

**STUDI SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL PADA SENYAWA
ANDROGRAFOLID SEBAGAI ANTIKANKER PARU**

SKRIPSI

**NISRINA AURA KHOLILAH
A201054**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2024**

**STUDI SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL PADA SENYAWA
ANDROGRAFOLID SEBAGAI ANTIKANKER PARU**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**NISRINA AURA KHOLILAH
A201054**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2024**

**STUDI SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL PADA SENYAWA
ANDROGRAFOLID SEBAGAI ANTIKANKER PARU**

**NISRINA AURA KHOLILAH
A201054**

Juli 2024

Disetujui oleh :

Pembimbing



Dr. apt. Dewi Astriany, M.Si.

Pembimbing



apt. Melvia Sundalian, M.Si.

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia

Skripsi ini saya persembahkan sepenuhnya untuk kedua orang tua saya, atas semua jasa, pengorbanan, dan dukungan yang diberikan sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini.

ABSTRAK

Kanker masih merupakan penyebab kematian paling umum di seluruh dunia. Pada tahun 2020, ada sekitar 19,3 juta kasus kanker baru. Angka insiden kanker dan kematian telah meningkat secara eksponensial. Salah satu jenis kanker yang paling ganas adalah kanker paru, yang mencapai 13% dari semua diagnosis kanker. Andrografolid merupakan komponen bioaktif utama tanaman obat sambiloto yang dianggap memiliki efek antikanker. Untuk melihat potensi andrografolid sebagai antikanker, diperlukan informasi mengenai kestabilan konformasi struktur reseptor EGFR, PDGFR, dan PD-L1, dengan parameter nilai RMSD, RMSF, MM/GBSA, dan ikatan hidrogen yang terbentuk selama interaksi dengan senyawa andrografolid, menggunakan metode simulasi dinamika molekul. Simulasi dinamika molekul dilakukan menggunakan perangkat lunak AMBER, yang mencakup modul-modul seperti *antechamber*, *parmchk*, *leap*, *pmemd*, dan *cpptraj*. Simulasi dinamika molekul pada penelitian ini dilakukan selama 100 ns untuk melihat kestabilan interaksi ligan-reseptor yang terbentuk dalam suhu fisiologis tubuh yaitu 37°C. Hasil penelitian menunjukkan bahwa andrografolid mampu berinteraksi dengan ketiga reseptor target, dengan nilai afinitas yang mengindikasikan potensi penghambatan. Interaksi ini melibatkan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, yang berkontribusi pada stabilitas kompleks ligan-reseptor. Kesimpulan yang diperoleh dari hasil simulasi dinamika molekul menunjukkan bahwa andrografolid memiliki potensi sebagai antikanker paru, namun dari empat parameter yang diujikan, ligan standar memiliki nilai yang lebih baik dibandingkan dengan molekul andrografolid. Penelitian ini memberikan dasar untuk pengembangan lebih lanjut senyawa andrografolid dalam terapi kanker paru.

Kata kunci : Kanker paru, antikanker paru, andrografolid, simulasi dinamika molekul, AMBER.

ABSTRACT

Cancer is still the most common cause of death worldwide. In 2020, there were an estimated 19.3 million new cancer cases. Cancer incidence and mortality rates have increased exponentially. One of the most virulent types of cancer is lung cancer, which accounts for 13% of all cancer diagnoses. Andrographolide is the main bioactive component of the medicinal plant sambiloto which is thought to have anticancer effects. To see the potential of andrografolid as an anticancer, information is needed regarding the conformational stability of EGFR, PDGFR, and PD-L1 receptor structures, with parameters of RMSD, RMSF, MM/GBSA, and hydrogen bonds formed during interactions with andrografolid compounds, using molecular dynamics simulation methods. Molecular dynamics simulations were performed using AMBER software, which includes modules such as antechamber, parmchk, leap, pmemd, and cpptraj. The molecular dynamics simulation in this study was carried out for 100 ns to see the stability of the ligand-receptor interaction formed in the physiological body temperature of 37°C. The results showed that andrographolide was able to interact with all three target receptors, with affinity values indicating inhibitory potential. This interaction involves hydrogen bonding and hydrophobic interactions, which contribute to the stability of the ligand-receptor complex. The conclusion obtained from the molecular dynamics simulation results shows that andrographolide has potential as a lung anticancer, but of the four parameters tested, the standard ligand has a better value than the andrografolid molecule. This study provides a basis for further development of andrographolide compounds in lung cancer therapy.

Keywords: Lung cancer, lung anticancer, andrographolide, molecular dynamics simulation, AMBER.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji dan Syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah Rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul “**Studi Simulasi Dinamika Molekul Andrografolid sebagai Antikanker Paru**”.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Dr. Apt. Dewi Astriany, M.Si. dan Apt. Melvia Sundalian, M.Si. atas bimbingan, nasihat, dukungan, serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. Dr. apt. Diki Prayugo, M.Si., selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik,
3. Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
4. apt. Dhyta Andri Deswati, M.Si selaku Dosen Wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis
5. Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek. yang telah memberi arahan, meluangkan waktu, pikiran, tenaganya dan masukan kepada penulis,
6. Seluruh staf dosen, staf administrasi serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
7. Kedua orang tua saya yang telah menjadi alasan utama dan inspirasi terbesar penulis dalam menyelesaikan pendidikan jenjang S1.
8. Aqila Zahra, Belinda Fransisca, Mega Hermalia, Desty Aurellia yang telah bersedia menemani penulis, mendengarkan segala keluh kesah, dan memberikan motivasi serta dukungan,
9. Seluruh Angkatan 2020, serta teman-teman terdekat saya Lina, Mesa, Nadia, Alifia, Annabela, Risma yang selalu saling menyemangati dan mendukung satu sama lain,

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga tugas akhir ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, Juli 2024
Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
KUTIPAN	ii
LEMBAR PERSEMBAHAN	iii
ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Kegunaan Penelitian	3
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Kanker	4
2.2 Kanker paru	4
2.2.1 Definisi kanker paru	4
2.2.2 Data pengidap kanker paru	4
2.2.3 Etiologi kanker paru	5
2.2.4 Klasifikasi kanker paru	5
2.3 Andrografolid	7
2.4 <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> (EGFR)	8
2.5 <i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i> (PDGFR)	9
2.6 <i>Programmed Death Ligand-1</i> (PD-L1)	10
2.7 Pemodelan Protein	11
2.8 Simulasi Dinamika Molekul (MD)	12
2.9 AMBER	13
BAB III TATA KERJA	14
3.1 Alat	14
3.2 Bahan	14
3.3 Metode Penelitian	14
3.3.1 Pemodelan Protein	14
3.3.2 Simulasi dinamika molekul	14
3.3.3 Analisis trajektori	16
3.3.4 Trajektori dinamika molekul	16
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	17

4.1	Pemodelan Protein	17
4.2	Simulasi Dinamika Molekul	17
4.2.1	Preparasi Reseptor.....	17
4.2.2	Parameterisasi Ligan	19
4.2.3	Persiapan Sistem	20
4.2.4	Minimisasi Sistem.....	21
4.2.5	Pemanasan Sistem.....	21
4.2.6	Ekuilibrasi	22
4.2.7	Produksi Simulasi Dinamika Molekul	22
4.3	Interpretasi hasil simulasi dinamika molekul	22
4.3.1	<i>Epidermal Growth Factpr Receptor</i> (EGFR)	22
4.3.2	<i>Platelet-Derived Growth factor Receptor</i> (PDGFR)	29
4.3.3	<i>Programmed Death-Ligand 1</i> (PD-L1).....	34
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....		41
5.1	Simpulan	41
5.2	Alur Penelitian Selanjutnya	41
DAFTAR PUSTAKA		42
LAMPIRAN.....		48

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
2.1	Hasil penambatan molekul yang diteliti oleh Melati (2023) pada reseptor EGFR	9
2.2	Hasil penambatan molekul yang diteliti oleh Melati (2023) pada reseptor PDGFR.....	10
2.3	Hasil penambatan molekul yang diteliti oleh Melati (2023) pada reseptor PD-L1	11
4.1	Nilai Rata-rata RMSD kompleks EGFR.....	23
4.2	Nilai Rata-rata RMSF kompleks EGFR	25
4.3	Ikatan hidrogen yang terbentuk pada kompleks EGFR-AND dan EGFR-PF-06747775	27
4.4	Hasil Kalkulasi Energi Bebas Ikatan Sistem Ligan-Reseptor Metode MM/GBSA	28
4.5	Nilai Rata-rata RMSD kompleks PDGFR	30
4.6	Nilai Rata-rata RMSF kompleks PD-L1	31
4.7	Ikatan hidrogen yang terbentuk pada kompleks PDGFR-AND dan PDGFR-Imatinib.....	33
4.8	Hasil Kalkulasi Energi Bebas Ikatan Sistem Ligan-Reseptor PDGFR Metode MM/GBSA.....	34
4.9	Nilai Rata-rata RMSD kompleks PD-L1	35
4.10	Nilai Rata-rata RMSF kompleks PD-L1	37
4.11	Ikatan hidrogen yang terbentuk pada kompleks PD-L1-AND dan PD-L1-BMS-8.....	38
4.12	Hasil Kalkulasi Energi Bebas Ikatan Sistem Ligan-Reseptor PD-L1 Metode MM/GBSA	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Andrografolid.....	7
2.2 Struktur EGFR	8
2.3 Struktur PDGFR	9
2.4 Struktur PD-L1	10
4.1 Residu Yang Hilang Pada Reseptor PDGFR.....	17
4.2 Struktur Protonasi Histidin	18
4.3 Jembatan Disulfida yang Terbentuk Pada PD-L1	19
4.4 Hasil Modifikasi Medan Gaya pada Ligan Standar BMS-8 melalui Modul Parmchk2	20
4.5 Penambahan <i>Counterion</i> pada Kompleks PD-L1-BMS-8.....	20
4.6 Grafik RMSD (A) Reseptor (B) Ligan Kompleks EGFR dalam Simulasi Dinamika Molekul Selama 100 Ns	23
4.7 Trajektori Ligan Tiap 100 <i>frame</i> (A) Andrografolid (B) PF-06747775	24
4.8 (A) Nilai RMSF EGFR-AND dan EGFR- PF-06747775	25
4.9 Pergerakan EGFR Selama Simulasi 100 ns (A) EGFR-AND (B) EGFR-PF-06747775 dengan Variabilitas Struktural Loop Yang Dilingkari Hitam.....	26
4.10 Ikatan Yang Terbentuk Antara Ligan dengan Reseptor (A) EGFR-AND (B) EGFR-PF-06747775.....	26
4.11 Grafik RMSD (A) Reseptor (B) Ligan Kompleks PDGFR dalam Simulasi Dinamika Molekul Selama 100 ns	30
4.12 Trajektori Ligan Tiap 100 <i>frame</i> (A) PDGFR-AND (B) PDGFR-Imatinib	31
4.13 (A) Nilai RMSF PDGFR-AND Dan PDGFR-Imatinib (B) Letak Residu yang Berfluktuasi Pada Reseptor PDGFR	31
4.14 Pergerakan PDGFR Selama Simulasi 100 ns (A) PDGFR-AND (B) PDGFR-Imatinib dengan Variabilitas Struktural Loop yang Dilingkari Hitam	32
4.15 Ikatan yang Terbentuk Antara Ligan dengan Reseptor (A) PDGFR-AND (B) PDGFR-Imatinib	33
4.16 Grafik RMSD (A) Reseptor (B) Ligan Kompleks PD-L1 dalam Simulasi Dinamika Molekul Selama 100 ns	35
4.17 Trajektori Ligan Tiap 100 <i>frame</i> (A) PD-L1-AND (B) PD-L1-BMS-8	36
4.18 (A) Nilai RMSF PD-L1-AND Dan PD-L1-BMS-8, dengan Keterangan Menyoroti Struktur dengan Garis Putus-Putus	

Terminal-C (Hijau) dan Terminal-N (Biru) (B) Letak Residu yang Berfluktuasi Pada Reseptor PD-L1.	37
4.19 Pergerakan PD-L1 Selama Simulasi 100 ns (A) PD-L1-AND (B) PD-L1-BMS-8 dengan Variabilitas Struktural Loop yang Dilingkari Hitam	38
4.20 Ikatan yang Terbentuk Antara Ligan dengan Reseptor (A) PD-L1-AND (B) PD-1-BMS-8	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Preparasi Reseptor	48
2. Preparasi Ligan	49
3. Persiapan Sistem	52
4. Minimisasi Sistem.....	55
5. Pemanasan Sistem.....	56
6. Ekuilibrasi Sistem	58
7. Produksi Dinamika Molekul	62
8. Analisis Trajektori	63
9. Analisis MM/GBSA.....	65

DAFTAR PUSTAKA

- Adhav, V. A., & Saikrishnan, K. (2023) 'The Realm Of Unconventional Noncovalent Interactions In Proteins: Their Significance In Structure And Function' *ACS Omega*, 8(25), pp. 22268–22284.
- Aliyah, N., Pranggono, Emmy H., & Andriyoko, B. (2016) 'Kanker Paru : Sebuah Kajian Singkat', *Ina J CHEST Crit And Emerg Med*, 4(1), Pp. 28–32.
- Asmara, O. D., Tenda, E. D., Singh, G., Pitoyo, C. W., Rumende, C. M., Rajabto, W., Ananda, N. R., Trisnawati, I., Budiyo, E., Thahadian, H. F., Boerma, E. C., Faisal, A., Hutagaol, D., Soeharto, W., Radityamurti, F., Marfiani, E., Romadhon, P. Z., Kholis, F. N., Suryadinata, H. Van Geffen, W. H. (2023). 'Lung Cancer In Indonesia', *Journal Of Thoracic Oncology* (Vol. 18, Issue 9, pp. 1134–1145).
- Astuti, A. D. (2014) 'Simulasi Dinamika Molekuler Protein Dengan Aplikasi Gromacs', *Skripsi*, Universitas Guna Darma
- Bagewadi, Z. K., Yunus Khan, T. M., Gangadharappa, B., Kamalapurkar, A., Mohamed Shamsudeen, S., & Yaraguppi, D. A. (2023) 'Molecular Dynamics And Simulation Analysis Against Superoxide Dismutase (SOD) Target Of Micrococcus Luteus With Secondary Metabolites From Bacillus Licheniformis Recognized By Genome Mining Approach', *Saudi Journal Of Biological Sciences*, 30(9), 103753.
- Baroroh, U., Yusuf, M., Rachman, S. D., Ishmayana, S., Hasan, K., & Subroto, T. (2019) 'Molecular dynamics study to improve the substrate adsorption of Saccharomycopsis fibuligera R64 alpha-amylase by designing a new surface binding site', *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, 12, pp. 1–13
- Berhanu, W. M., & Masunov, A. E. (2012) 'Alternative Packing Modes Leading To Amyloid Polymorphism In Five Fragments Studied With Molecular Dynamics' *Biopolymers*, 98(2), pp. 131–144.
- Bethune, G., Bethune, D., Neale R., Zhaolin Xu (2010) 'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) In Lung Cancer: An Overview And Update', *Journal Of Thoracic Disease*, 2(1), pp. 48–51.
- Bintoro, S. U. Y. (2019). *Chronic Myeloid Leukemia*. Airlangga University Press.
- Boyle, A. L. (2017) 'Applications Of De Novo Designed Peptides', *Peptide Applications In Biomedicine, Biotechnology And Bioengineering*. Elsevier Ltd.
- Bronowska, A. K. (2012) 'Thermodynamics - Interaction Studies - Solids, Liquids And Gases', *Thermodynamics - Interaction Studies - Solids, Liquids And Gases*, pp. 1–49.
- Buana, I., & Agustian Harahap, D. (2022) 'Asbestos, Radon Dan Polusi Udara Sebagai Faktor Resiko Kanker Paru Pada Perempuan Bukan Perokok',

- Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Malikussaleh*, 8(1), Pp. 1–16.
- Budiatin, A. S., Sagitaras, I. B., Nurhayati, I. P., Khairah, N., Nisak, K., Susilo, I., & Khotib, J (2021) ‘Attenuation Of Hyperplasia In Lung Parenchymal And Colonic Epithelial Cells In DMBA-Induced Cancer By Administering Andrographis Paniculata Nees Extract Using Animal Model’, *Journal Of Basic And Clinical Physiology And Pharmacology*, 32(4), pp. 497–504.
- Camel, V., & Zolla, G. (2021) ‘An Insight Of Rubisco Evolution Through A Multilevel Approach’ *Biomolecules*, 11(12), pp. 1–21
- Case, D. A., Aktulga, H. M., Belfon, K., Cerutti, D. S., Cisneros, G. A., Cruzeiro, V. W. D., Forouzes, N., Giese, T. J., Götz, A. W., Gohlke, H., Izadi, S., Kasavajhala, K., Kaymak, M. C., King, E., Kurtzman, T., Lee, T. S., Li, P., Liu, J., Luchko, T., Merz, K. M. (2023) ‘Ambertools’, *Journal Of Chemical Information And Modeling*, 63(20), pp. 6183–6191.
- Case, D. A., Cheatham Iii, T. E., Darden, T., Gohlke, H., Luo, R., Merz, K. M., Onufriev, A., Simmerling, C., Wang, B., & Woods, R. J. (2005) ‘The Amber Biomolecular Simulation Programs’, *J Comput Chem*, 26(16), pp. 1668–1688
- Chakrabarti, Jayprokas & Sanga Mitra. (2018) ‘*Cancer And Noncoding Rnas*’, 1st Ed., Volume 1, Elsevier.
- Dempke, W. C. M., Fenchel, K., & Dale, S. P. (2018) ‘Programmed Cell Death Ligand-1 (PD-L1) As A Biomarker For Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Treatment-Are We Barking Up The Wrong Tree?’, *Translational Lung Cancer Research*, 7(1), pp. 275–279.
- Depuydt, M., Messens, J., & Collet, J.-F. (N.D.). (2011) ‘How Proteins Form Disulfide Bonds’ *Mary Ann Liebert, Inc.*, 15(1), pp. 49–66
- Dermawan, D., Riyadi S., & Deti D. (2019) ‘Molecular Dynamics Simulation Of Estrogen Receptor Alpha Against Andrografolid As Anti Breast Cancer’, In *Indonesian Journal Of Pharmaceutical Science And Technology Journal Homepage*, 6(2), pp. 65–76
- Du, X., Li, Y., Xia, Y. L., Ai, S. M., Liang, J., Sang, P., Ji, X. L., & Liu, S. Q. (2016) ‘Insights Into Protein–Ligand Interactions: Mechanisms, Models, And Methods’ In *International Journal Of Molecular Sciences*, 17(2), pp. 1–34
- Elfita, L., Apriadi, A., Supandi, S. & Dianmurdedi, S. (2022) ‘Studi Penambatan Molekuler Dan Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Turunan Furanokumarin Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (ER-A) Sebagai Anti Kanker Payudara’ *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 9(3), pp. 255–264.
- Farooqi, A. A., & Siddik, Z. H. (2015) ‘Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) Signalling In Cancer: Rapidly Emerging Signalling Landscape’ *Cell Biochemistry And Function*, 33(5), pp. 257–265
- Fitriana, W., & Rahmasari, R. (2019) ‘Supramolekul Oligomer (Struktur Multimer Sitokrom C (Cyt C))’ *Saintech Farma*, 12(2), pp. 101–105

- Forouzes, N., & Mishra, N. (2021) 'An Effective MM/GBSA Protocol For Absolute Binding Free Energy Calculations: A Case Study On SARS-Cov-2 Spike Protein And The Human ACE2 Receptor' *Molecules*, 26(8), pp. 1-14
- Friedman, R., Boye, K., & Flatmark, K. (2013) 'Molecular Modelling And Simulations In Cancer Research' *Biochimica Et Biophysica Acta - Reviews On Cancer*, Vol. 1836(1), pp. 1-14.
- Ganten, Detlev & Klaus Ruckpaul (2006) 'Encyclopedic Reference Of Genomics And Proteomics In Molecular Medicine', *Volume 1*. New York : Springer.
- Ganti, A.P & David E. Gerber (2013) 'Lung Cancer (Oxford American Oncology Library)', *1st Edition*. Oxford University Press.
- Gautam, Budhayash. (2020) 'Energy Minimization', *Homology Molecular Modeling - Perspectives And Applications*, pp. 1-15.
- Genheden, S., & Ryde, U. (2015)'The MM/PBSA And MM/GBSA Methods To Estimate Ligand-Binding Affinities', *Expert Opinion On Drug Discovery*, 10(5), pp. 449-461.
- Gerber, D. E., Gupta, P., Dellinger, M. T., Toombs, J. E., Peyton, M., Duignan, I., Malaby, J., Bailey, T., Burns, C., Brekken, R. A., & Loizos, N. (2012). 'Stromal Platelet-Derived Growth Factor Receptor A (Pdgfra) Provides A Therapeutic Target Independent Of Tumor Cell Pdgfra Expression In Lung Cancer Xenografts' *Molecular Cancer Therapeutics*, 11(11), pp. 2473-2482.
- Grumezescu, A. (2018) '*Fullerens, Graphenes And Nanotubes*' Romania : Elsevier.
- Guzik, K., Tomala, M., Muszak, D., Konieczny, M., Hec, A., Błaszkiwicz, U., Pustuła, M., Butera, R., Dömling, A., & Holak, T. A. (2019). 'Development Of The Inhibitors That Target The PD-1/PD-L1 Interaction—A Brief Look At Progress On Small Molecules, Peptides And Macrocycles' In *Molecules*, 14(11), pp. 1-32.
- Herbst, Roy S (2004) 'Review Of Epidermal Growth Factor Receptor Biology', *International Journal Of Radiation Oncology Biology Physics*, 59(2), pp. 21-26.
- Hollingsworth, Scott A. & Dror, Ron O (2018) 'Molecular Dynamics Simulation For All', In *Neuron* 99(6), pp. 1129-1143.
- HORN. (2018) '*Pulmonary Adenocarcinoma : Approaches To Treatment*', Nashville : Elsevier.
- Ibragimova, G. T., & Wade, R. C. (1998) 'Importance Of Explicit Salt Ions For Protein Stability In Molecular Dynamics Simulation', *Biophysical Journal*, Volume 74, pp. 2906-2911
- Jakalian, A., Bush, B. L., Jack, D. B., & Bayly, C. I. (2000) 'Fast, Efficient Generation Of High-Quality Atomic Charges. AM1-BCC Model: I. Method' *Journal Of Computational Chemistry*, 21(2), pp. 132-146.
- Kim, M. O., Nichols, S. E., Wang, Y., & Mccammon, J. A. (2013) 'Effects Of

- Histidine Protonation And Rotameric States On Virtual Screening Of M. Tuberculosis Rmlc' *Journal Of Computer-Aided Molecular Design*, 27(3), pp. 235–246.
- Kolina, J., Sumiwi, S. A., & Levita, J. (2019) 'Mode Ikatan Metabolit Sekunder Di Tanaman Akar Kuning (*Arcangelisia Flava* L.) Dengan Nitrat Oksida Sintase' *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(1), pp. 45–52.
- Kovalenko, M. V. & Kazlauskas, A (2013) 'Platelet-Derived Growth Factor Receptor Family', *Encyclopedia Of Biological Chemistry: Second Edition*, pp. 538–543.
- Leslie, K. & Mark R. Wick (2018) '*Practical Pulmonary Pathology : A Diagnostic Approach*', 3rd Edition, Philadelphia : Elsevier.
- Liang, L., Yan, X.E., Yun, C.H. (2019) 'Crystal Structure Of PDGFRA In Complex With Imatinib By Co-Crystallization'
- Marcisz, M., & Samsonov, S. A. (2023) 'Solvent Model Benchmark For Molecular Dynamics Of Glycosaminoglycans' *Journal Of Chemical Information And Modeling*, 63(7), pp. 2147–2157.
- Melati, Dinda A. (2023) ' Penambatan Molekuler Senyawa Andrografolid Dari Tanaman Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) Sebagai Antikanker Paru', *Skripsi*. Bandung: Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia
- Mitusińska, K., Skalski, T., & Góra, A. (2020) 'Simple Selection Procedure To Distinguish Between Static And Flexible Loops' *International Journal Of Molecular Sciences*, 21(7), pp. 1-15.
- Noskovičová, N., Petřek, M., Eickelberg, O., & Heinzemann, K. (2015) 'Platelet-Derived Growth Factor Signaling In The Lung: From Lung Development And Disease To Clinical Studies' *American Journal Of Respiratory Cell And Molecular Biology*, 15(3), pp. 263–284.
- Nwokebu, G. C., Adesina, A. B., Isibor, C. N., Aigbepue, S. A., Egbo, C. C., Pureaziba, N., Isaac, O. O., Owolade, A. J. J., Alabere, H. O., Iwuagwu, M. O., Hussein, M. O., Ibrahim, A., & Balogun, T. A. (2024) 'Identification Of Phytochemicals With Inhibitory Potential Against Beta-Lactamase Enzymes Via Computer-Aided Approach' *Bioorganic Chemistry*, 145, pp. 1-14
- Patil, Rashmi & Jain, Vandana (2021) 'Andrographolide: A Review Of Analytical Methods', *Journal Of Chromatographic Science*, 59(2), pp. 191–203. Oxford University Press.
- Planken, S., Behenna, D. C., Nair, S. K., Johnson, T. O., Nagata, A., Almaden, C., Bailey, S., Ballard, T. E., Bernier, L., Cheng, H., Cho-Schultz, S., Dalvie, D., Deal, J. G., Dinh, D. M., Edwards, M. P., Ferre, R. A., Gajiwala, K. S., Hemkens, M., Kania, R. S., Lafontaine, J. (2017) 'Discovery Of N-((3R,4R)-4-Fluoro-1-(6-((3-Methoxy-1-Methyl-1H-Pyrazol-4-Yl)Amino)-9-Methyl-9H-Purin-2-Yl)Pyrrolidine-3-Yl)Acrylamide (PF-06747775) Through Structure-Based Drug Design: A High Affinity Irreversible

- Inhibitor Targeting Oncogenic EGFR Mutants With Selectivity Over Wild-Type EGFR' *Journal Of Medicinal Chemistry*, 60(7), pp. 3002–3019.
- Rodriguez-Canales, J. E. Parra-Cuentas And Ignacio I. W. (2016) 'Diagnosis And Molecular Classification Of Lung Cancer', *Cancer Treatment And Research*, Vol. 170, pp. 25–46. Kluwer Academic Publishers.
- Rudnev, V. R., Nikolsky, K. S., Petrovsky, D. V., Kulikova, L. I., Kargatov, A. M., Malsagova, K. A., Stepanov, A. A., Kopylov, A. T., Kaysheva, A. L. & Efimov, A. V. (2022) '3 β -Corner Stability By Comparative Molecular Dynamics Simulations' *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(19), pp. 1-14.
- Salo-Ahen, O. M. H., Alanko, I., Bhadane, R., Alexandre, A. M., Honorato, R. V., Hossain, S., Juffer, A. H., Kbedev, A., Lahtela-Kakkonen, M., Larsen, A. S., Lescrinier, E., Marimuthu, P., Mirza, M. U., Mustafa, G., Nunes-Alves, A., Pantsar, T., Saadabadi, A., Singaravelu, K., & Vanmeert, M. (2020) 'Molecular Dynamics Simulations In Drug Discovery And Pharmaceutical Development', *MDPI*, 9(71), pp. 1-60.
- Salomon-Ferrer, R., Case, D. A., & Walker, R. C. (2012) 'An Overview Of The Amber Biomolecular Simulation Package', *Wires Comput Mol Sci*. pp. 1-13.
- Saudagar, P., & Tripathi, T. (2023) '*Protein Folding Dynamics And Stability: Experimental And Computational Methods*' Singapore : Springer Nature.
- Schneider, M., Belsom, A., & Rappsilber, J. (2018) 'Protein Tertiary Structure By Crosslinking/Mass Spectrometry' *Trends In Biochemical Sciences*, 43(3), pp. 157–169.
- Sharp, K. A. (2006) 'Electrostatic Interactions In Proteins' *International Tables For Crystallography*, F(22.3), pp. 553-557.
- Shehu, A., & Kavraki, L. E. (2012) 'Modeling Structures And Motions Of Loops In Protein Molecules' *Entropy*, 14(2), pp. 252–290.
- Singh, S., Somya P., Sneha G., & Vinod K. G. (2022) 'Understanding The Etiology, Diagnosis And Treatment Of Lung Cancer', *Journal Of Advanced Scientific Research*, 13(06), Pp. 17–22.
- Storjohann, L., Holst, B., & Schwartz, T. W. (2008) 'A Second Disulfide Bridge From The N-Terminal Domain To Extracellular Loop 2 Dampens Receptor Activity In GPR39' *Biochemistry*, 47(35), pp. 9198–9207.
- Storjohann, L., Holst, B., & Schwartz, T. W. (2008) 'A Second Disulfide Bridge From The N-Terminal Domain To Extracellular Loop 2 Dampens Receptor Activity In GPR39', *Biochemistry*, 47(35), pp. 9198–9207.
- Syahrudin, E., Jamal Z., Lisnawati, Yayi DB S., Sarah F., Shanty R. K., & Romi Baginta (2022) 'Expression Of Immune Checkpoint Marker PD–L1 In Surgical Lung Cancer Specimens', *Jurnal Respirologi Indonesia*, 42(2), pp. 136–140.
- Tanaka, T., Zhou, Y., Ozawa, T., Okizono, R., Banba, A., Yamamura, T., Oga, E.,

- Muraguchi, A., & Sakurai, H. (2018) 'Ligand-Activated Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Signaling Governs Endocytic Trafficking Of Unliganded Receptor Monomers By Non-Canonical Phosphorylation', *Journal Of Biological Chemistry*, 293(7), Pp. 2288–2301.
- Tundis, R., Patra, J. K., Bonesi, M., Das, S., Nath, R., Das Talukdar, A., Das, G., & Loizzo, M. R. (2023) 'Anti-Cancer Agent: The Labdane Diterpenoid-Andrographolide', *Plants* 12(10), pp. 1–22.
- Tundis, R., Patra, J. K., Bonesi, M., Das, S., Nath, R., Das Talukdar, A., Das, G., & Loizzo, M. R. (2023) 'Anti-Cancer Agent: The Labdane Diterpenoid-Andrographolide', *Plants* 12(10), pp. 1–22.
- Upadhyay, A. (2021) 'Cancer: An Unknown Territory; Rethinking Before Going Ahead' *Genes And Diseases*, 8(5), pp. 655–661.
- Uranga, J., Mikulskis, P., Genheden, S., & Ryde, U. (2012) 'Can The Protonation State Of Histidine Residues Be Determined From Molecular Dynamics Simulations?' *Computational And Theoretical Chemistry*, 1000, pp. 75–84.
- Wang, J., Wang, W., Kollman, P. A., & Case, D. A. (2000) 'Antechamber, An Accessory Software Package For Molecular Mechanical Calculations' In *Journal Of Chemical Information And Computer Sciences*, pp. 1-41
- Warditiani, N. K., Widjaja, I. N. K., & Gitarini, N. M. (2014) 'Penetapan Kadar Andrografolid dalam Isolat dari Sambiloto dengan KLT-Spektrofotodensitometri', *Jurnal Farmasi Udayana*, 3(1), pp. 59–62.
- Zak, K. M., Grudnik, P., Guzik, K., Zieba, B. J., Musielak, B., Dömling, A., Dubin, G., & Holak, T. A. (2016) 'Structural Basis For Small Molecule Targeting Of The Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)' *Journal Of Medicinal Chemistry*, 7(21), pp. 30323- 30335.