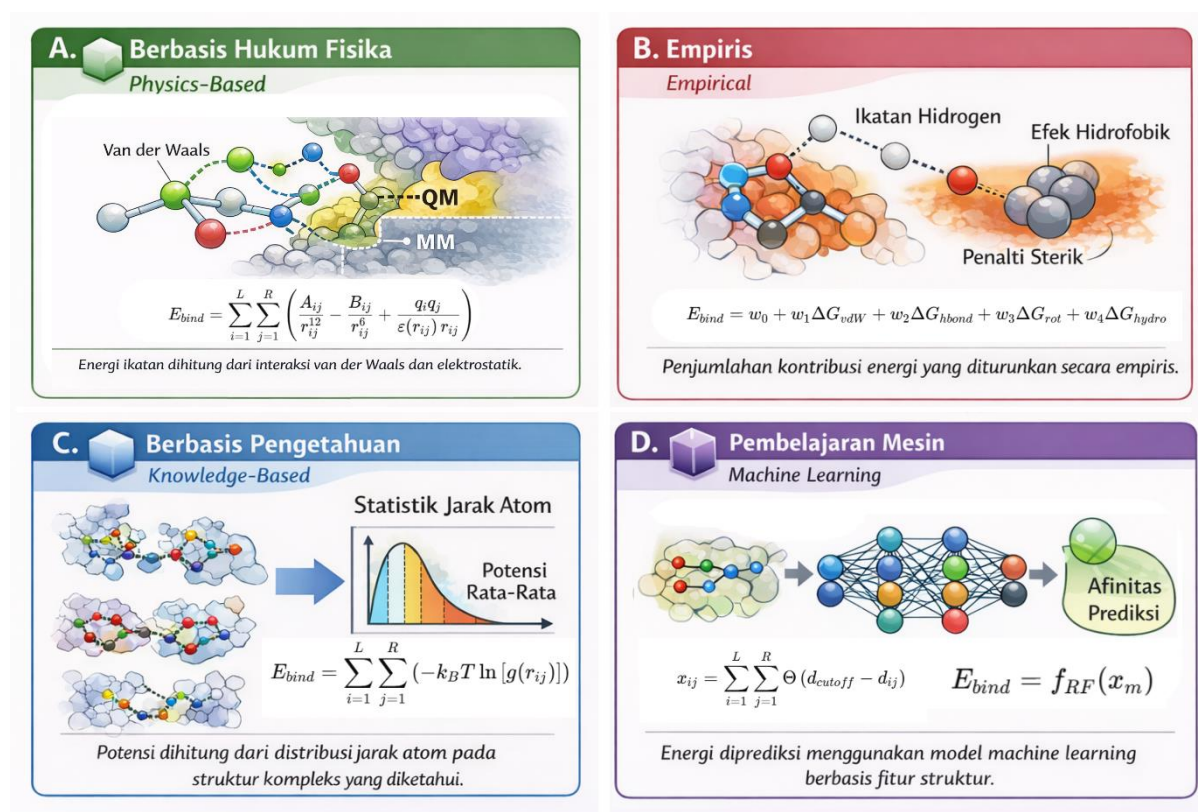
4. FUNGSI PENSKORAN

Fungsi penskoran (*scoring functions*) dalam *molecular docking* digunakan untuk memperkirakan kekuatan interaksi antara ligan dan protein. Secara umum, fungsi penskoran dapat diklasifikasikan menjadi empat kelompok utama, yaitu fungsi penskoran berbasis fisika, empiris, berbasis pengetahuan, dan berbasis ML, yang masing-masing memiliki karakteristik dan aplikasi yang berbeda seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2. Meskipun demikian, tidak terdapat fungsi penskoran yang secara konsisten memberikan performa terbaik pada seluruh sistem protein–ligan. Fungsi penskoran berbasis fisika umumnya memiliki dasar teoritis yang kuat karena mempertimbangkan komponen energi molekuler secara eksplisit, namun sering kali membutuhkan biaya komputasi yang lebih tinggi dan belum mampu merepresentasikan kontribusi entropi serta efek solvasi secara akurat. Fungsi penskoran empiris menawarkan efisiensi komputasi yang lebih baik, tetapi performanya sangat bergantung pada kualitas dan keragaman data yang digunakan selama proses parameterisasi. Sementara itu, fungsi penskoran berbasis pengetahuan memanfaatkan informasi statistik dari kompleks ligan–protein yang telah diketahui sebelumnya, sehingga rentan terhadap bias akibat keterbatasan representasi data struktural yang tersedia. Perkembangan fungsi penskoran berbasis ML menunjukkan peningkatan kemampuan prediksi pada berbagai studi, namun pendekatan ini masih menghadapi tantangan terkait interpretabilitas model, risiko *overfitting*, serta keterbatasan generalisasi ketika diterapkan pada target atau ligan yang berbeda dari data pelatihan. Oleh karena itu, pemilihan fungsi penskoran perlu mempertimbangkan keseimbangan antara akurasi, efisiensi komputasi, dan kemampuan generalisasi sesuai dengan tujuan studi yang dilakukan (Wang and Lin, 2013; Li, Fu and Zhang, 2019).

4.1. Penskoran Berbasis Hukum Fisika

Fungsi penskoran berbasis fisika digunakan untuk menilai seberapa kuat ligan berikatan dengan protein dengan menghitung interaksi antar atom berdasarkan hukum fisika dasar melalui penggunaan medan gaya (*force field*) (Yin *et al.*, 2008). Interaksi dihitung berdasarkan gaya van der Waals dan gaya elektrostatik. Pendekatan penskoran berbasis fisika ini memiliki kelebihan dengan memberikan gambaran yang relatif mendekati kondisi fisik sebenarnya (Li, Fu and Zhang, 2019). Perhitungan fungsi penskoran berbasis fisika dapat dilihat pada Gambar 2A.

Fungsi penskoran berbasis fisika memiliki keterbatasan berupa kebutuhan komputasi yang tinggi sehingga kecepatan perhitungannya relatif lambat. Penerapan jarak batas (*cut-off distance*) untuk menangani interaksi non-ikatan dapat meningkatkan efisiensi, namun berpotensi menurunkan akurasi karena efek interaksi jarak jauh tidak sepenuhnya terwakili (Meng *et al.*, 2011). Fungsi penilaian selanjutnya disempurnakan dengan memasukkan efek pelarut, polarisasi, serta fitur muatan (Li, Fu and Zhang, 2019).



Gambar 2. Perhitungan Fungsi Penskoran dalam Prediksi Afinitas Ikatan Ligan–Protein (Li, Fu and Zhang, 2019)

4.2. Penskoran Berbasis Empiris

Fungsi penskoran berbasis empiris menilai afinitas pengikatan dengan membandingkan energi sistem sebelum dan setelah ligan berikatan dengan protein (Sapundzhi, Prodanova and Lazarova, 2019). Pendekatan ini menghitung total afinitas dengan menjumlahkan interaksi utama, termasuk ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan hambatan sterik (Li, Fu and Zhang, 2019). Perhitungan pada fungsi penskoran empiris didasarkan pada data eksperimen yang telah tersedia sebelumnya. Pendekatan ini banyak digunakan untuk prediksi pose dan afinitas sehingga jumlah besar sehingga dapat dirancang agar sederhana dan efisien (Guedes, Pereira and Dardenne, 2018). Perhitungan fungsi penskoran berbasis empiris dapat dilihat pada Gambar 2B.

Pengembangan fungsi penskoran empiris memerlukan deskriptor yang merepresentasikan proses pengikatan, kumpulan data struktur tiga dimensi kompleks protein–ligan yang dilengkapi data afinitas eksperimen, serta algoritma regresi atau klasifikasi untuk mengaitkan deskriptor tersebut dengan afinitas pengikatan (Pason and Sotriffer, 2016). Metode penskoran berbasis empiris memiliki kelebihan penggunaan kebutuhan komputasi yang lebih rendah. karena tidak sepenuhnya berlandaskan hukum fisika (Li, Fu and Zhang, 2019). Pendekatan ini memiliki ketergantungan tinggi terhadap kualitas dataset dalam menilai hubungan antara struktur molekul dan afinitas pengikatan (Guedes, Pereira and Dardenne, 2018).

4.3. Penskoran Berbasis Pengetahuan

Fungsi penskoran berbasis pengetahuan dikembangkan melalui analisis statistik terhadap struktur tiga dimensi kompleks protein–ligan yang telah ditentukan secara eksperimental (Huang and Zou, 2010a). Pendekatan ini memanfaatkan data struktur eksperimen untuk mengidentifikasi pasangan atom yang sering muncul pada jarak tertentu, sehingga terdapat perbedaan energi interaksi yang menguntungkan (Grinter and Zou, 2014). Frekuensi kemunculan interaksi antar atom tersebut kemudian dikonversi menjadi nilai potensi interaksi menggunakan prinsip statistik Boltzmann terbalik (Li, Fu and Zhang, 2019). Skema perhitungan penskoran berbasis pengetahuan ditunjukkan pada Gambar 2C.

Berbagai fungsi penskoran berbasis pengetahuan telah dikembangkan untuk mempelajari interaksi protein–ligan. Dibandingkan dengan fungsi penskoran berbasis fisika dan empiris, pendekatan berbasis pengetahuan menawarkan keseimbangan yang baik antara akurasi dan efisiensi komputasi (Grinter and Zou, 2014). Selain itu, fungsi penskoran ini secara implisit telah mempertimbangkan kontribusi entropi dan efek solvasi dalam proses pengikatan (Huang and Zou, 2010b). Namun, salah satu tantangan utama dalam pengembangan fungsi penskoran berbasis pengetahuan adalah penentuan *reference state*, yang digunakan sebagai kondisi pembanding dalam perhitungan potensi statistik. Beberapa studi menunjukkan bahwa *reference state* yang benar-benar akurat tidak dapat dicapai, sehingga penentuan distribusi jarak atom pada kondisi tersebut menjadi permasalahan yang belum sepenuhnya terselesaikan (Huang, Grinter and Zou, 2010).

4.4. Penskoran Berbasis ML

Penggunaan fungsi penskoran berbasis ML masih memiliki keterbatasan utama berupa ketergantungan yang tinggi terhadap kualitas dan representativitas data pelatihan (Pellicani *et al.*, 2023). Akibatnya, fungsi penskoran berbasis ML umumnya tidak digunakan secara langsung pada tahap *docking* awal, melainkan diterapkan pada tahap *rescoring* untuk mengevaluasi ulang hasil *docking* (Yang, Chen and Zhang, 2022). Model ML juga cenderung mengalami keterbatasan kemampuan generalisasi dan risiko *overfitting* ketika diaplikasikan pada target protein baru yang berbeda dari data pelatihan (Scantlebury *et al.*, 2023). Oleh karena itu, pengembangan fungsi penskoran berbasis ML memerlukan data yang lebih baik dan model yang andal agar dapat diterapkan secara luas (Yang, Chen and Zhang, 2022).

Tabel 2. Klasifikasi fungsi penskoran dalam molecular docking (Li, Fu and Zhang, 2019)

Kategori Fungsi Penskoran	Karakteristik Utama	Sumber Dataset	Contoh
Fisika	Perhitungan energi ikatan berbasis hukum fisika (vdW, elektrostatik)	Parameter fisika dan struktur protein–ligan	DOCK, AutoDock, GoldScore, ICM, SYBYL-G, SYBYL-D
Empiris	Kombinasi fungsi energi dengan parameter yang dikalibrasi terhadap data eksperimen	Data eksperimen afinitas protein–ligan	GlideScore, ChemScore, X-Score, LUDI, PLP
Pengetahuan	Potensial statistik yang diturunkan dari analisis struktur kompleks protein–ligan	Basis data struktur protein–ligan	PMF-Score, DrugScore, MotifScore, PoseScore
ML	Model ML mempelajari hubungan nonlinier interaksi protein–ligan	Struktur kompleks protein–ligan 3D dan data afinitas eksperimen	RF-Score, Δ VinaRF, Δ VinaXGB, ET-Score, AGL-Score, NNScore, AtomNet, Pafnucy, KDEEP, OnionNet, PotentialNet, SIGN

5. VALIDASI

Validasi metode *molecular docking* dilakukan untuk memastikan bahwa protokol yang digunakan mampu menghasilkan prediksi yang dapat dipercaya. Validasi metode ini dipengaruhi oleh pemilihan algoritma, fungsi penskoran, parameter simulasi, serta struktur protein target yang digunakan (Lohning *et al.*, 2017). Secara umum, validasi *molecular docking* dapat diklasifikasikan menjadi validasi

retrospektif dan prospektif. Validasi retrospektif memanfaatkan data eksperimental yang telah tersedia sebelumnya untuk mengevaluasi kemampuan protokol docking, sedangkan validasi prospektif menilai kemampuan metode dalam mengidentifikasi kandidat baru yang kemudian diverifikasi melalui pengujian eksperimental (Zhu *et al.*, 2022). Meskipun validasi prospektif sering dianggap sebagai bentuk evaluasi yang lebih representatif terhadap aplikasi dunia nyata, penerapannya memerlukan verifikasi eksperimental yang dapat meningkatkan kebutuhan waktu dan sumber daya. Oleh karena itu, validasi retrospektif tetap menjadi pendekatan yang paling banyak digunakan untuk mengevaluasi dan mengoptimalkan performa protokol *molecular docking*. Kedua pendekatan tersebut bersifat saling melengkapi dan dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai reliabilitas serta kemampuan prediktif *molecular docking*. Dalam validasi retrospektif *molecular docking*, terdapat beberapa pendekatan yang umum digunakan, yaitu *docking* yaitu *Re-docking*, *Cross-docking*, *Virtual screening* dengan Studi *Enrichment* (Mateev *et al.*, 2021; Nivatya *et al.*, 2025). Masing-masing metode mengevaluasi aspek performa docking yang berbeda, sehingga pemilihannya perlu disesuaikan dengan tujuan penelitian (Mukherjee, Balius and Rizzo, 2010). Oleh karena itu, penggunaan lebih dari satu pendekatan validasi sering direkomendasikan untuk memperoleh evaluasi yang lebih komprehensif terhadap reliabilitas suatu penelitian (Mateev *et al.*, 2021).

5.1. *Re-docking*

Pendekatan validasi yang paling umum adalah *re-docking (self-docking)*, yaitu proses penambatan ulang ligan yang telah diketahui ke dalam situs ikatan protein. Tingkat keberhasilan *re-docking* ditentukan berdasarkan kesesuaian pose ligan hasil docking dengan struktur referensi eksperimental yang telah diketahui menggunakan perhitungan nilai *root mean square deviation* (RMSD) (Triadisti *et al.*, 2025). Evaluasi dilakukan dengan melihat nilai RMSD pose ligan terhadap struktur referensi berada $\leq 2 \text{ \AA}$ (Mukherjee, Balius and Rizzo, 2010; Ding *et al.*, 2016). Meskipun *re-docking* merupakan pendekatan validasi yang paling banyak digunakan, keberhasilannya tidak hanya ditentukan oleh algoritma pencarian dan fungsi penskoran yang digunakan, tetapi juga oleh kualitas struktur kompleks protein–ligan yang dijadikan referensi (Kittelson *et al.*, 2026). Struktur referensi dengan resolusi rendah, ketidakpastian posisi atom, atau geometri ligan natif yang kurang terdefinisi dapat memengaruhi akurasi reproduksi pose ligan dan nilai RMSD yang diperoleh. Oleh karena itu, hasil *re-docking* perlu diinterpretasikan dengan mempertimbangkan kualitas struktur referensi yang digunakan dan sebaiknya dikombinasikan dengan pendekatan validasi lainnya untuk memperoleh evaluasi performa *docking* yang lebih komprehensif (Llop-Peiró *et al.*, 2024).

5.2. *Cross-docking*

Metode *cross-docking* digunakan untuk menilai kemampuan protokol *docking* dalam menghadapi variasi konformasi protein (Bjerrum, 2016). Dalam pendekatan ini, ligan ditambatkan ke dalam struktur protein lain yang berbeda dari struktur asalnya (Stigliani *et al.*, 2012). Hasil *cross-docking* menunjukkan sejauh mana metode *docking* tetap bekerja dengan baik pada berbagai struktur protein. Pendekatan ini menjadi penting karena performa prediksi pose ligan dan *virtual screening* diketahui dipengaruhi oleh struktur protein yang digunakan selama *docking*. Satu struktur protein sering kali tidak mampu merepresentasikan seluruh keadaan konformasi yang relevan secara biologis, terutama pada protein yang memiliki fleksibilitas tinggi atau mengalami perubahan konformasi akibat mekanisme *induced fit* (Kumar and Zhang, 2018). *Cross-docking* memungkinkan penilaian konsistensi performa protokol *docking* dalam memprediksi pose ligan pada berbagai konformasi reseptor yang merepresentasikan kondisi biologis yang berbeda. Meskipun demikian, keberhasilan pendekatan ini sangat dipengaruhi oleh pemilihan struktur reseptor karena variasi konformasi dapat mengubah karakteristik *binding site* dan memengaruhi akurasi prediksi. Penggunaan struktur protein yang berasal dari kompleks dengan ligan yang memiliki kemiripan tinggi terhadap ligan target telah dilaporkan mampu meningkatkan akurasi docking (Sutherland *et al.*, 2007). Pendekatan tersebut terbukti meningkatkan akurasi prediksi pose, yang ditunjukkan oleh penurunan nilai rata-rata RMSD pose terbaik hingga hampir 50%. Peningkatan akurasi terutama diperoleh ketika struktur protein yang digunakan berasal dari kompleks

dengan ligan ko-kristal yang memiliki kemiripan struktural tinggi terhadap ligan target (Salmaso *et al.*, 2018).

5.3. Virtual Screening dengan Studi Enrichment.

Menilai kemampuan protokol docking dalam membedakan senyawa aktif dari senyawa tidak aktif. Berbeda dengan validasi berbasis pose, seperti *re-docking* dan *cross-docking*, pendekatan ini berfokus pada kemampuan metode dalam memprioritaskan senyawa aktif pada proses penyaringan pustaka senyawa (*compound library*), sehingga lebih mencerminkan penerapan *molecular docking* pada tahap awal penemuan obat. Validasi dilakukan dengan mengevaluasi sekumpulan senyawa aktif bersama senyawa umpan (*decoys*) yang memiliki karakteristik fisikokimia serupa, tetapi diasumsikan tidak memiliki afinitas terhadap target protein (Hevener *et al.*, 2009). eluruh senyawa kemudian didocking dan diurutkan berdasarkan skor pengikatannya untuk menilai sejauh mana senyawa aktif berhasil ditempatkan pada peringkat yang lebih tinggi dibandingkan *decoys*. Kinerja protokol docking selanjutnya dievaluasi menggunakan parameter statistik, seperti *receiver operating characteristic area under the curve* (ROC-AUC) dan *enrichment factor* (EF) (Joshi, Bhojwani and Joshi, 2019). ROC-AUC mengukur kemampuan metode dalam membedakan senyawa aktif dan tidak aktif secara keseluruhan pada berbagai nilai ambang, sedangkan EF menilai kemampuan metode dalam memperkaya senyawa aktif pada fraksi awal hasil penyaringan. Oleh karena itu, kombinasi kedua metrik tersebut memberikan evaluasi yang lebih komprehensif terhadap performa protokol docking dalam aplikasi *virtual screening*.

Kurva ROC-AUC dibangun dengan memplot *True Positive Rate* (TPR) terhadap *False Positive Rate* (FPR) pada nilai ambang (*threshold*) tertentu terhadap skor *docking* (Carregal *et al.*, 2017). Pada analisis tersebut, *True Positive* (TAPI) merupakan jumlah senyawa aktif yang berhasil diklasifikasikan dengan benar sebagai senyawa aktif, sedangkan *False Positive* (FP) merupakan jumlah senyawa tidak aktif (*decoys*) yang secara keliru diprioritaskan sebagai senyawa aktif. Selain itu, *False Negative* (FN) merupakan senyawa aktif yang gagal dikenali sebagai aktif, sedangkan *True Negative* (TN) merupakan senyawa tidak aktif yang berhasil diklasifikasikan dengan benar sebagai tidak aktif. Berdasarkan keempat parameter tersebut, nilai TPR dan FPR dihitung menggunakan Persamaan (1) dan Persamaan (2) (Fawcett, 2006).

$$TPR = \frac{TP}{TP+FP} \quad (1)$$

$$FPR = \frac{FP}{TP+FP} \quad (2)$$

6. ALUR KERJA MOLECULAR DOCKING

Alur kerja *molecular docking* merupakan rangkaian tahapan sistematis yang digunakan untuk memprediksi mode ikatan dan afinitas interaksi antara ligan dan protein target (Gambar 3). Proses ini diawali dengan pemilihan protein target yang sesuai hingga analisis interaksi ligan–protein. Tahapan tersebut merupakan gambaran umum metode *molecular docking* yang sangat memengaruhi tingkat akurasi hasil *molecular docking*.

6.1. Pemilihan Protein

Tahap pemilihan protein merupakan langkah awal yang krusial dalam proses *molecular docking*. Sebagaimana dijelaskan pada Subbab 2.2, protein merupakan komponen fundamental dalam studi SBDD karena berperan langsung sebagai target biologis dari senyawa uji. Pemilihan protein diawali dengan identifikasi penyakit yang menjadi fokus penelitian, kemudian dilanjutkan dengan validasi target protein yang relevan terhadap mekanisme penyakit tersebut (Kingdon and Alderwick, 2021).

Protein yang telah dipilih selanjutnya dievaluasi kualitas struktur tiga dimensinya. Salah satu parameter utama yang digunakan adalah resolusi struktur kristalografi, di mana protein dengan resolusi kurang

dari 3 Å umumnya dianggap memiliki kualitas struktur yang baik dan layak digunakan untuk studi *docking* (Dubach and Guskov, 2020). Selain itu, dilakukan pula pengujian tambahan seperti analisis Ramachandran plot untuk menilai kesesuaian sudut torsional residu asam amino serta tingkat deviasi struktur protein dari konformasi ideal (Sobolev *et al.*, 2020).

6.2. Preparasi Protein

Struktur tiga dimensi protein umumnya diperoleh dari *Protein Data Bank* (PDB) melalui situs RCSB (Burley *et al.*, 2025). Tahap preparasi protein meliputi penghilangan ligan natif dan molekul air, serta pemilihan rantai (*chain*) protein yang akan digunakan dalam proses *docking*. Selanjutnya, dilakukan penambahan asam amino yang hilang, stabilisasi muatan, serta pelengkapan residu yang tidak lengkap. Pada pendekatan *flexible docking*, molekul air pada situs aktif dapat dipertahankan karena berpotensi berperan dalam interaksi ligan–protein (Illahi *et al.*, 2024).

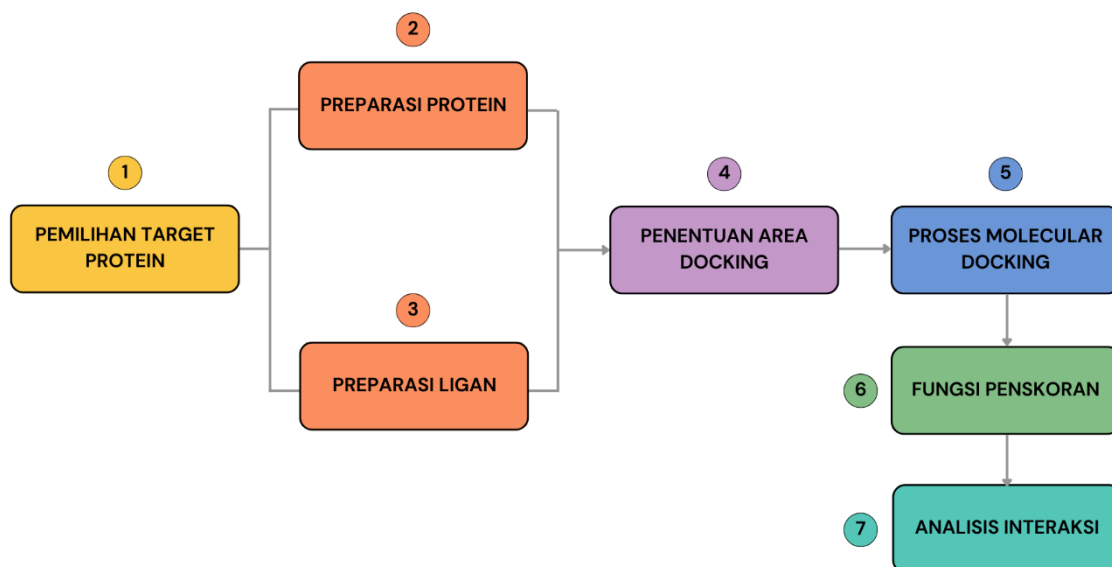
6.3. Preparasi Ligan

Ligan dapat dirancang menggunakan perangkat lunak seperti ChemDraw dan MarvinSketch, kemudian dilanjutkan dengan proses optimasi struktur serta penambahan hidrogen polar. Senyawa aktif juga dapat diperoleh dengan mengunduh struktur tiga dimensi dari berbagai basis data, seperti PubChem, ZINC, dan ChEMBL (Gaulton *et al.*, 2017; Tingle *et al.*, 2023; Kim *et al.*, 2025). Tahapan berikutnya mencakup minimisasi energi dan konversi format berkas agar sesuai dengan kebutuhan perangkat lunak *docking* (Mirzaei *et al.*, 2015). Selain itu, penyaringan senyawa aktif umumnya dilakukan berdasarkan aturan tertentu, seperti aturan Lipinski dan Veber, untuk menilai kelayakan sifat fisikokimia senyawa (Daina, Michielin and Zoete, 2017).

6.4. Penentuan Area *Docking*

Penentuan area docking terbagi menjadi dua metode, yaitu *blind docking* dan *focused docking*. *Blind docking*. *Blind docking* dilakukan ketika situs aktif protein belum diketahui, sehingga proses *docking* mencakup seluruh permukaan protein untuk mengidentifikasi lokasi pengikatan potensial antara ligan dan protein. Pendekatan ini memiliki keunggulan karena tidak memerlukan informasi awal mengenai lokasi binding site dan memungkinkan identifikasi situs pengikatan alternatif (*allosteric binding sites*). Namun, ruang pencarian yang luas menyebabkan waktu komputasi lebih tinggi, meningkatkan kompleksitas proses pencarian, serta dapat menurunkan akurasi prediksi terutama pada protein yang bersifat fleksibel atau memiliki kualitas struktur yang kurang baik (Roomi *et al.*, 2025).

Focused docking hanya membatasi proses pencarian pada situs aktif atau kantong pengikatan (*binding pocket*) yang telah diketahui sehingga lebih efisien secara komputasi dan umumnya menghasilkan prediksi pose ligan yang lebih akurat (Gherzi and Sanchez, 2009). Penentuan *binding site* dapat dilakukan berdasarkan keberadaan ligan natif pada struktur protein, hasil prediksi *binding site*, maupun informasi residu penting yang diperoleh dari studi eksperimental dan literatur (Liao *et al.*, 2022). Perkembangan metode docking menunjukkan adanya pergeseran dari pendekatan *blind docking* menuju *focused docking* serta metode hibrida yang mengintegrasikan prediksi *binding site*, ML dan *deep learning* untuk meningkatkan efisiensi pencarian serta akurasi prediksi kompleks ligan–protein (Che and Zhang, 2025).



Gambar 3. Prosedur kerja pada *molecular docking*

6.5. Proses *Molecular Docking*

Tahap proses *molecular docking* bertujuan untuk mencari posisi dan orientasi ligan terbaik dalam kantong pengikatan protein. Proses ini dilakukan melalui pencarian konformasi ligan yang optimal, yang ditentukan oleh algoritma pencarian untuk mengeksplorasi ruang konformasi (lihat Bab 3). Hasil *docking* ligan natif selanjutnya digunakan untuk validasi metode *docking*, sebagaimana dibahas lebih lanjut pada Bab 5.

6.6. Fungsi Penskoran

Penentuan konformasi terbaik dalam *molecular docking* dilakukan menggunakan fungsi penskoran yang dapat berbasis fisika, empiris, berbasis pengetahuan, maupun ML (lihat Bab 4). Pemilihan konformasi terbaik didasarkan pada nilai afinitas pengikatan (*binding affinity*) atau skor relatif yang mencerminkan kestabilan kompleks ligan–protein.

6.7. Analisis Interaksi Residu Asam Amino

Analisis residu asam amino merupakan salah satu tahapan penting dalam evaluasi hasil *molecular docking* untuk mengidentifikasi residu-residu protein yang berinteraksi dengan ligan pada situs pengikatan. Analisis ini bertujuan untuk menjelaskan mekanisme pengikatan ligan, mengevaluasi relevansi biologis pose *docking* yang diperoleh, serta mengidentifikasi residu kunci yang berkontribusi terhadap proses pengenalan dan stabilisasi kompleks protein–ligan (Ma, Ajibade and Zou, 2024). Kesamaan pola interaksi antara ligan uji dan ligan natif terhadap residu-residu penting pada situs aktif sering digunakan sebagai indikator bahwa pose *docking* yang dihasilkan memiliki potensi merepresentasikan mode pengikatan yang biologis relevan. Selain itu, identifikasi residu yang terlibat dalam pengikatan juga dapat memberikan informasi mengenai spesifisitas target serta mendukung proses optimasi dan desain senyawa obat pada tahap pengembangan selanjutnya (Salentin *et al.*, 2014).

7. KESIMPULAN

Review ini menegaskan bahwa akurasi *molecular docking* merupakan hasil dari integrasi berbagai tahapan metodologis, mulai dari pemilihan struktur protein, algoritma pencarian, fungsi penskoran, hingga strategi validasi dan interpretasi interaksi protein–ligan. Oleh karena itu, tidak ada satu parameter tunggal, termasuk nilai *binding affinity*, yang dapat digunakan secara independen untuk menilai keberhasilan docking. Pendekatan yang menggabungkan validasi pose, evaluasi kemampuan diskriminasi, dan analisis interaksi residu akan menghasilkan interpretasi yang lebih komprehensif dan memiliki relevansi biologis yang lebih tinggi. Dengan semakin berkembangnya fungsi penskoran berbasis ML dan metode hibrida, *molecular docking* diperkirakan akan tetap menjadi komponen fundamental dalam SBDD terutama sebagai metode penyaringan awal dan pembentukan hipotesis sebelum dilakukan validasi lebih lanjut melalui simulasi dinamika molekul maupun pengujian eksperimental.

DAFTAR PUSTAKA

- Agu, P.C. *et al.* (2023) ‘Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management’, *Scientific Reports*, 13(1), p. 13398. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>.
- Aguiar, C. and Camps, I. (2024) ‘Molecular Docking in Drug Discovery: Techniques, Applications, and Advancements’. Available at: <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2024-gmhtx>.
- Banari, A. *et al.* (2025) ‘Advancing time-resolved structural biology: latest strategies in cryo-EM and X-ray crystallography’, *Nature Methods*, 22(7), pp. 1420–1435. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41592-025-02659-6>.
- Batool, M., Ahmad, B. and Choi, S. (2019) ‘A Structure-Based Drug Discovery Paradigm’, *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), p. 2783. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms20112783>.
- Bhatt, A. *et al.* (2024) ‘Mapping of Global Research Performance on Molecular Docking: A Bibliometric Study’, *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, 18(2), pp. 1725–1735. Available at: <https://doi.org/10.5530/ctbp.2024.2.21>.
- Bjerrum, E.J. (2016) ‘Machine learning optimization of cross docking accuracy’, *Computational Biology and Chemistry*, 62, pp. 133–144. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2016.04.005>.
- Bulusu, G. and Desiraju, G.R. (2020) ‘Strong and Weak Hydrogen Bonds in Protein–Ligand Recognition’, *Journal of the Indian Institute of Science*, 100(1), pp. 31–41. Available at: <https://doi.org/10.1007/s41745-019-00141-9>.
- Burley, S.K. *et al.* (2025) ‘Updated resources for exploring experimentally-determined PDB structures and Computed Structure Models at the RCSB Protein Data Bank’, *Nucleic Acids Research*, 53(D1), pp. D564–D574. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1091>.
- Carregal, A.P. *et al.* (2017) ‘Docking-based virtual screening of Brazilian natural compounds using the OOMT as the pharmacological target database’, *Journal of Molecular Modeling*, 23(4), p. 111. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00894-017-3253-8>.
- Cavasotto, C. and Singh, N. (2008) ‘Docking and High Throughput Docking: Successes and the Challenge of Protein Flexibility’, *Current Computer Aided-Drug Design*, 4(3), pp. 221–234. Available at: <https://doi.org/10.2174/157340908785747474>.
- Che, X. and Zhang, L. (2025) ‘Blind docking methods have been inappropriately used in most network pharmacology analysis.’, *Frontiers in pharmacology*, 16, p. 1566772. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1566772>.
- Chen, G., Seukep, A.J. and Guo, M. (2020) ‘Recent Advances in Molecular Docking for the Research and Discovery of Potential Marine Drugs’, *Marine Drugs*, 18(11), p. 545. Available at: <https://doi.org/10.3390/md18110545>.
- Chen, K. and Kurgan, L. (2009) ‘Investigation of Atomic Level Patterns in Protein—Small Ligand Interactions’, *PLoS ONE*. Edited by B. Kobe, 4(2), p. e4473. Available at:

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004473>.
- Daina, A., Michielin, O. and Zoete, V. (2017) 'SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules', *Scientific Reports*, 7(1), p. 42717. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep42717>.
- Derewenda, Z.S. (2023) 'C-H Groups as Donors in Hydrogen Bonds: A Historical Overview and Occurrence in Proteins and Nucleic Acids', *International Journal of Molecular Sciences*, 24(17), p. 13165. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms241713165>.
- Ding, Y. *et al.* (2016) 'Assessing the similarity of ligand binding conformations with the Contact Mode Score', *Computational Biology and Chemistry*, 64, pp. 403–413. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2016.08.007>.
- Djinovic-Carugo, K. and Carugo, O. (2015) 'Missing strings of residues in protein crystal structures', *Intrinsically Disordered Proteins*, 3(1), p. e1095697. Available at: <https://doi.org/10.1080/21690707.2015.1095697>.
- Dubach, V.R.A. and Guskov, A. (2020) 'The Resolution in X-ray Crystallography and Single-Particle Cryogenic Electron Microscopy', *Crystals*, 10(7), p. 580. Available at: <https://doi.org/10.3390/cryst10070580>.
- Evteev, S. *et al.* (2026) '<scp>AlphaFold</scp> Kinase Optimizer: Enhancing Virtual Screening Performance Through Automated Refinement of <scp>AlphaFold</scp> -Based Kinase Structures', *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 94(2), pp. 598–608. Available at: <https://doi.org/10.1002/prot.70056>.
- Fawcett, T. (2006) 'An introduction to ROC analysis', *Pattern Recognition Letters*, 27(8), pp. 861–874. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.patrec.2005.10.010>.
- Ferreira de Freitas, R. and Schapira, M. (2017) 'A systematic analysis of atomic protein–ligand interactions in the PDB', *MedChemComm*, 8(10), pp. 1970–1981. Available at: <https://doi.org/10.1039/C7MD00381A>.
- Ferreira, L. *et al.* (2015) 'Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies', *Molecules*, 20(7), pp. 13384–13421. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>.
- Gaulton, A. *et al.* (2017) 'The ChEMBL database in 2017', *Nucleic Acids Research*, 45(D1), pp. D945–D954. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1074>.
- Gherzi, D. and Sanchez, R. (2009) 'Improving accuracy and efficiency of blind protein-ligand docking by focusing on predicted binding sites', *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 74(2), pp. 417–424. Available at: <https://doi.org/10.1002/prot.22154>.
- Gorgulla, C. *et al.* (2022) 'Emerging frontiers in virtual drug discovery: From quantum mechanical methods to deep learning approaches', *Current Opinion in Chemical Biology*, 69, p. 102156. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2022.102156>.
- Grinter, S. and Zou, X. (2014) 'Challenges, Applications, and Recent Advances of Protein-Ligand Docking in Structure-Based Drug Design', *Molecules*, 19(7), pp. 10150–10176. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules190710150>.
- Guedes, I.A., Pereira, F.S.S. and Dardenne, L.E. (2018) 'Empirical Scoring Functions for Structure-Based Virtual Screening: Applications, Critical Aspects, and Challenges', *Frontiers in Pharmacology*, 9. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01089>.
- Hevener, K.E. *et al.* (2009) 'Validation of Molecular Docking Programs for Virtual Screening against Dihydropteroate Synthase', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 49(2), pp. 444–460. Available at: <https://doi.org/10.1021/ci800293n>.
- Hingorani, A.D. *et al.* (2019) 'Improving the odds of drug development success through human genomics: modelling study', *Scientific Reports*, 9(1), p. 18911. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54849-w>.
- Holcomb, M. *et al.* (2023) 'Evaluation of <scp>AlphaFold2</scp> structures as docking targets', *Protein Science*, 32(1). Available at: <https://doi.org/10.1002/pro.4530>.
- Huang, S.-Y., Grinter, S.Z. and Zou, X. (2010) 'Scoring functions and their evaluation methods for protein–ligand docking: recent advances and future directions', *Physical Chemistry Chemical Physics*, 12(40), p. 12899. Available at: <https://doi.org/10.1039/c0cp00151a>.
- Huang, S.-Y. and Zou, X. (2010a) 'Advances and Challenges in Protein-Ligand Docking', *International Journal of Molecular Sciences*, 11(8), pp. 3016–3034. Available at:

- <https://doi.org/10.3390/ijms11083016>.
- Huang, S.-Y. and Zou, X. (2010b) 'Inclusion of Solvation and Entropy in the Knowledge-Based Scoring Function for Protein–Ligand Interactions', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 50(2), pp. 262–273. Available at: <https://doi.org/10.1021/ci9002987>.
- Illahi, A.D. *et al.* (2024) 'In Silico Study of Active Compounds and Protein Targets of Orthosiphon aristatus as Alternative Therapy for Hypertension: Network Pharmacology and Docking', *Eduvest - Journal of Universal Studies*, 4(11), pp. 10130–10148. Available at: <https://doi.org/10.59188/eduvest.v4i11.1466>.
- Joshi, A., Bhojwani, H. and Joshi, U. (2019) 'Selection of Best Crystal Structure for Initiating Docking-Based Virtual Screening Studies of CDK2 Inhibitors: A cross-Docking and DUD Set Validation Approach', *Indian Drugs*, 56(06), pp. 77–85. Available at: <https://doi.org/10.53879/id.56.06.11592>.
- Jumper, J. *et al.* (2021) 'Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold', *Nature*, 596(7873), pp. 583–589. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>.
- Karelina, M., Noh, J.J. and Dror, R.O. (2023) 'How accurately can one predict drug binding modes using AlphaFold models?', *eLife*, 12. Available at: <https://doi.org/10.7554/eLife.89386>.
- Kim, S. *et al.* (2025) 'PubChem 2025 update', *Nucleic Acids Research*, 53(D1), pp. D1516–D1525. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1059>.
- Kingdon, A.D.H. and Alderwick, L.J. (2021) 'Structure-based in silico approaches for drug discovery against Mycobacterium tuberculosis', *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, pp. 3708–3719. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.06.034>.
- Kittelson, K.S. *et al.* (2026) 'Reproducibility, validation, and failure modes across classical and AI-driven molecular docking', *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 40(1), p. 137. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10822-026-00849-8>.
- Kumar, A. and Zhang, K.Y.J. (2018) 'A cross docking pipeline for improving pose prediction and virtual screening performance', *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 32(1), pp. 163–173. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10822-017-0048-z>.
- Li, J., Fu, A. and Zhang, L. (2019) 'An Overview of Scoring Functions Used for Protein–Ligand Interactions in Molecular Docking', *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, 11(2), pp. 320–328. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12539-019-00327-w>.
- Liao, J. *et al.* (2022) 'In Silico Methods for Identification of Potential Active Sites of Therapeutic Targets', *Molecules*, 27(20), p. 7103. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules27207103>.
- Lin, Xiaoqian, Li, X. and Lin, Xubo (2020) 'A Review on Applications of Computational Methods in Drug Screening and Design', *Molecules*, 25(6), p. 1375. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules25061375>.
- Llop-Peiró, A. *et al.* (2024) 'Are protein–ligand docking programs good enough to predict experimental poses of noncovalent ligands bound to the SARS-CoV-2 main protease?', *Drug Discovery Today*, 29(10), p. 104137. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104137>.
- Lohning, A.E. *et al.* (2017) 'A Practical Guide to Molecular Docking and Homology Modelling for Medicinal Chemists', *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 17(18). Available at: <https://doi.org/10.2174/1568026617666170130110827>.
- Ma, Z., Ajibade, A. and Zou, X. (2024) 'Docking strategies for predicting protein-ligand interactions and their application to structure-based drug design', *Communications in Information and Systems*, 24(3), pp. 199–230. Available at: <https://doi.org/10.4310/CIS.241021221101>.
- Maidanik, H. *et al.* (2026) 'Assessment of AlphaFold Protein Models for Small-Molecule Ligand Docking versus Co-Folding', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 66(10), pp. 5811–5823. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6c01038>.
- Makambwa, E. *et al.* (2025) 'Virtual Screening of the Zimbabwe Natural Product Database for Glucokinase Activators', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, pp. 56–67. Available at: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2025v18i1.53258>.
- Martis, E.A.F. and Téletchéa, S. (2025) 'Ten quick tips to perform meaningful and reproducible molecular docking calculations', *PLOS Computational Biology*. Edited by P.M. Palagi, 21(5), p. e1013030. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1013030>.
- Mateev, E. *et al.* (2021) 'Validation Through Re-docking Cross-docking and Ligand Enrichment in Various Well-Resolved MAO-B Receptors', *International Journal of Pharmaceutical Sciences*

- and Research, 13, p. 1099. Available at: [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13\(3\).1099-07](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.13(3).1099-07).
- Meng, X.-Y. *et al.* (2011) 'Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery', *Current Computer Aided-Drug Design*, 7(2), pp. 146–157. Available at: <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>.
- Milisavljević, A. *et al.* (2025) 'Cheminformatic analysis of protein surfaces provides binding site insights and informs identification strategies', *Future Medicinal Chemistry*, 17(24), pp. 2945–2958. Available at: <https://doi.org/10.1080/17568919.2025.2592531>.
- Mirzaei, H. *et al.* (2015) 'Energy Minimization on Manifolds for Docking Flexible Molecules', *Journal of Chemical Theory and Computation*, 11(3), pp. 1063–1076. Available at: <https://doi.org/10.1021/ct500155t>.
- Mohanty, M. and Mohanty, P.S. (2023) 'Molecular docking in organic, inorganic, and hybrid systems: a tutorial review', *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 154(7), pp. 683–707. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00706-023-03076-1>.
- Muhammed, M.T. and Aki-Yalcin, E. (2024) 'Molecular Docking: Principles, Advances, and Its Applications in Drug Discovery', *Letters in Drug Design & Discovery*, 21(3), pp. 480–495. Available at: <https://doi.org/10.2174/1570180819666220922103109>.
- Mukherjee, S., Balus, T.E. and Rizzo, R.C. (2010) 'Docking Validation Resources: Protein Family and Ligand Flexibility Experiments', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 50(11), pp. 1986–2000. Available at: <https://doi.org/10.1021/ci1001982>.
- Naderi, M. *et al.* (2019) 'Binding site matching in rational drug design: algorithms and applications', *Briefings in Bioinformatics*, 20(6), pp. 2167–2184. Available at: <https://doi.org/10.1093/bib/bby078>.
- Nivatya, H.K. *et al.* (2025) 'Assessing molecular docking tools: understanding drug discovery and design', *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(1), p. 111. Available at: <https://doi.org/10.1186/s43094-025-00862-y>.
- Ouma, R.B.O., Ngari, S.M. and Kibet, J.K. (2024) 'A review of the current trends in computational approaches in drug design and metabolism', *Discover Public Health*, 21(1), p. 108. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12982-024-00229-3>.
- Paggi, J.M., Pandit, A. and Dror, R.O. (2024) 'The Art and Science of Molecular Docking', *Annual Review of Biochemistry*, 93(1), pp. 389–410. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-030222-120000>.
- Pason, L.P. and Sottriffer, C.A. (2016) 'Empirical Scoring Functions for Affinity Prediction of Protein-ligand Complexes', *Molecular Informatics*, 35(11–12), pp. 541–548. Available at: <https://doi.org/10.1002/minf.201600048>.
- Pellicani, F. *et al.* (2023) 'Machine Learning Scoring Functions for Drug Discovery from Experimental and Computer-Generated Protein–Ligand Structures: Towards Per-Target Scoring Functions', *Molecules*, 28(4), p. 1661. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules28041661>.
- Prieto, J.M. *et al.* (2026) 'Best Practices in Mixed-Solvent Molecular Dynamics and Solvent-Site-Biased Docking', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 66(7), pp. 3437–3455. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6c00082>.
- Puelles, A.A. *et al.* (2024) 'Virtual Screening', in, pp. 209–236. Available at: <https://doi.org/10.4018/979-8-3693-3192-7.ch007>.
- Pun, F.W., Ozerov, I. V. and Zhavoronkov, A. (2023) 'AI-powered therapeutic target discovery', *Trends in Pharmacological Sciences*, 44(9), pp. 561–572. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2023.06.010>.
- Ramírez, D. and Caballero, J. (2018) 'Is It Reliable to Take the Molecular Docking Top Scoring Position as the Best Solution without Considering Available Structural Data?', *Molecules*, 23(5), p. 1038. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules23051038>.
- Rastelli, G. and Pinzi, L. (2019) 'Refinement and Rescoring of Virtual Screening Results', *Frontiers in Chemistry*, 7. Available at: <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00498>.
- Roomi, M.S. *et al.* (2025) 'Docking in the Dark: Insights into Protein–Protein and Protein–Ligand Blind Docking', *Pharmaceuticals*, 18(12), p. 1777. Available at: <https://doi.org/10.3390/ph18121777>.
- Sabe, V.T. *et al.* (2021) 'Current trends in computer aided drug design and a highlight of drugs

- discovered via computational techniques: A review', *European Journal of Medicinal Chemistry*, 224, p. 113705. Available at: <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2021.113705>.
- Sakano, T. *et al.* (2016) 'Molecular dynamics analysis to evaluate docking pose prediction', *Biophysics and Physicobiology*, 13, pp. 181–194. Available at: https://doi.org/10.2142/biophysico.13.0_181.
- Salentin, S. *et al.* (2014) 'Polypharmacology rescored: Protein–ligand interaction profiles for remote binding site similarity assessment', *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 116(2–3), pp. 174–186. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2014.05.006>.
- Salmaso, V. *et al.* (2018) 'Combining self- and cross-docking as benchmark tools: the performance of DockBench in the D3R Grand Challenge 2', *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 32(1), pp. 251–264. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10822-017-0051-4>.
- Salmaso, V. and Moro, S. (2018) 'Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview', *Frontiers in Pharmacology*, 9. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00923>.
- Sapundzhi, F., Prodanova, K. and Lazarova, M. (2019) 'Survey of the scoring functions for protein-ligand docking', in, p. 100008. Available at: <https://doi.org/10.1063/1.5133601>.
- Scantlebury, J. *et al.* (2023) 'A Small Step Toward Generalizability: Training a Machine Learning Scoring Function for Structure-Based Virtual Screening', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(10), pp. 2960–2974. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c00322>.
- Schuhmacher, A., Gassmann, O. and Hinder, M. (2016) 'Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies', *Journal of Translational Medicine*, 14(1), p. 105. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0838-4>.
- Schwalbe, H. *et al.* (2024) 'The future of integrated structural biology', *Structure*, 32(10), pp. 1563–1580. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.str.2024.08.014>.
- Shareef, U. *et al.* (2024) 'A comprehensive review of discovery and development of drugs discovered from 2020–2022', *Saudi Pharmaceutical Journal*, 32(1), p. 101913. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101913>.
- Singh, N. *et al.* (2023) 'Drug discovery and development: introduction to the general public and patient groups', *Frontiers in Drug Discovery*, 3. Available at: <https://doi.org/10.3389/fddsv.2023.1201419>.
- Sobolev, O. V. *et al.* (2020) 'A Global Ramachandran Score Identifies Protein Structures with Unlikely Stereochemistry', *Structure*, 28(11), pp. 1249–1258.e2. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.str.2020.08.005>.
- Stigliani, J.-L. *et al.* (2012) 'Cross-docking study on InhA inhibitors: a combination of Autodock Vina and PM6-DH2 simulations to retrieve bio-active conformations', *Organic & Biomolecular Chemistry*, 10(31), pp. 6341–6349. Available at: <https://doi.org/10.1039/C2OB25602A>.
- Sun, D. *et al.* (2022) 'Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it?', *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 12(7), pp. 3049–3062. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.002>.
- Sutherland, J.J. *et al.* (2007) 'Lessons in Molecular Recognition. 2. Assessing and Improving Cross-Docking Accuracy', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 47(6), pp. 2293–2302. Available at: <https://doi.org/10.1021/ci700253h>.
- Tingle, B.I. *et al.* (2023) 'ZINC-22—A Free Multi-Billion-Scale Database of Tangible Compounds for Ligand Discovery', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(4), pp. 1166–1176. Available at: <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c01253>.
- Triadisti, N. *et al.* (2025) 'α-Glucosidase inhibitor compounds of Uncaria sclerophylla leaves' most active chromatography fraction: In vitro, in silico, and ADMET analysis', *Journal of Applied Pharmaceutical Science* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.7324/JAPS.2025.215871>.
- Vaidyanathan, R. *et al.* (2023) 'Molecular docking approach on the binding stability of derivatives of phenolic acids (DPAs) with Human Serum Albumin (HSA): Hydrogen-bonding versus hydrophobic interactions or combined influences?', *JCIS Open*, 12, p. 100096. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jciso.2023.100096>.
- Villoutreix, B.O. (2021) 'Post-Pandemic Drug Discovery and Development: Facing Present and Future Challenges', *Frontiers in Drug Discovery*, 1. Available at: <https://doi.org/10.3389/fddsv.2021.728469>.
- Wang, J.-C. and Lin, J.-H. (2013) 'Scoring Functions for Prediction of Protein-Ligand Interactions',

- Current Pharmaceutical Design*, 19(12), pp. 2174–2182. Available at: <https://doi.org/10.2174/1381612811319120005>.
- Xia, Y., Pan, X. and Shen, H.-B. (2024) ‘A comprehensive survey on protein-ligand binding site prediction’, *Current Opinion in Structural Biology*, 86, p. 102793. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2024.102793>.
- Yang, C., Chen, E.A. and Zhang, Y. (2022) ‘Protein–Ligand Docking in the Machine-Learning Era’, *Molecules*, 27(14), p. 4568. Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules27144568>.
- Yin, S. *et al.* (2008) ‘MedusaScore: An Accurate Force Field-Based Scoring Function for Virtual Drug Screening’, *Journal of Chemical Information and Modeling*, 48(8), pp. 1656–1662. Available at: <https://doi.org/10.1021/ci8001167>.
- Zhu, H. *et al.* (2022) ‘A Comprehensive Survey of Prospective Structure-Based Virtual Screening for Early Drug Discovery in the Past Fifteen Years’, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(24), p. 15961. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms232415961>.