

PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULAR SENYAWA BIOAKTIF TANAMAN BAWANG DAYAK (*Eleutherine Sp.*) SEBAGAI INHIBITOR KAPSID VIRUS HEPATITIS B

Bina Lohita Sari^{1*}, Usep Suhendar¹, Ridho Hamdani¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas
Pakuan, Indonesia, 16144

Korespondensi: binalohitasari@unpak.ac.id

ABSTRAK

Hepatitis B merupakan penyakit infeksi hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B. Kapsid pada virus hepatitis B adalah lapisan yang berfungsi untuk melindungi RNA dan DNA virus dari kerusakan. Salah satu tanaman yang berkhasiat sebagai antivirus adalah bawang dayak (*Eleutherine Sp.*). Penelitian ini bertujuan untuk menghasilkan senyawa *hit* dari hasil penambatan dan simulasi dinamika molekuler. Target makromolekul berupa struktur virus hepatitis B dengan PDB ID : 5GMZ dan sebanyak 33 senyawa tanaman bawang dayak dari penelusuran pustaka. Seleksi senyawa dengan aturan *Lipinski Rule of 5* (Lo5) digunakan untuk mengevaluasi kemiripan senyawa obat. Penambatan molekuler dilakukan menggunakan AutoDock Vina versi 1.2.3 dengan menentukan validasi yaitu nilai RMSD dan evaluasi kinerja berupa kurva *Area Under the ROC* (AUC). Simulasi dinamika molekuler selama 20 ns dengan program Gromacs 5.1.5 digunakan untuk mengevaluasi konformasi potensial protein dan ligan dalam keadaan fleksibel. Hasil validasi penambatan molekuler yaitu nilai RMSD 1,131 Å dan AUC dari kurva ROC sebesar 0,80. Sebanyak 28 senyawa memenuhi aturan Lo5. Hasil penambatan molekuler menunjukkan Eleuthosida A merupakan senyawa *hit* dengan nilai afinitas pengikatan lebih negatif (-7,5 kkal/mol) dibandingkan ligan alami 6XU dan kontrol positive isothiafludine (-7,4 dan -6,1 kkal/mol). Simulasi dinamika selama 20ns menunjukkan nilai RMSD dan RMSF Eleuthosida A dalam keadaan stabil dengan okupansi ikatan hidrogen sebesar 18,81% pada asam amino Asp29. Energi bebas MM-PBSA pada senyawa Eleuthosida A merupakan senyawa paling negatif yaitu -133,430 kkal/mol. Berdasarkan hasil tersebut, Eleuthosida A dapat dijadikan kandidat inhibitor kapsid virus hepatitis B.

Kata kunci: bawang dayak, kapsid virus hepatitis B, penambatan molekul, simulasi dinamika molekuler.

ABSTRACT

Hepatitis B is a liver infection disease caused by the hepatitis B virus. The hepatitis B capsid virus function is a layer to protect the RNA and DNA viruses from damage. One of the plants that has antiviral activity is dayak onions (*Eleutherine Sp.*). This research aims to produce hits compound from docking and molecular dynamics simulations. The macromolecular target is the structure of the hepatitis B virus with PDB ID: 5GMZ and 33 compounds of the dayak onion plant from a literature search. The compound selection use Lipinski's Rule of Five was employed to evaluate the compound's drug-like properties. Molecular docking approach using AutoDock Vina version 1.2.3 by determining validation of RMSD value and performance evaluation with Area Under the ROC Curve (AUC). Molecular dynamics simulation for 20 ns using the Gromacs 5.1.5 program were developed to evaluate the potential conformational states of flexible protein and ligand. The validation result of molecular docking is RMSD value of 1.131 Å and the AUC of the ROC curve is 0.80. Lipinski Rule of 5 selection yielded 28 compounds that can be used orally. The docking result showed that Eleuthosida A is a hit compound that has more negative binding affinity value (-7.5 kcal/mol) than 6XU as native ligand and isothiafludine as positive control (-7.4 and -6.1 kcal/mol). The dynamics simulation for 20 ns showed that the RMSD and RMSF values of

Eleuthoside A were stable with a hydrogen bond occupancy of 18.81% for the amino acid Asp29. The free energy of MM-PBSA in the compound Eleuthoside A is the compound with the most negative, which is -133,430 kcal/mol. Based on these results, Eleuthoside A can be used as a candidate for hepatitis B virus capsid inhibitor.

Keywords: Eleutherine Sp., hepatitis B virus capsid, molecular docking, molecular dynamics simulation.

PENDAHULUAN

Hepatitis B adalah peradangan pada organ hati yang disebabkan oleh virus hepatitis B. Di dunia sekitar 296 juta orang diperkirakan terinfeksi secara kronis oleh hepatitis B dan sebanyak 820 ribu orang meninggal akibat komplikasi hepatitis B termasuk sirosis dan kanker hati [1]. Hasil Riset Kesehatan Dasar menunjukkan bahwa jenis hepatitis yang banyak menginfeksi penduduk Indonesia adalah hepatitis B (21,8%) [2].

Pengembangan potensi senyawa aktif pada tumbuhan dapat dilakukan studi *in silico*, *in vitro* maupun *in vivo* [3]. Salah satu tanaman yang diketahui banyak digunakan sebagai obat tradisional adalah bawang dayak (*Eleutherine Sp.*). Tanaman bawang dayak secara empiris banyak dimanfaatkan oleh masyarakat untuk menyembuhkan berbagai macam penyakit di antaranya kolesterol, hipertensi, diabetes mellitus, penyakit kuning, radang usus, sebagai antivirus bahkan sebagai anti kanker [4]. Umbi bawang dayak memiliki aktivitas sebagai anti viral, ditemukan bahwa isoeleutherine dan isoeleutherol yang di isolasi dari umbi bawang dayak berpotensi sebagai antivirus terhadap replikasi HIV dengan nilai IC₅₀ masing masing 8,5 g/ml dan 100 g/ml [5].

Metode *in silico* lazim digunakan dalam proses penapisan awal senyawa bioaktif untuk kandidat obat. *Structure Based Drug Design* (SBDD) merupakan salah satu metode yang digunakan dalam penambatan molekul [6].

Pada penelitian ini akan dilakukan penambatan senyawa bioaktif dari tanaman bawang dayak terhadap virus Hepatitis B melalui studi *in silico* menggunakan metode *Structure Based Drug Design* (SBDD) dengan aplikasi AutoDock Vina untuk dapat memprediksi ikatan senyawa aktif obat yang berikatan dengan residu asam amino pada reseptor kapsid protein virus hepatitis B sehingga dapat digunakan dalam membantu pengembangan dan perancangan obat hepatitis B yang lebih murah dan aman untuk digunakan.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan pada bulan Desember 2021 hingga Januari 2022, dilakukan di Laboratorium Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Pakuan Bogor.

Bahan : Bahan yang digunakan adalah model dengan identitas PDB ID: 5GMZ, 33 model senyawa aktif bawang dayak dan isothiafludine sebagai kontrol positif. 5 senyawa aktif dan 100 senyawa *decoys*.

Alat : Alat yang digunakan pada proses *in silico* adalah perangkat keras laptop Intel Core I5 (hp®) dengan spesifikasi Intel Core I5 3,0 GHz, RAM 4 GB, Intel Graphic Family 4500. PC Intel Core I7 dengan spesifikasi Intel Core I7 3,6 GHz, RAM 8 GB. Sistem operasi Windows 10, Ubuntu 20.04 LTS dan Simulator Cygwin. Perangkat Lunak yang digunakan AutoDock Tools (*The Scripps Research Institute*, Amerika), AutoDock Vina (*The Scripps Research Institute*, Amerika), Gaussian View 5.0.9, PyMol for academic (*Schroedinger*), ChemDraw, Chem 3D, Gromacs 5.1.5, g_mmpbsa dan VMD.

Metode

Preparasi Struktur Protein

Protein target hepatitis B (PDB ID : 5GMZ) diunduh dari situs RSCB. Kompleks protein dipisahkan dari molekul air dan ligan alami. Preparasi dilakukan dengan menghilangkan molekul air dan ligan alami kemudian ditambahkan muatan atom polar hidrogen dan compute gasteiger kemudian disimpan dalam format pdbqt.

Preparasi Ligan

Ligan diseleksi menggunakan aturan Lipinski Rule of 5 dengan parameter yang digunakan adalah berat molekul ≤ 500 , lipofilisitas (LogP) ≤ 5 , hidrogen bond donor ≤ 5 , hidrogen bond

akseptor ≤ 10 dan molar refraktifiti diantara 40-130.

Kemudian senyawa dioptimasi menggunakan Gaussian View untuk memperoleh letak konformasi struktur terbaik dan paling stabil dan disimpan dalam format pdbqt [7].

Metode Redocking dan Kurva Receiver Operating Characteristic (ROC)

Ligan alami ditambatkan dengan protein target sebanyak 10 kali pengulangan. Sebelum melakukan proses *redocking* dipersiapkan parameter grid untuk melakukan penambatan molekuler senyawa menggunakan perangkat lunak AutoDock Vina. Sisi aktif pengikatan menggunakan gridbox orientasi X = -46,257 Y = 8,312 Z = 27,540 dan ukuran gridbox X = 16, Y = 16, Z = 16 dengan spacing 1,000 Å. Validasi *redocking* dinyatakan memenuhi persyaratan bila nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) tidak lebih dari 2 Å. Kurva ROC dilakukan dengan membaurkan senyawa-senyawa inaktif (*decoy*) dan senyawa aktif. Total 5 senyawa aktif dan 100 *decoy* yang diunduh dari DUDE *Make Decoys* dengan format SMILES. Daftar senyawa yang memiliki nilai energi bebas tertinggi hingga terendah disusun dan disimpan dalam format .csv untuk dapat dimasukkan kedalam situs screening explorer. Hasil dari situs tersebut akan didapatkan bentuk kurva ROC dan nilai AUC.

Penambatan Molekul

Preparasi protein seperti penambahan hidrogen polar dan compute gasteiger disimpan dalam format pdbqt yang dilakukan menggunakan AutoDock Tools. Visualisasi interaksi ligan-protein beserta residu asam amino menggunakan Discovery Studio Visualizer.

Dinamika Molekuler dan Perhitungan MM-PBSA

Struktur protein dan senyawa kandidat dipreparasi untuk simulasi MD menggunakan perangkat lunak Gromacs 5.1.5 dengan AMBER99SB-forcefield ILDN. Preparasi topologi senyawa kandidat menggunakan ACPYPE. Pemilihan model air TIP3P untuk solvasi kompleks. Persiapan simulasi terdiri dari langkah minimasi energi, suhu 310 K, ekuilibrasasi dan proses simulasi selama 20 ns. Simulasi MD dianalisis berdasarkan RMSD, RMSF, dan energi bebas MM-PBSA. Okupasi ikatan hidrogen dianalisis menggunakan VMD.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Protein yang digunakan yaitu PDB ID : 5GMZ yang merupakan kapsid virus hepatitis B dari fraksi sinar-X dengan resolusi 1,70 Å. Struktur protein dipreparasi menggunakan aplikasi AutoDock Tools. Struktur protein dihilangkan dari komponen-komponen yang tidak diperlukan yaitu air dan ligan. Kemudian dipisahkan rantai A dengan rantai yang lainnya sehingga hanya tersisa protein rantai A. Protein hepatitis B rantai A dan ligan alami disimpan dalam format pdb. Sebanyak 33 senyawa dibuat menggunakan aplikasi ChemDraw lalu format diubah ke dalam bentuk pdb menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools dan diseleksi dengan aturan *Lipinski Rule of 5* untuk menentukan senyawa-senyawa yang dapat digunakan secara oral.

Hasil validasi *redocking* terbaik sebesar 1,131 Å, hasil ini sesuai dengan persyaratan nilai $\text{RMSD} < 2 \text{ \AA}$ [8]. Hasil ini menunjukkan bahwa terjadi sedikit pergeseran ligan dari posisi awal sebelum penambatan dengan setelah penambatan ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Hasil Validasi *Redocking* dengan Ligan Alami sebelum penambatan (hijau) dan setelah penambatan (merah)

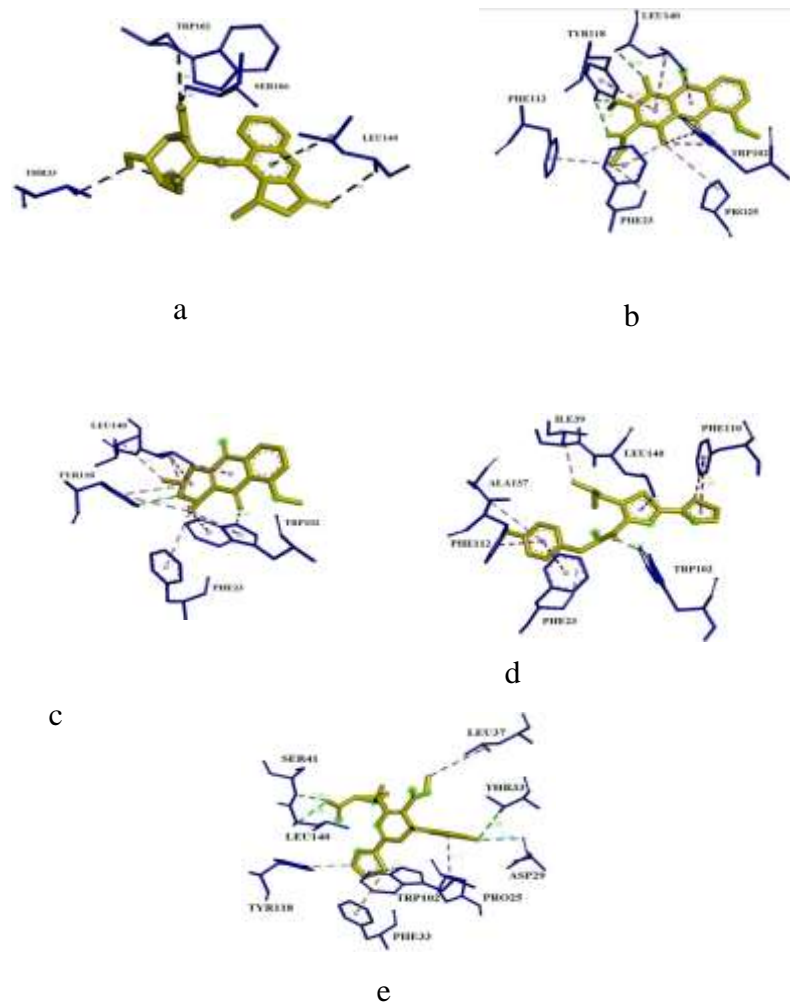
Kurva ROC memberikan gambaran seberapa cepat senyawa-senyawa aktif dalam sebuah data diperoleh kembali dari sekumpulan senyawa-senyawa inaktif. Kurva ROC program

AutoDock Vina menghasilkan nilai AUC sebesar 0,800, AutoDock Vina dinyatakan valid dan dapat membedakan senyawa aktif dan inaktif karena memiliki nilai $\text{AUC} \geq 0,7$ [9].

Kurva ROC memberikan gambaran seberapa cepat senyawa-senyawa aktif dalam sebuah data diperoleh kembali dari sekumpulan senyawa-senyawa inaktif. Kurva ROC program AutoDock Vina menghasilkan nilai AUC sebesar 0,800, AutoDock Vina dinyatakan valid dan dapat membedakan senyawa aktif dan inaktif karena memiliki nilai $AUC \geq 0,7$ [9].

Penambatan molekuler terhadap ligan alami alami 4-methyl heteroarylhidropirimidine (6XU), kontrol positif isothiafludine, dan 33 senyawa menghasilkan 3 senyawa yang memiliki nilai afinitas lebih baik dari senyawa lain yaitu Eleuthosida A, 3,4,8-trimetoksi-1-metilantraquinone-2-asam karboksilat metil ester, dan Eleutherine sebesar -7,5; -7,3; dan -

7,2 kkal/mol. Ketiga senyawa membentuk ikatan hidrogen dengan asam amino aktif Trp102 dan Tyr118. Semakin banyak interaksi ikatan hidrogen yang terjadi maka semakin kuat afinitas ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor [10]. Molekul dari senyawa yang mengikat pada kapsid dapat mengganggu kestabilan kapsid dan proses pengikatan virus terhadap inang, sehingga mengganggu replikasi virus dan proses infeksi [11]. Ketiga senyawa dapat menghambat replikasi virus hepatitis B dengan menghambat enkapsidasi dan ikatan nukleokapsid yang dirakit oleh protein inti (Hbc) sehingga kapsid yang terbentuk tidak sama lagi dan tidak terjadi replikasi [12]. Hasil penambatan dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Visualisasi senyawa Eleuthosida A (a), 3,4,8-trimetoksi-1-metilantra quinone-2- asam karboksilat metil ester (b), Eleutherine (c), Isothiafludine (d), 4-methyl heteroarilpyrimidine (e)

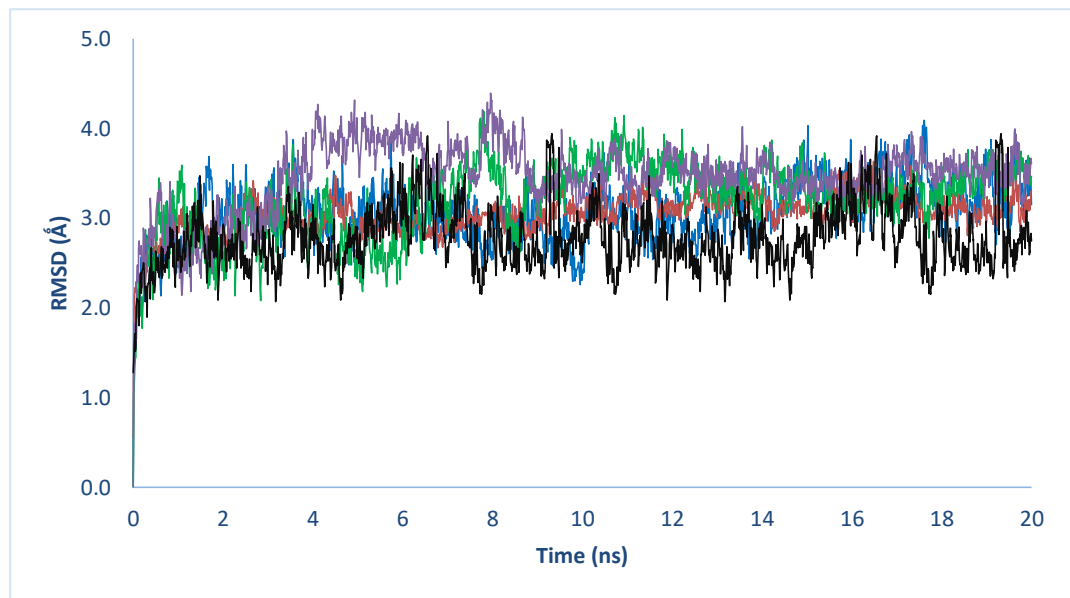
Berdasarkan jumlah dan jenis interaksi ikatan, ligan uji Eleuthosida A memiliki interaksi dengan asam amino aktif. Hal ini membuktikan bahwa senyawa ini memiliki afinitas ligan tertinggi dibanding ligan uji yang lain dan dapat diprediksi senyawa tersebut dapat menghambat pembentukan kapsid VHB.

Simulasi dinamika molekuler (MD) dilakukan untuk analisis lanjutan terhadap interaksi ligan-protein masing masing senyawa. Ketiga senyawa *hit* dilakukan simulasi dinamika molekuler dengan menentukan RMSD dan *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF), okupansi ikatan hidrogen, dan energi bebas Gibbs (ΔG).

Root Mean Square Deviation (RMSD) merupakan suatu nilai yang mempresentasikan perbandingan antara konformasi ligan-protein pada proses

simulasi berlangsung dengan konformasi ligan-protein awal [13].

Nilai kompleks Eleuthosida A dengan RMSD sebesar $3,04 \text{ \AA} \pm 0,25$ sama seperti Isothiafludine sebagai kontrol positif, 3,4,8-trimetoksi-1-metilantra quinone-2- asam karboksilat metil ester $3,5 \text{ \AA} \pm 0,22$, dan senyawa Eleutherine sebesar $3,5 \text{ \AA} \pm 0,16$ lebih besar dibandingkan dengan Isothiafludine. Kompleks Eleuthosida A mengalami fluktuasi pada 2 ns pertama dan stabil hingga akhir simulasi. Fluktuasi yang mengalami kenaikan menunjukkan struktur protein mulai terbuka dan fluktuasi yang stabil menunjukkan bahwa ligan sudah mencapai konformasi yang stabil berikatan dengan protein. Hasil ini menunjukkan bahwa kompleks Eleuthosida A memiliki kestabilan paling baik diantara senyawa uji lainnya [14].



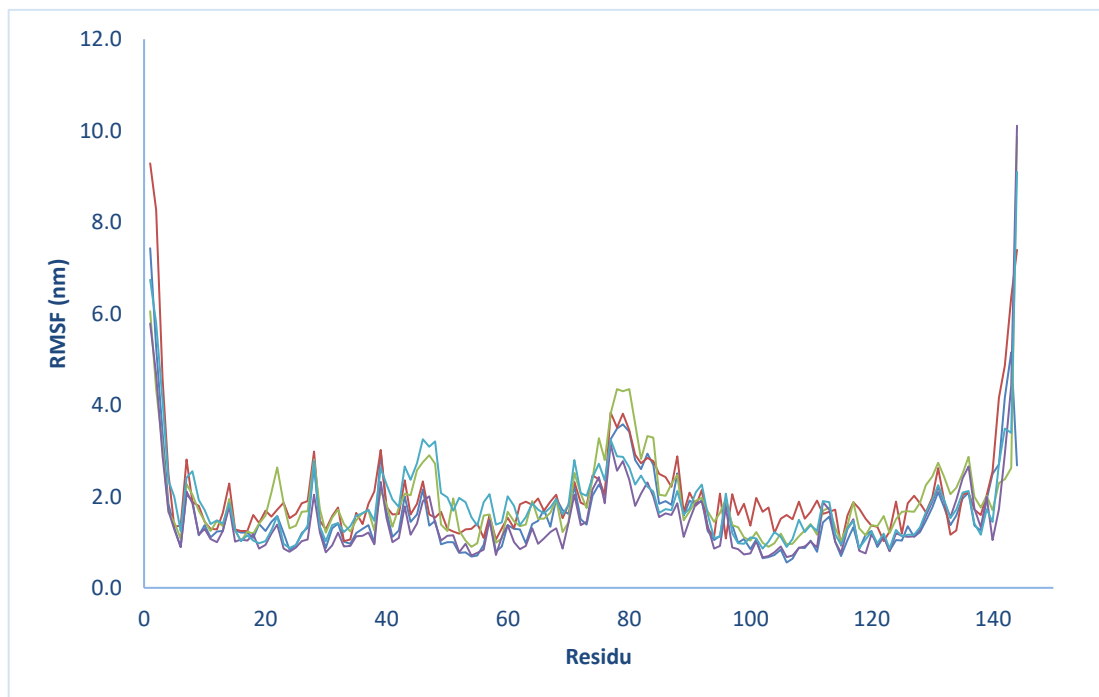
Gambar 3. Kestabilan RMSD senyawa 4-methyl heteroaryldihydropyrimidine, Isothiafludine, Eleuthosida A, Eleutherin, dan 3,4,8-trimetoksi-1- metilantraquinone -2- asam karboksilat metil ester dengan warna hitam, merah bata, biru, ungu dan hijau

RMSF menunjukkan fluktuasi residu asam amino penyusun reseptor selama proses simulasi sehingga dapat mempresentasikan fleksibilitas residu [15]. Nilai RMSF tertinggi pada sistem menunjukkan ikatan asam amino yang tidak stabil dan sulit untuk berikatan, sedangkan nilai RMSF yang rendah

menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut berinteraksi dengan ikatan yang lebih stabil [16]. Eleuthosida A menghasilkan nilai RMSF terendah. Nilai RMSF dari ketiga senyawa *hit* terdapat pada Tabel 1 dan Gambar 4.

Tabel 1. Nilai RMSF Residu Asam Amino

Senyawa	Terendah		Tertinggi	
	RMSF (Å)	Residu	RMSF (Å)	Residu
Eleuthosida A	0,554	Ser105	7,428	Met1
3,4,8-trimetoksi-1-metilantraquinone-2- asam karboksilat metil ester	0,858	Gly123	9,867	Pro144
Eleutherine	0,897	Phe103	9,097	Pro144



Gambar 4. Gambaran RMSF senyawa 4-methyl heteroaryldihydropyrimidine, Isothiafludine, Eleuthosida A, senyawa 3,4,8-trimetoksi-1-metilantraquinone-2- asam karboksilat metil ester, Eleutherine dengan warna ungu, merah bata, biru tua, hijau muda dan biru muda

Metode perhitungan *Molecular Mechanics-Poisson Boltzmann Surface Area* (MM-PBSA) merupakan suatu metode kalkulasi energi bebas ikatan sistem ligan-

reseptor yang paling representatif pada simulasi dinamika molekul. Hasil dari analisis MM-PBSA dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil MM-PBSA

Senyawa	ΔE_{vdw} (kJ/mol)	ΔE_{ele} (kJ/mol)	ΔG_{PB} (kJ/mol)	ΔG_{NP} (kJ/mol)	ΔG_{Bind} (kJ/mol)
4-methyl heteroaryldihidropy rimidine (ligan alami)	-172,937	-55,871	121,130	-17,418	-125,096
Isothiafludine (kontrol positif)	-99,604	-6,214	48,342	-11,721	-69,197
Eleuthosida A	-174,460	-56,336	111,644	-14,278	-133,430
3,4,8-trimetoksi-1- metilantra quinone-2- asam karboksilat metil ester	-128,944	-21,588	78,423	-12,485	-84,595
Eleutherine	-6,174	-3,131	14,354	-2,733	-17,724

Senyawa *hit* Eleuthosida A dan 3,4,8-trimetoksi-1-metilantra quinone-2- asam karboksilat metil ester memiliki energi bebas pengikatan (ΔG_{Bind}) yang lebih baik dibandingkan kontrol positif dan ligan alami.

Hal ini sesuai dengan hasil penambatan molekul yang memprediksi senyawa Eleuthosida A memiliki nilai afinitas yang lebih baik dibandingkan senyawa uji lainnya. Eleuthosida A diprediksi dapat menghambat pembentukan kapsid virus hepatitis B.

Senyawa Eleutherine memiliki ΔG_{Bind} lebih positif dibandingkan dengan senyawa uji maupun ligan pembanding. Hal ini disebabkan juga oleh profil RMSD yang tampak kurang stabil. Kontribusi energi dari interaksi Van der Waals yang besar terhadap nilai energi bebas total mengindikasikan bahwa residu asam

amino penyusun didominasi oleh residu yang bersifat hidrofobik.

SIMPULAN

Eleuthosida A merupakan senyawa yang memiliki energi bebas Gibbs (ΔG) terbaik (-7,5 kkal/mol) dari tanaman bawang dayak. Hasil dari simulasi dinamika molekul menunjukkan senyawa Eleuthosida A memiliki nilai RMSD yang stabil dengan rata-rata $3,04 \text{ \AA} \pm 0,25$, serta mengikat pada residu asam amino aktif yaitu Tr102, Leu140 dan Thr33.

Nilai ΔG_{Bind} Eleuthosida A lebih negatif dibandingkan senyawa lain, sehingga dapat diinterpretasikan Eleuthosida A memiliki aktivitas menginhibisi kapsid virus hepatitis B.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] World Health Organization. 2021. *Hepatitis B*. Geneva: World Health Organization.
- [2] Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2018. *Laporan Nasional RKD 2018* (p. 198). Indonesia: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan.
- [3] Lubis, I. A. 2021. *Eleutherine bulbosa (Mill.) Urb.* 9(2), 85–92.
- [4] Prayitno, B., Mukti, B. H., & Lagiono. 2018. Optimasi potensi bawang dayak (*Eleutherine sp.*) sebagai bahan obat alternatif. *Jurnal Pendidikan Hayati*, 4(3), 149–158. Retrieved from <https://jurnal.stkipbjm.ac.id/index.php/JP H/article/view/436>
- [5] Insanu, M., Kusmardiyani, S., & Hartati, R. 2014. Recent Studies on Phytochemicals and Pharmacological Effects of *Eleutherine Americana* Merr. *Procedia Chemistry*, 13, 221–228. doi: 10.1016/j.proche.2014.12.032
- [6] Wardaniati, I., & Azhari Herli, M. 2018. Studi Molecular Docking Senyawa Golongan Flavonol Sebagai Antibakteri. *JOPS (Journal Of Pharmacy and Science)*, 1(2), 20–27. doi: 10.36341/jops.v1i2.489

- [7] Jagiello, K., Sosnowska, A., Kar, S., & Demkowicz, S. 2017. *Geometry optimization of steroid sulfatase inhibitors - the influence on the free binding energy with STS*. doi: 10.1007/s11224-016-0903-x
- [8] Opo, F. A. D. M., Rahman, M. M., Ahammad, F., Ahmed, I., Bhuiyan, M. A., & Asiri, A. M. 2021. Structure based pharmacophore modeling, virtual screening, molecular docking and ADMET approaches for identification of natural anti-cancer agents targeting XIAP protein. *Scientific Reports*, 11(1), 1–18. doi: 10.1038/s41598-021-83626-x
- [9] Sangande, F., Julianti, E., & Tjahjono, D. H. 2020. Ligand-based pharmacophore modeling, molecular docking, and molecular dynamic studies of dual tyrosine kinase inhibitor of egfr and vegfr2. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(20), 1–16. doi: 10.3390/ijms21207779
- [10] Bernaldez, M. J. A., Billones, J. B., & Magpantay, A. 2018. In silico analysis of binding interactions between GSK983 and human DHODH through docking and molecular dynamics. *AIP Conference Proceedings*, 2045(December). doi: 10.1063/1.5080886
- [11] Stephanie, K. C., Jonathan, H. S., & Christopher, A. 2018. Inhibitors of the HIV-1 capsid, a target of opportunity. *Wolters Kluwer Health*. doi : 10.1097/COH.0000000000000472
- [12] Qiu, Z., Lin, X., Zhou, M., Liu, Y., Zhu, W., Chen, W., Zhang, W., Guo, L., Liu, H., Wu, G., Huang, M., Jiang, M., Xu, Z., Zhou, Z., Qin, N., Ren, S., Qiu, H., Zhong, S., Zhang, Y., ... Tang, G. 2016. Design and synthesis of orally bioavailable 4-methyl heteroaryldihydropyrimidine based hepatitis B virus (HBV) capsid inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(16), 7651–7666. doi: 10.1021/ACS.JMEDCHEM.6B00879
- [13] Dermawan, D., Sumirtanuridin, R., & Dewantisari, D. 2019. Molecular Dynamics Simulation Estrogen Receptor Alpha againts Andrographolide as Anti Breast Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(2), 65. doi: 10.24198/ijpst.v6i2.18168
- [14] Mardiana, M., Ruswanto. 2018. *Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Pyridin Pada Protein 2XNB Sebagai Anti Kanker Menggunakan Aplikasi Gromacs*. Fakultas Ilmu Kesehatan Program Studi Farmasi. Tasikmalaya : Universitas Perjuangan
- [15] Sari, B. L., Ibrahim, S., & Tjahjono, D. H. 2021. Pharmacophore Modeling, Docking, and Molecular Dynamics Simulation of Flavonoids as Inhibitors of Urokinase-type Plasminogen Activator. *Journal of Mathematical and Fundamental Sciences*, 53(3), 451–465. doi:10.5614/J.MATH.FUND.SCI.2021.53.3.8
- [16] Abdurrahman, F., Tahir, I., Pradipta, M. F., Kimia, D., Gadjah, U., & Sleman, K. 2018. Desain sintesis polimer tercetak molekuler brazilein dengan simulasi dinamika molekuler. *Prosiding Seminar Nasional Kimia Dan Pembelajarannya (SNKP) 2018*, November, 182–189.