

**MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMICS SENYAWA
MINYAK ATSIRI HERBA TIMI (*Thymus vulgaris*) SEBAGAI
ANTITUBERKULOSIS TERHADAP *GLUTAMATE RACEMASE* (Murl)**

Skripsi

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi
pada Program Studi Farmasi**

Oleh:

**Zeta Rukhshah Zam Zamy Nur
1604015144**

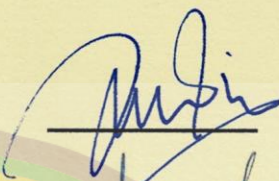
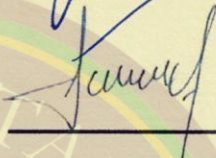
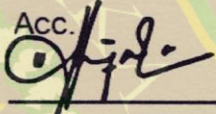





**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan judul

**MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMICS SENYAWA
MINYAK ATSIRI HERBA TIMI (*Thymus vulgaris*) SEBAGAI
ANTITUBERKULOSIS TERHADAP *GLUTAMATE RACEMASE* (Murl)**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Zeta Rukhshah Zam Zamy Nur, NIM 1604015144

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

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

ABSTRAK

MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMICS SENYAWA MINYAK ATSIRI HERBA TIMI (*Thymus vulgaris*) SEBAGAI ANTITUBERKULOSIS TERHADAP *GLUTAMATE RACEMASE* (Murl)

**Zeta Rukhshah Zam Zamy Nur
1604015144**

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) yang dapat ditularkan melalui droplet. Penggunaan herba timi (*Thymus vulgaris*) merupakan salah satu senyawa tanaman alam yang sudah diteliti kandungan minyak atsirinya dan memiliki aktivitas menghambat pertumbuhan bakteri MTB. Tujuan penelitian ini untuk memprediksi kandidat pada senyawa dalam minyak atsiri dari herba timi terhadap *Glutamate racemase* (Murl) pada dinding sel bakteri MTB menggunakan obat pembanding yaitu ethambutol. Metode penelitian ini menggunakan metode *molecular docking* dengan *software Autodock* untuk memprediksi senyawa dalam minyak atsiri dari herba timi yang memiliki potensi terbaik sebagai antituberkulosis dilihat dari *energy binding*, klaster, dan Ki serta metode *molecular dynamics* dengan *software GROMACS* untuk mengetahui kestabilan melalui analisis energi potensial, RMSD, RMSF, Girasi, dan energi MMPBSA. Hasil penelitian dengan metode simulasi *molecular docking* menunjukkan senyawa Tymoquinone dan γ -Eudesmol diprediksi memiliki afinitas yang baik dan hasil dari metode simulasi *molecular dynamics* berdasarkan parameter energi MMPBSA menunjukkan bahwa γ -Eudesmol menunjukkan kestabilan yang baik selama simulasi. Simpulan dari penelitian ini yaitu senyawa minyak atsiri dari herba timi yakni γ -Eudesmol diprediksi berpotensi sebagai kandidat obat antituberkulosis.

Kata Kunci: *Molecular Docking, Molecular Dynamics, Minyak Atsiri Herba Timi, Antituberkulosis, dan Glutamate racemase*

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmaanirrohiim

Puji serta syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat, hidayah dan karunia-Nya sehingga dengan kekuatan dari-Nya skripsi yang berjudul “**MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMICS SENYAWA MINYAK ATSIRI HERBA TIMI (*Thymus vulgaris*) SEBAGAI ANTITUBERKULOSIS TERHADAP GLUTAMATE RACEMASE (Murl)**” dapat disusun dan diselesaikan dengan baik.

Skripsi ini merupakan tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi pada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta. Skripsi dapat terlaksana berkat bantuan maupun dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan ucapan terima kasih setulusnya kepada:

1. Kedua orang tua (Ayahanda Mohammad Yusuf dan Almh. Mama Haninah) yang tercinta dan tersayang serta kakak kembarku yang saya banggakan, senantiasa selalu memberikan motivasi serta semangat agar penulis terus belajar sampai menggapai cita-citanya. Tidak lupa ucapan terima kasih atas dukungannya berupa moril, materil dan doa yang selalu di curahkan untuk penulis
2. Bapak Dr. apt., Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
3. Ibu Rizky Arcintha Rachmania, M.Si., dan Ibu apt., Hariyanti, M.Si., selaku pembimbing I dan pembimbing II, atas ilmu yang bermanfaat dalam penelitian dan senantiasa meluangkan waktunya dan memberikan arahan, saran serta dukungan kepada penulis agar lebih baik lagi dalam penulisan skripsi ini.
4. Bapak Dr. Adia Putra Wirman, M.Si., selaku Pembimbing Akademik yang telah memberikan bimbingan akademik yang bermanfaat bagi penulis selama masa perkuliahan dan penulisan tugas akhir.
5. Untuk seluruh staf laboran serta karyawan dan karyawan Fakultas Farmasi dan Sains Uhamka yang telah membantu penulis dalam penelitian.

Penulis menyadari tidak ada manusia yang sempurna seperti halnya skripsi ini jauh dari kata sempurna, semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat kepada semua pihak yang telah membantu. Oleh karena itu penulis berharap atas kritik dan saran dari pembaca agar penulis dapat lebih baik lagi dalam penulisan.

Akhir kata, Penulis berharap agar semua tujuan dari pembuatan skripsi ini tercapai dan sesuai dengan yang diharapkan serta berguna bagi banyak pihak

Jakarta, Oktober 2020

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. Herba Timi	4
2. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8
3. Tuberkulosis	9
4. Enzim Glutamate racemase	10
5. Ethambutol	12
6. Proses <i>Drug Discovery and Develoment</i>	12
7. Interaksi Ikatan Obat terhadap Reseptor	13
8. <i>Lipinski's Rule of Five</i>	15
9. Kimia Komputasi	16
B. Kerangka Berpikir	18
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	20
A. Tempat dan Waktu Penelitian	20
1. Tempat Penelitian	20
2. Waktu Penelitian	20
B. Alat dan Bahan Penelitian	20
1. Alat Penelitian	20
2. Bahan Penelitian	20
C. Pola Penelitian	22
D. Prosedur Penelitian	22
1. Persiapan Struktur Ligan	22
2. Skrining <i>Lipinski's</i>	22
3. Persiapan Struktur Reseptor	23
4. Persiapan dan optimasi Struktur Ligan	23
5. Validasi Metode dengan <i>Re-docking</i>	23
6. <i>Virtual Screening</i> dengan <i>Molecular Docking</i>	23
7. Analisis Hasil <i>Molecular Docking</i>	24
8. Visualisasi Hasil <i>Molecular Docking</i>	24
9. Simulasi <i>Molecular Dynamics</i>	24
10. Visualisasi Hasil <i>Molecular Dynamics</i>	26

BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	27
	A. Skrining berdasarkan <i>Lipinski's</i>	27
	B. Preparasi Reseptor	30
	C. Preparasi Ligan	31
	D. Validasi <i>Re-docking</i>	32
	E. <i>Virtual Screening</i> dengan <i>Molecular docking</i>	33
	F. Analisis Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i>	34
	G. Visualisasi Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i>	36
	H. Simulasi Dinamika Molekuler	40
BAB V	SIMPULAN DAN SARAN	53
	A. Simpulan	53
	B. Saran	53
	DAFTAR PUSTAKA	54
	LAMPIRAN	58



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Hasil <i>Screening</i> Ligan Berdasarkan <i>Lipinski's</i>	27
Tabel 2. Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i>	35
Tabel 3. Hasil Visualisasi Ligan Terbaik Simulasi <i>Molecular Docking</i>	38
Tabel 4. Hasil Analisis Energi MMPBSA Simulasi <i>Molecular Dynamics</i>	47
Tabel 5. Hasil Visualisasi Ligan Terbaik Setelah Simulasi <i>Molecular Dynamics</i>	52



DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Tanaman Herba Timi	4
Gambar 2. Struktur Herba Timi	5
Gambar 3. Struktur Herba Timi	6
Gambar 4. Struktur Herba Timi	7
Gambar 5. Penularan Tuberkulosis	10
Gambar 6. Biosintesis Peptidoglikan	11
Gambar 7. Struktur Ethambutol	12
Gambar 8. Proses <i>Drug Discovery And development</i>	13
Gambar 9. Pola Penelitian	22
Gambar 10. Hasil Optimasi Struktur Ligan Ethambutol	32
Gambar 11. Pose Hasil Validasi	33
Gambar 12. Visualisasi Interaksi 2D Ikatan Kompleks Ethambutol	36
Gambar 13. Visualisasi Interaksi 2D Ikatan Kompleks Thymoquinone	37
Gambar 14. Visualisasi Interaksi 2D Ikatan Kompleks γ -Eudesmol	37
Gambar 15. Visualisasi <i>File Box.gro</i> Kompleks Protein Ethambutol	40
Gambar 16. Visualisasi <i>File Box.gro</i> Kompleks Protein γ -Eudesmol	41
Gambar 17. Visualisasi <i>File Box.gro</i> Kompleks Protein Thymoquinone	41
Gambar 18. Visualisasi <i>File Solv.gro</i> Kompleks Protein Ethambutol	42
Gambar 19. Visualisasi <i>File Solv.gro</i> Kompleks Protein γ -Eudesmol	42
Gambar 20. Visualisasi <i>File Solv.gro</i> Kompleks Protein Thymoquinone	43
Gambar 21. Trajektori Energi Potensial Hasil <i>Molecular Dynamics</i>	44
Gambar 22. Trajektori RMSD Hasil <i>Molecular Dynamics</i>	45
Gambar 23. Trajektori RMSF Hasil <i>Molecular Dynamic</i>	46
Gambar 24. Trajektori Jari-Jari Girasi Hasil <i>Molecular Dynamic</i>	47
Gambar 25. Visualisasi 2D Interaksi Kompleks Protein Ethambutol	48
Gambar 26. Visualisasi Interaksi 2D Ikatan Kompleks Thymoquinone	49
Gambar 27. Visualisasi Interaksi 2D Ikatan Kompleks γ -Eudesmol	49

DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Data Eksperimental Makromolekul PDB ID 5HJ7	58
Lampiran 2. Hasil <i>Molecular Docking</i> Ligan Ethambutol	58
Lampiran 3. Hasil <i>Molecular Docking</i> Ligan Tymoquinone	59
Lampiran 4. Hasil <i>Molecular Docking</i> Ligan γ -Eudesmol	59
Lampiran 5. File Parameter Ions.mdp	60
Lampiran 6. File Parameter Minim.mdp	60
Lampiran 7. File Parameter Npt.mdp	61
Lampiran 8. File Parameter Nvt.mdp	62
Lampiran 9. File Parameter Md_50.mdp	63
Lampiran 10. File Parameter Polar.mdp	64
Lampiran 11. File Parameter Apolar_sasa.mdp	66



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Kepanjangan
CADD	<i>Computer Aided Drug Design</i>
EMB	Ethambutol
KI	Konstanta inhibisi
MIC	<i>Minimum Inhibitor Concetration</i>
MMPBSA	<i>Molecular Mechanics/Poisson-Boltzman Surface Area</i>
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MurI	<i>Glutamate racemase</i>
Ns	<i>Nanosecond</i>
OAT	Obat Anti Tuberkulosis
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
RMSF	<i>Root Mean Square Fluctuations</i>
SBDD	<i>Structure-Base Drug Design</i>
TB	Tuberkulosis
WHO	<i>World Health Organization</i>



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dan dapat ditularkan melalui droplet batuk. Kasus TB di Indonesia kurang lebih 8% dari jumlah total pasien TB di dunia. Penyakit TB menjadi salah satu dari 10 penyebab utama kematian, *World Health Organization* (WHO) melaporkan pada tahun 2017 penyakit TB di dunia menyumbang angka kematian sekitar 1,3 juta jiwa, kasus kematian pasien TB banyak terjadi pada orang dewasa dengan persentase 90% (WHO, 2018). Menurut Ryan dan Ray (2010), bakteri MTB merupakan agen infeksi penyakit TB, MTB memiliki dinding sel kaya akan lipid dan lapisan tebal peptidoglikan yang mengandung arabinogalaktan, lipoarabinomanan, dan asam mikolat (Poeloengan *et al.*, 2007). Lapisan peptidoglikan merupakan komponen penting dinding sel bakteri MTB melalui proses rasemasi yakni mengubah L-glutamat menjadi D-Glutamat dengan bantuan enzim *glutamate racemase* (Murl) (Maitra *et al.*, 2019). Apabila tidak dilakukan pengobatan secara tepat dan atau tidak tuntas maka penyakit TB akan lebih berbahaya seperti komplikasi bahkan kematian (Ryan dan Ray, 2010).

Pada umumnya pengobatan TB menggunakan obat anti TB lini pertama karena memiliki efektivitas tinggi dengan toksisitas yang dapat diterima, obat anti TB lini pertama salah satunya ialah ethambutol (EMB). EMB merupakan obat antibakteria bersifat bakteristatik, menekan pertumbuhan bakteri MTB yang resisten terhadap isoniazid (Gunawan dan Sulistia, 2016). Mekanisme obat EMB ialah menghambat sintesis *D-glutamat* dari *L-glutamat* sehingga sintesis metabolit sel terhambat yang menyebabkan sel akan mati. Proses inhibisi sintesis lapisan peptidoglikan mempengaruhi kelangsungan hidup bakteri MTB (Fisher, 2008). Ethambutol memiliki efek samping seperti hepatotoksitas dan neuropati optik secara *reversible*, namun pada beberapa kasus pemulihan dapat tertunda hingga satu tahun atau lebih bahkan kebutaan secara *irreversible* (Irianti *et al.*, 2016).

Di Indonesia terdapat banyak tanaman obat yang bermanfaat bagi kesehatan apabila dimaksimalkan kegunaannya secara benar, diantaranya sebagai alternatif untuk membunuh bakteri (antibakteria). Hasil penelitian Sadiki *et al.*, (2014),

menyatakan bahwa senyawa herba timi memiliki efektivitas sebagai antibakteri dengan nilai MIC 0,2% sampai 0,03% (v/v), akan tetapi belum dibuktikan senyawa mana yang dapat menghambat atau menekan aktivitas enzim *glutamate racemase*. Secara uji *in vitro*, senyawa dalam minyak atsiri yang terkandung pada herba timi berpotensi memiliki aktivitas sebagai antibakteri terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dengan nilai MIC 1 µg/ml sedangkan nilai MIC Isoniazid, Ethambutol, Streptomycin, dan Cycloserin kisaran 10 µg/ml, serta MIC Rifampisin dan Kanamycin kisaran 40 µg/ml (Dizaji *et al.*, 2018).

Menurut Kaitin dan Dimasi (2011), proses penemuan obat memerlukan tahapan kompleks yang memakan waktu hingga bertahun-tahun, dan biaya relatif besar untuk menemukan, mendesain obat baru dan sampai dipasarkan. Maka penelitian ini dilakukan dengan pendekatan *Computer Aided Drug Design* (CADD) atau mendesain obat dengan memanfaatkan teknologi komputerisasi untuk memprediksi aktivitas dan sifat molekul kandidat obat sebelum diuji pada laboratorium (Arba, 2019). Pendekatan metode ini dilakukan pengujian secara *in silico* menggunakan *molecular modeling* yakni kolaborasi pengujian dengan *molecular docking* dan *molecular dynamics*. Sebelum pengujian *in silico* dilakukan skrining *Lipinski's Rule of Five* merupakan aturan dalam perancangan penemuan obat secara *in silico* untuk memprioritaskan senyawa dengan kemungkinan peningkatan penyerapan oral yang tinggi (Doak *et al.*, 2014). *Molecular docking* merupakan suatu proses yang mempelajari tentang interaksi obat atau ligan dengan reseptor atau protein (Mukesh dan Rakesh, 2011). *Molecular docking* merupakan metode pendekatan desain obat berbasis struktur (*Structure-Based Drug Design*, SBDD) dengan parameter energi bebas ikatan dan konstanta, pendekatan SBDD adalah metode mendesain obat memanfaatkan struktur tiga dimensi (3D) (Arba, 2019). Metode *Molecular docking* menggunakan *software Autodock*, karena *software* ini sudah banyak digunakan dalam penelitian terdahulu, mudah diaplikasikan serta peningkatan dalam akurasi rata-rata dalam memprediksi model ikatan, dan kecepatan dalam menambatkan pasangan reseptor-ligan yang cepat (Morris *et al.*, 2012). Selanjutnya, *molecular dynamics* untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara ligan dengan enzim serta kestabilan yang dimiliki kompleks ligan-reseptor dalam keadaan terhidrasi. Simulasi *molecular dynamics*

menggunakan *software* GROMACS, *software* ini digunakan karena sederhana, mudah diaplikasikan serta banyak digunakan dalam simulasi dinamika molekular (Arba, 2019).

Berdasarkan data diatas, maka penelitian dilakukan dengan pengujian secara *in silico* untuk melihat interaksi antara senyawa bioaktif minyak atsiri pada herba timi dengan reseptor *glutamate racemase* (Murl) sebagai antituberkulosis dengan metode *molecular docking* menggunakan *software Autodock* untuk mengetahui besaran interaksi antara senyawa uji dengan reseptor target dilihat dari energi ΔG , kluster, dan Konstanta inhibisi (Ki). Tahapan selanjutnya metode simulasi *molecular dynamics* menggunakan *software* GROMACS untuk mengetahui terjadinya interaksi antara ligan dengan reseptor serta kestabilan antara kompleks ligan-reseptor melalui analisis energi potensial, RMSD, RMSF, Girasi, dan energi MMPBSA.

B. Permasalahan Penelitian

Berdasarkan latar belakang, permasalahan dalam penelitian yakni memprediksi senyawa pada minyak atsiri mana yang memiliki aktivitas yang sebanding dibandingkan dengan ethambutol sebagai obat antituberkulosis pada herba timi (*Thymus vulgaris*) dan mampukah stabil pada kompleks ligan-reseptor *glutamate racemase* (Murl) dalam pelarut yang diikuti sertakan pada simulasi *molecular dynamics*.

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah untuk memprediksi senyawa pada minyak atsiri herba timi memiliki aktivitas sebanding dengan ethambutol terhadap reseptor *glutamate racemase* melalui simulasi *molecular docking* dan memprediksi kestabilan pada ikatan kompleks ligan-reseptor dalam pelarut yang disimulasikan pada simulasi *molecular dynamics*.

D. Manfaat Penelitian

Manfaatnya diharapkan dapat memperoleh informasi interaksi senyawa pada minyak atsiri herba timi sebagai antituberkulosis terhadap reseptor *glutamate racemase* yang nantinya bermanfaat dikembangkan untuk pengobatan penyakit antituberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Alderwick, L. J., Birch, A. K., Mishara, L., Eggelling, & Besra, G. S. (2007). Structure, Function and Biosynthesis of The Mycobacterium Tuberculosis Cell Wall: Arabinoglaktan and Lipoarabinomannan Assembly with a View to Discovering New Drug Targets. *Biochemical Society Transactions*, 35(5), 1325–1328.
- Apol, E., Apostolov, R., Berendsen, H. J. C., Van Buuren, A., & GROMACS development team. (2016). *GROMACS 2016 Reference Manual*. Sweden: The GROMACS development teams at the Royal Institute of Technology and Uppsala University.
- Arba, M. (2019). *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Yogyakarta: Deepublish.
- Bajda, M., Jończyk, J., Malawska, B., & Filipek, S. (2014). Application of Computational Methods for the Design of BACE-1 Inhibitors : Validation of in Silico Modelling. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(3), 5128–5139.
- Becker, O. M., Jr., A. D. M., Roux, B., & Watanabe, M. (2001). *Computational Biochemistry and Biophysics*. New York: Marcel Dekker AG.
- Chairunnisa, A., & Runadi, D. (2017). Aktivitas Kalkon terhadap Reseptor Esterogen β (er- β) Sebagai Antikanker Payudara Secara In Vitro dan In Silico. *Review. Farmaka*, 14(2), 1–8.
- Depkes RI. (2005). *Pharmaceutical Care*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Depkes RI. (2011). *Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan.
- Dermawan, D., Sumirtanurdin, R., & Dewantisari, D. (2019). Molecular Dynamics Simulation of Estrogen Receptor Alpha Against Andrografolid as Anti Breast Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(2), 65–76.
- Dizaji, P., Soleimani, Afrugh, & Saedi. (2018). In vitro Antibacterial Activity of Thymus vulgaris Essential Oil Against Mycobacterium tuberculosis. *Microbiology & Microbial Biotechnology Department*, 4(2), 47–51.
- Doak, Over, Gioardanetto, & Kihlberg. (2014). Oral Druggable Space beyond the Rule of 5: Insights from Drugs and Clinical Candidates. *Chemistry & Biology*, 21(9), 1115–1142.
- Fisher, S. L. (2008). Review Glutamate Racemase as a Target for Drug Discovery. *Microbial Biotechnology*, 1(5), 345–360.
- Glowacki, E., Vladu, M., & Bauer, S. (2013). Hydrogen Bonds in Molecular Solid From Biological Systems to Organic Electronics. *Journal of Materials*

Chemistry B, 1(31), 3742–3753.

- Goodman, & Gilman. (2015). *Dasar Farmakologi Terapi*. Jakarta: EGC.
- Gunawan, S. G., & Sulistia, G. (2016). *Farmakologi dan Terapi Edisi 6*. Jakarta: UI Press.
- Hunter, R. L., Olsen, M. R., Jagannath, C., & Jeffrey, K. A. (2006). Multiple Roles of Cord Factor in the Pathogenesis of Primary, Secondary, and Cavitory Tuberculosis, Including a Revised Description of the Pathology of Secondary Disease. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 36(4), 371–386.
- Irianti, Kuswandi, & Nanang. (2016). *Buku Anti-tuberculosis*. Yogyakarta: UGM Press.
- Istyastono, E. P. (2018). *Rancangan Obat dan Penapisan Virtual Berbasis Struktur*. Yogyakarta: Sanata Dharma University Press.
- Julius, M., Cruse, M. D., Robert, E., & Lewis. (2010). *Atlas of Immunology 3th Ed*. New York: CRC Press.
- Junaid, M., Muhseen, T. Z., Ullah, A., Wadood, A., Liu, J., & Zhang, H. (2014). Molecular Modeling and Molecular Dynamics Simulation Study of the Human Rab9 and RhoBTB3 C-terminus Complex. *Bioinformation*, 10(12), 757–763.
- Kaboli, P. J., Ismail, P., & Ling, K. H. (2018). Molecular Dynamics (MD) Simulations. *Drug Discovery*, 12(4), 1–13.
- Kaitin, K. I., & Dimasi, J. A. (2011). Pharmaceutical innovation in the 21st century: new drug approvals in the first decade 2000-2009. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 89(2), 183–188.
- Lipinski, C. 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. *Advance Drug Delivery Reviews*, 23(1–3), 3–25.
- Maitra, A., Munshi, T., Healy, J., Martin, L. T., Vollmer, W., Keep, N. H., & Bhakta, S. (2019). Cell wall peptidoglycan in Mycobacterium tuberculosis : An Achilles ' heel for the TB-causing pathogen. *FEMS Microbiology Reviews*, 43(5), 548–575.
- Manna, A., Dian, M., Hudiyanti, D., & Siahaan, P. (2017). Molecular Docking of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of Cyclic Peptide ADTC3 (Ac-CADTPC-NH₂). *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 20(1), 30–36.
- Mishra, S., Ojha, K. K., Pandey, P. N., & Shukla, A. (2018). Trends in Bioinformatics In silico Studies for Potential Natural Inhibitors for Isocitrate

- Dehydrogenase Type II of Mycobacterium tuberculosis (H37Rv). *Trends in Bioinformatics*, 11(1), 7–16.
- Morris, G. M., Goodsell, D. S., Piqueu, M. E., Heuy, R., & Olson, A. (2012). AutoDock Version 4.2. *Citeseer*, 1–66.
- Mukesh, & Rakesh. (2011). Molecular Docking: A Review Internasional. *Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 2(6), 1746–1751.
- Muttaqin, F. Z., Pratama, M. F., & Kurniawan, F. (2019). Molecular Docking And Molecular Dynamic Studies Of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor On Melanoma Skin Cancer And Their Toxicities Prediction. *Journal of Pharmacopolium*, 2(2), 112–121.
- Paissoni, C., Spiliotopoulos, D., Musco, G., & Spitaleri, A. (2014). GMXPBSA 2.0: A GROMACS tool to perform MM/PBSA and computational alanine scanning. *Computer Physics Communications*, 185(11), 2920–2929.
- Pawar, A., Jha, P., Konwar, C., Chaudhry, U., Chopra, M., & Saluja, D. (2018). Ethambutol targets the glutamate racemase of Mycobacterium tuberculosis an enzyme involved in peptidoglycan biosynthesis. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(2), 843–851.
- Poeloengan, Komala, & Noor. (2007). *Bahaya dan Penanganan Tuberkulosis*. Balai Penelitian Veteriner Bogor: Lokakarya Nasional Zoonosis.
- Porcelli, S. A. (2008). Tuberculosis: Shrewd Survival Strategy. *Nature*, 454(7205), 702–703.
- Purnomo, H. (2013). *Kimia Komputasi untuk Farmasi dan Ilmu Terkait*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Purwanto, & Hardjono. (2016). *Kimia Medisinal Edition 2: Hubungan Struktur Ikatan Kimia dan Aktivitas Biologi Obat*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Putra, R. K. E. (2019). Penentuan Energi Bebas Gibbs Antara Ligan Natural Dengan Protein Pf Pk7 Sebagai Indikator Awal Potensi Antimalaria. *Bogor Agrucultural : Institut Pertanian Bogor*.
- Rafflesia, U. (2014). Model Penyebaran Penyakit Tuberkulosis (TBC). *Jurnal Gradien*, 10(2), 983–986.
- Reddy, P., & Biotech, V. (2016). Review on Thymus vulgaris Traditional Uses and Pharmacological Properties Medicinal & Aromatic Plants Review on Thymus vulgaris Traditional Uses and Pharmacological Properties. *Medical and Aromatic Plants*, 3(3), 1–4.
- Rollando. (2017). *Pengantar Kimia Medisinal*. Malang: CV. Seribu Bintang.

- Ruswanto. (2015). Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohidrazide Pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (Inha). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 13(1), 135–141.
- Ruswanto, Ratnasari, A., & Tuslinah, L. (2015). Sintesis Senyawa N-(3,5-Dinitrobenzoyl)-Isonicotinohidrazide dan Studi Interaksinya pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 14(1), 63–73.
- Ryan, K. J., & Ray, C. G. (2010). *Sherris Medical Microbiology (5th ed.)*. United State of America: McGraw-Hill.
- Sadiki, M., Farah, A., Saad, & Koraichi, I. (2014). Characterization and Antibacterial Activity of The Essential Oil from Thymus vulgaris cultivated in morocco (taounat) against ten Bacteria. *Journal of Pharmaceutical Research*, 4(5), 314–325.
- Samantray, S., Schumann, W., Illig, A.-M., Carballo-Pacheco, M., Paul, A., Barz, B., & Strodel, B. (2020). Molecular dynamics simulations of protein aggregation: protocols for simulation setup and analysis with Markov state models and transition networks. *Biorxiv*, 1–34.
- Thomas. (2004). *Fundamental of Medicinal Chemistry 1st Edition*. England: Wiley.
- Wesołowska, A., & Jadcak, D. (2019). Comparison of the Chemical Composition of Essential Oils Isolated from Two Thyme (Thymus vulgaris L.) Cultivars. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 47(3), 829–835.
- World Health Organization (WHO). (2018). *Global Tuberculosis Report 2018*. Geneva: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Yanuar, A. (2012). *Penambatan Molekular Praktek dan Aplikasi pada Virtual Screening*. Depok: UI Press.