

Uji *In Silico* Reaktivitas Reseptor NMDA (N-Metil-D-Aspartat) Ensefalitis terhadap Hidroksiprolin

Irman Maryawan, Diar Herawati Effendi, Taufik Muhammad Faqih

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: irmanx33@gmail.com, diarmunawar@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com

ABSTRACT: Encephalitis is an inflammation of the brain caused by parenchymal virus infection. There is another cause of encephalitis which is caused by autoimmune. NMDA receptors are receptors responsible for encephalitis. Hydroxyproline is an amino acid resulting from modification of the amino acid proline. So, hydroxyproline becomes an important metabolite in immunological encephalitis at the NMDA receptor. The purpose of this study was to study safety based on the activity between hydroxyproline composition of NMDA receptors *in silico* compared to their natural ligands. In this study a trial was carried out on NMDA *in silico* encephalitis reactivity receptors against hydroxyproline using a protein-ligand based molecular inhibition method. NMDA receptors and natural ligands are taken first. The best reform simulation was chosen for docking simulation of NMDA receptors. Based on the results of the research, it shows that hydroxyproline compounds have a low risk of security to NMDA receptors because of the docking results obtained free energy bond (ΔG) of -4.91 Kcal/mol, compared to natural ligand (d-serine) of -6.35 Kcal/mol. It is predicted that the affinity of hydroxyproline bonds to the receptor is very strong and has a low risk of security, supported by the parameters of the cramer rule is the High (Class III) category.

Keywords: Encephalitis, Hydroxyproline, NMDA receptor

ABSTRAK: Ensefalitis adalah inflamasi pada parenkim otak yang disebabkan oleh infeksi virus. Terdapat penyebab ensefalitis lain yaitu disebabkan oleh autoimun. Reseptor NMDA adalah reseptor yang bertanggung jawab terhadap ensefalitis. Hidroksiprolin adalah asam amino hasil dari modifikasi asam amino prolin, sehingga hidroksiprolin merupakan metabolit yang penting dalam ensefalitis imunologi pada reseptor NMDA. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melakukan *study* keamanan berdasarkan aktivitas antara senyawa hidroksiprolin terhadap reseptor NMDA secara *in silico* yang dibandingkan dengan ligan alaminya. Dalam penelitian ini dilakukan uji *in silico* reaktivitas reseptor NMDA ensefalitis terhadap hidroksiprolin menggunakan metode penambatan molekular berbasis ligan-protein. Reseptor NMDA dan ligan alami dipisahkan terlebih dahulu. Konformasi senyawa uji terbaik dipilih untuk dilakukan simulasi *docking* terhadap reseptor NMDA. Berdasarkan hasil penelitian, menunjukkan senyawa hidroksiprolin memiliki resiko keamanan yang rendah terhadap reseptor NMDA karena dari hasil *docking* didapat energi bebas ikatan (ΔG) sebesar -4,91 Kcal/mol, dibanding ligan alami (d-serine) sebesar -6.35 Kcal/mol. Diprediksi afinitas ikatan hidroksiprolin terhadap reseptor sangat kuat dan memiliki resiko keamanan yang rendah, didukung dengan parameter *cramer rules* masuk kategori *High (Class III)*.

Kata Kunci: Ensefalitis, Hidroksiprolin, Reseptor NMDA

1 PENDAHULUAN

Ensefalitis adalah inflamasi pada parenkim otak disebabkan oleh berbagai etiologi. Infeksi oleh virus merupakan etiologi yang paling banyak. Namun terdapat penyebab ensefalitis lain yaitu ensefalitis yang disebabkan oleh autoimun. Dimana terdapat antibodi pada antigen membran ekstraseluler yaitu subunit NR1 yang merupakan bagian dari reseptor NMDA (N-Metil-D-

Aspartat). Ensefalitis anti reseptor NMDA adalah ensefalitis yang diperantai oleh proses imun (Longo, 2011). Sehingga diduga ada hubungan antara aktivitas reseptor NMDA dengan kasus ensefalitis. Hal ini didukung oleh fakta bahwa, di Inggris, ditemukan 4% pasien ensefalitis adalah pasien ensefalitis anti reseptor NMDA (Jones, 2013). Sehingga pengobatan ensefalitis anti reseptor NMDA berpusat pada imunoterapi.

(Peery, 2012).

Reseptor NMDA adalah reseptor ionotropik glutamat yang terdiri dari subunit NR1 dan subunit NR2. Nantinya subunit ini akan berikatan dengan glutamat dan membentuk ikatan dengan asam amino, salah satu asam amino esensial adalah asam amino prolin yang dikatalis menjadi hidroksiprolin sebagai hasil metabolisme. Sehingga hidroksiprolin merupakan metabolit yang penting dalam ensefalitis imunologi pada reseptor NMDA (Gleichman, 2012).

Hidroksiprolin ditemukan dalam hidrolisat gelatin oleh Emil Fischer (Fischer, 1902). Hidroksiprolin berperan membentuk struktur gelatin (Bustillos *et al.*, 2006). Terdapat variasi jumlah hidroksiprolin untuk gelatin dari berbagai hewan, pada mamalia kandungan hidroksiprolin sekitar 17% dari total protein, dan pada ikan sekitar 3% dari total protein (Sikorski, *et al.*, 2009).

Berdasarkan latar belakang, dapat disimpulkan rumusan masalah dari penelitian ini yaitu bagaimana aktivitas hidroksiprolin terhadap reseptor NMDA secara *in silico*, model interaksi antara senyawa hidroksiprolin terhadap sisi pengikatan (*binding site*) reseptor NMDA dibanding alaminya.

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk melakukan *study* keamanan berdasarkan aktivitas antara senyawa hidrosiprolin terhadap reseptor NMDA secara *in silico*, serta mengkaji model interaksi antara senyawa hidroksiprolin dengan reseptor NMDA pada sisi pengikatan dibandingkan dengan ligan alaminya.

2 LANDASAN TEORI

Menurut Dalmau (2011), ensefalitis anti reseptor NMDA pertama kali diteliti pada tahun 2005, dimana adanya laporan kasus wanita dengan penyakit teratoma ovarium, adapun sindrom gangguan nerologi yang dimiliki berupa kesadaran yang menurun, gejala psikiatri, juga penurunan memori. Setelah diteliti lebih lanjut, ditemukan adanya antibodi spesifik pada otak yang menyerang reseptor NMDA, antibodi inilah diduga menjadi penyebabnya.

Ensefalitis anti reseptor NMDA terbentuk dari antibodi yang menyerang reseptor glutamat NMDA. Target utama antibodi pada ensefalitis anti NMDA reseptor yaitu NR1 yang merupakan subunit dari reseptor NMDA. Antibodi yang berikatan akan merusak reseptor NMDA. Antibodi

ini dapat ditemukan pada serum atau cairan serebrospinal (saraf pusat). Adanya antibodi pada sistem saraf pusat diduga disebabkan adanya kerusakan pada sawar darah otak, sehingga antibodi yang disintesis sel plasma dapat menyerang sistem saraf pusat (Lenox, 2012).

Proses autoimun pada ensefalitis anti reseptor NMDA terjadi pada daerah hipokampus dan kortikal pada otak, karena jumlah NR2 yang ditemukan lebih banyak. Antibodi berikatan pada NR1, namun NR2 juga dapat berperan juga dalam proses ikatan antibodi dengan NR1 (Ferdinand, 2012).

Reseptor NMDA berperan pada proses plastisitas sinaptik yang berperan untuk mekanisme memori dan belajar (Hughes, 2010). Penyakit ensefalitis anti reseptor NMDA memiliki beberapa kemungkinan yang dapat berakhir dengan penyembuhan sempurna, terbatas, ataupun kematian (Champan, 2011). Reseptor NMDA yang berfungsi normal akan berpengaruh pada keparahan yang diderita, semakin sedikit reseptor NMDA yang mampu berfungsi dengan normal, maka ensefalitis anti reseptor NMDA yang diderita akan bertambah parah (Luca, 2011).

Hidroksiprolin adalah asam amino yang dihasilkan dari modifikasi asam amino prolin yang dikatalisis oleh enzim prolin-4-*hidroksilase* pada saat proses posttranslasi protein yang berlangsung di lumen retikulum endoplasma. Hidroksiprolin memiliki fungsi pada kolagen yaitu sebagai penstabil *triple helix* (Kelly *et al.*, 2010). Sedangkan pada gelatin berfungsi sebagai penstabil jaringan gel (Bustillos *et al.*, 2006).

Hidroksiprolin dapat ditemukan pada jaringan hewan dan dinding sel tanaman. Sedangkan isomer dari hidroksiprolin dapat ditemukan pada produk antibiotik seperti antibiotik gentamisin dan antibiotik *actinomysin* (Kelly *et al.*, 2010).

Uji *in silico* dilakukan dengan *docking* molekul yang memprediksi aktivitas sel target (Kesuma dkk, 2018). *Molecular docking* atau penambatan molekul adalah metode secara komputasi yang bertujuan untuk melihat dan miniru interaksi suatu molekul ligan dengan protein dengan sistem komputasi (Motiejunas dan Wade, 2006).

Metode *in silico* lebih efektif digunakan dibandingkan dengan metode *in vitro* dan *in vivo* dalam hal waktu, biaya dan energi yang dibutuhkan dan dapat diketahui aktivitas senyawa

tanpa harus melakukan sintesis senyawa (Suhud, 2015).

3 METODE PENELITIAN

Tahap pertama adalah penggambaran struktur dua dimensi (2D) dan struktur tiga dimensi (3D) dari senyawa hidroksiprolin menggunakan *software ChemBioDraw* versi 13.0.

Tahap kedua, dilakukan optimasi geometri senyawa hidroksiprolin terlebih dahulu menggunakan *software Gausview* versi 5.0 dan *software Gaussian* versi 0.9 dengan metode DFT (*Density Functional Theory*).

Tahap ketiga, dilakukan pencarian struktur tiga dimensi (3D) dari reseptor NMDA yang diunduh pada *website rcsb.org (Protein Data Bank)* dengan kode 1PB8.

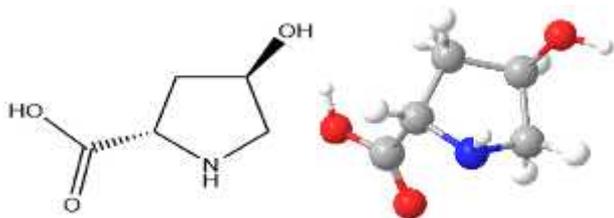
Tahap keempat, dilakukan validasi metode *docking* dengan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2. Analisa data dinyatakan memenuhi syarat jika nilai RMSD <2.

Tahap kelima, dilakukan simulasi *docking* antara reseptor NMDA dengan hidrosiprolin menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2.

Tahap keenam, hasil *docking* pada sisi *binding site* yang didapat dianalisis dengan menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer* 2016, yang meliputi interaksi residu asam amino dan penambatan molekul antara senyawa hidroksiprolin dengan reseptor NMDA (nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi) menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer* 2016.

Tahap ketujuh, dilakukan uji toksisitas senyawa hidroksiprolin hasil optimasi geometri menggunakan *software Toxtree* versi 2.6.0 untuk mengetahui potensi toksisitas senyawa dengan menggunakan parameter prediksi *parameter Cramer Rules, Benigni dan Bossa rulebase* dan *Kroes TTC decision tree*.

4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN



Gambar 1. Struktur 2 dimensi dan 3 dimensi hidroksiprolin

Penentuan parameter sifat fisikokimia

Parameter yang diuji ada 3 yaitu lipofilisitas, reaktifitas molar, dan bobot molekul. Tujuan dilakukannya penentuan parameter ini untuk mengetahui daya tembus membran biologis senyawa hidroksiprolin terhadap reseptor NMDA. Suatu senyawa dapat dilanjutkan simulasi *docking* apabila memenuhi aturan Lipinski diantaranya, bobot molekul kurang dari 500 g/mol, nilai logP <5, jumlah donor ikatan hidrogen <5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen <10 (Lipinski *et al.*, 1997).

Tabel 1. Parameter fisikokimia

Nama Senyawa	CLogP	CMR	Bobot Molekul
Hidroksiprolin	-1.9056	3.0296	131.13 g/mol
D-serine (ligan alami)	-2.8110	2.2794	105.90 g/mol

Berdasarkan pada hasil **Tabel 1.** tersebut nilai yang didapat sudah memenuhi syarat sehingga dapat dilakukan simulasi *docking*.

Optimasi geometri senyawa hidroksiprolin

Tabel 2. Data Energi Total

Nama Senyawa	Energi Total	HOMO-LUMO
Hidroksiprolin	-0.2294	0.39480
D-serine (ligan alami)	-0.2381	0.40321

Data yang dihasilkan berdasarkan Tabel 2, nilai energi total energi total yang didapat pada senyawa hidroksiprolin dan d-serine (ligan alami), diprediksi konformasi struktur sudah stabil. Jika dibandingkan kedua senyawa dapat diprediksi, senyawa hidroksiprolin memiliki konformasi yang masih kurang stabil dibanding d-serine (ligan alaminya) terhadap reseptor NMDA. Lalu, nilai selisih HOMO-LUMO yang didapat senyawa hidroksiprolin cukup rendah yaitu 0,39480 dibanding d-serine (ligan alami) yaitu 0,40321, diprediksi stabilitas senyawa hidroksiprolin lebih rendah dibanding d-serine (ligan alami). Maka diprediksi aktivitas senyawa hidroksiprolin akan semakin beresiko, sehingga memiliki reaktivitas yang tinggi dalam reaksi kimia.

Gambar 4. Ligan alami sebelum validasi (merah) dan sesudah validasi (biru).

Simulasi hasil *docking*

Tabel 3. Simulasi Hasil *Docking*

Nama Senyawa	Free Energi of Binding (Kcal/mol)	Inhibition Constant { μ M (micromolar)}
Hidroksiprolin	-4.91	253.16
D-Serine (Ligan Alami)	-6.35	22.03

Berdasarkan pada hasil simulasi *docking* **Tabel 3.** tersebut energi bebas ikatan (G) yang didapat senyawa hidroksiprolin sebesar -4,91 kcal/mol dan senyawa d-serine (ligan alami) sebesar -6,35 kcal/mol. Hasilnya senyawa hidroksiprolin memiliki energi bebas ikatan yang lebih besar dibanding ligan alaminya (d-serine), semakin besar energi bebas ikatan maka semakin besar afinitas pengikatan senyawa hidroksiprolin terhadap NMDA reseptor. Sehingga diperkirakan hidroksiprolin memiliki resiko toksisitas yang tinggi. Didukung dengan nilai konstanta inhibisi (KI) senyawa hidroksiprolin yang sangat besar yaitu 253.16 μ M dibandingkan dengan ligan alami (d-serine) yaitu 22.03 μ M. Semakin rendah nilai rendah nilai konstanta inhibisi (KI) maka semakin efektif aktivitas penghambatannya. Dari kedua senyawa diprediksi senyawa hidroksiprolin memiliki efektifitas aktivitas penghambatannya kurang baik karena nilai konstanta yang lebih besar dibanding d-serine (ligan alaminya) terhadap reseptor NMDA.

Analisis hasil *docking*

Dilakukan analisis interaksi hasil *docking* senyawa hidroksiprolin terhadap reseptor NMDA. Interaksi berupa ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, dan ikatan elektrostatik, serta pengikatan residu asam amino pada sisi aktif reseptor, dan jarak interaksi. Berikut gambar 2 dimensi dan 3 dimensi hasil *docking* interaksi senyawa hidroksiprolin terhadap reseptor NMDA:

Gambar 2. Struktur 3D Makromolekul Reseptor NMDA

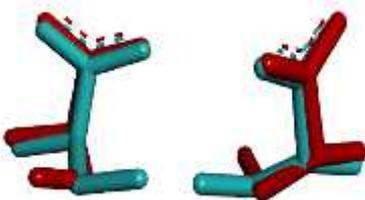
Validasi metode *docking*

Gambar 3. Hasil Validasi Metode *Docking*

Berdasarkan **Gambar 3.** hasil validasi metode *docking* senyawa d-serine (ligan alami) pada sisi aktif reseptor NMDA diperoleh nilai RMSD 0,80-0,81 . Metode dikatakan memenuhi syarat jika nilai RMSD ≤ 2 . Nilai RMSD yang diperoleh RMSD ≤ 2 yang artinya metode *docking* yang digunakan sudah memenuhi syarat. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan posisi ligan hasil *docking* ulang semakin mendekati posisi ligan aslinya (Kontoyianni *et al.*, 2004).

Visualisasi ligan alami sebelum dan sesudah validasi

Berdasarkan **Gambar 4.** visualisasi antara ligan alami sebelum validasi dan sesudah validasi, menunjukkan ligan sesudah validasi yang berikatan pada *binding site* reseptor mirip dengan ligan alaminya. Proses visualisasi validasi ini dapat menyatakan katagori dekat-baik walaupun terdapat sedikit pergeseran (Kartasmita, *et al.*, 2009).



asam amino, tipe ikatan, dan jarak interkasi senyawa hidroksiprolin terhadap reseptor NMDA:

Tabel 4. Interaksi senyawa hidroksiprolin terhadap reseptor

No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	THR126	Hidrogen	2,916
2	ARG131	Hidrogen	2,843
3	ARG131	Hidrogen	2,837
4	SER180	Hidrogen	3,175
5	PRO124	Hidrogen	2,152
6	ASP224	Hidrogen	1,785
7	THR126	Hidrogen	2,698
8	PHE92	Hidrofobik	3,420

Gambar 5. Interaksi senyawa hidroksiprolin terhadap reseptor NMDA (3 dimensi)

Tabel 5. Interaksi senyawa d-serin terhadap reseptor

No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	THR126	Hidrogen	2,849
2	ARG131	Hidrogen	2,883
3	ARG131	Hidrogen	2,898
4	SER180	Hidrogen	2,737
5	SER181	Hidrogen	3,091
6	PRO124	Hidrogen	2,993
7	ASP224	Hidrogen	2,556
8	ASP224	Hidrogen	3,156
9	THR126	Hidrogen	3,250
10	PHE92	Hidrofobik	4,123
11	TRP223	Hidrogen	3,911
12	VAL181	Hidrogen	3,142

Gambar 6. Interaksi senyawa d-serine (ligan alami) terhadap reseptor NMDA (3 dimensi)

Berdasarkan hasil **Tabel 4.** dan **Tabel 5.** menunjukkan interaksi senyawa hidroksiprolin dan d-serine (ligan alami) terhadap reseptor NMDA, keduanya menunjukkan interaksi yang sama meliputi 7 ikatan hidrogen (dengan Thr126, Arg131, Arg131, Ser180, Pro124, Asp224, dan Thr126), 1 interaksi hidrofobik (dengan Phe92) dan juga jarak interaksi <5Å dari posisi senyawa uji. Berdasarkan fenomena tersebut maka diprediksi semua asam amino yang ada pada senyawa hidroksiprolin terdapat pula pada senyawa ligan alami (d-serine) dan berperan sebagai penyusun sisi aktif dari reseptor NMDA sebagai makromolekul target.

Parameter toksisitas

Tabel 6. Parameter toksisitas

Gambar 7. Interaksi senyawa hidroksiprolin terhadap reseptor NMDA (2 dimensi)
 Interaksi senyawa hidroksiprolin terhadap sisi aktif reseptor NMDA dilakukan agar mengetahui lebih jauh mengenai karakteristik dari area pengikatan senyawa hidroksiprolin terhadap reseptor NMDA. Berikut tabel interaksi senyawa hidroksiprolin terhadap reseptor yang berisi residu

Parameter	Senyawa Hidroksiprolin	Ligan Alami (D-Serine)
Cramer Rules	High (Class III)	High (Class III)
Kroes TTC Decision Tree	Substance would not be expected to be a safety concern	Substance would not be expected to be a safety concern
Begigni / Bossa Rulerbase	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity

Dilakukan analisis toksisitas senyawa hidroksiprolin yang dibandingkan dengan ligan alami. Analisis ini menggunakan 3 parameter, yaitu *cramer rules*, *kroes TTC decision tree*, dan *begigni/bossa rulerbase*. *Cramer rules* adalah tingkatan toksisitas yang dapat dilihat dari gugus fungsi senyawa. Jika dibandingkan antara senyawa hidroksiprolin dengan ligan alami (d-Serine), menunjukkan bahwa keduanya termasuk kedalam *Class III*, yang diprediksi bahwa senyawa hidroksiprolin memiliki potensi toksisitas yang tinggi. *Kroes TTC decision tree* adalah untuk memperkirakan ambang batas paparan dari senyawa obat terhadap manusia. Jika dilihat berdasarkan **Tabel 6**, senyawa hidroksiprolin masih berada di ambang batas paparan, dengan resiko paparan yang masih rendah. Selanjutnya, parameter *begigni/bossa rulerbase* adalah parameter untuk melihat apakah senyawa dapat menyebabkan karsinogenitas dan mutagenisitas. Berdasarkan **Tabel 6**, senyawa hidroksiprolin menunjukkan hasil yang *negative* dan tidak dapat menyebabkan karsinogenik atau mutagenisitas.

5 KESIMPULAN

Pada penelitian ini telah berhasil dilakukan uji *in silico* reaktivitas reseptor NMDA (n-metil-d-aspartat) ensefalitis terhadap hidroksiprolin. Berdasarkan hasil simulasi *docking* antara reseptor NMDA dengan senyawa hidroksiprolin dibandingkan ligan alaminya, senyawa hidroksiprolin memiliki resiko keamanan yang rendah terhadap reseptor NMDA karena secara kuantitatif dari hasil *docking* didapat energi bebas ikatan (G) dan konstanta inhibisi (KI) yang tinggi yaitu -4,91 kcal/mol dan 253.16 μ M dibanding ligan alami (d-serine) -6,35 kcal/mol dan 22.03 μ M. Sehingga afinitas ikatan terhadap reseptor sangat kuat, dan diprediksi memiliki resiko keamanan yang rendah, didukung dengan parameter *cramer rules* yang masuk kedalam kategori *High (Class III)*.

SARAN

Hasil penelitian ini butuh penelitian lebih lanjut dengan melakukan proses uji keamanan

terhadap senyawa hidroksiprolin skala laboratorium untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Bustillos, R.J.A., C.W. Olsen., D.A. Olson, B. Chiou, E. Yee, P.J. Bechtel and T.H. McHugh. (2006). Water vapor permeability of mammalian and fish gelatin films. *Journal of Food Science*, 4(71):202-207.
- Dalmau J, Lancaster E, Hernandez EM, Rosenfeld MR, dan Gordon RB. (2011). *Clinical Experience and Laboratory Investigations In Patients With Anti-NMDAR Encephalitis*. *Lancet Neurol*. 10(1): 63-74.
- Ferdinand P dan Mitchell L. (2012). *Anti-NMDA Receptor Encephalitis*. *J Clin Cell Immunol*. S10:1-6.
- Fischer, E. (1902). *Gelatin Manufacturers Institute of America*. USA. 35:2660-2665.
- Gleichman AJ, Spruce LA, Dalmau J, Seeholzer SH, dan Lynch DR. (2012). *Anti-NMDA Receptor Encephalitis Antibody Binding is Dependent on Amino Acid Identity of a Small Region within the GluN1 Amino Terminal Domain*. *The Journal of Neuroscience*. 32(32): 11082-11094.
- Jones KC, Benseler SM, dan Moharir M. (2013). *Anti-NMDA Receptor Encephalitis*. *Neuroimag Clin N Am*. 23: 309-320.
- Kartasasmita, Emran, Rahmana., Herowati, Rina., Harmastuti, Nuraeni., Gusdiar, Tutus. (2009). *Quercetin Derivatives Docking Based on Study Of Flavonoids Interaction To Cyclooxygenase-2*. *Indo. J. Chem*, 9 (2): 297- 302.
- Kelly, L., Gorres, Ronald, T., Raines. (2010). *Review Artikel Prolyl 4-hydroxylase*. USA. *University of Wisconsin Madison*.
- Kesuma, D., Siswandono., Bambang, T. P., Suko, H. (2018). *Uji in silico Aktivitas Sitotoksik Senyawa Turunan N-(Benzoi)-N'-fenilteourea sebagai Calon Obat Antikanker*. *J Pharm Sci Clin Res*. 01:2.
- Kontoyianni, M., McClellan, L.M., Sokol, G.S. (2004). *Evaluation of docking performance: comparative data on docking algorithm*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47:558-565.

- Lenox BR, Coles AJ, dan Vincent A. (2012). *Antibody-mediated encephalitis: a treatable cause of schizophrenia*. *BJPsych*. 200: 92-94.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 23, 3-25.
- Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. (2011). *Harrison's Principles of Internal Medicine: Volumes 1 and 2, 18th Edition*. McGraw-Hill Professional.
- Luca N, Daengsuwan T, Dalmau J, Jones K, deVeber G, Kobayashi J, Laxer RM, dan Benseler SM. (2011). *Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Newly Recognized Inflammatory Brain Disease in Children*. *Arthritis Rheum.* 63(8): 2516-2522.
- Motiejunas, D., & Wade, R. (2006). Structural, Energetics, and Dynamic Aspects of Ligand-Receptor Interactions. In J. B. Taylor & D. J. Triggle (Eds.), *Comprehensive Medicinal Chemistry II Volume 4: Computer-Assisted Drug Design* (Vol. 4, pp. 193-214). Elsevier.
- Peery HE, Day GS, Dunn S., et al. (2012 March). *Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology*, *Autoimmun; AUTREV-01245*; No of Pages 10
- Sikorski, E. Dorian N. Scott, David H. Buisson & R. Malcolm Love. (2009). The role of collagen in the quality and processing of fish. *C R C Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, Vol 20
- Suhud, Farida. (2015). Uji Aktivitas *in silico* Senyawa Baru 1-Benzil-3-benzoilurea Induk dan Tersubstitusi sebagai Agen Antirolifratif. *Jurnal Farmasi Indonesia*. 7:243.