

**UJI AKTIVITAS PEPTIDA AKTIF RANTAI BETA FIKOSIANIN *Spirulina platensis* SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER PAYUDARA  
MENGUNAKAN PENDEKATAN *IN SILICO***

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Sains  
Program Studi Kimia



Disusun oleh:

Trisa Sukma Nur Insani

NIM 1900112

**PROGRAM STUDI KIMIA**

**FAKULTAS PENDIDIKAN MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN  
ALAM**

**UNIVERSITAS PENDIDIKAN INDONESIA**

**BANDUNG**

**2023**

**UJI AKTIVITAS PEPTIDA AKTIF RANTAI BETA FIKOSIANIN *Spirulina platensis* SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER PAYUDARA MENGGUNAKAN PENDEKATAN *IN SILICO***

Oleh

Trisa Sukma Nur Insani

Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Sains pada Program Studi Kimia Fakultas Pendidikan Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

© Trisa Sukma Nur Insani

Universitas Pendidikan Indonesia

Agustus 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang

Skripsi ini tidak boleh diperbanyak seluruhnya atau sebagian, dengan dicetak ulang, difotokopi, atau cara lain tanpa izin dari penulis

Trisa Sukma Nur Insani, 2023  
**UJI AKTIVITAS PEPTIDA AKTIF RANTAI BETA FIKOSIANIN *Spirulina platensis* SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER PAYUDARA MENGGUNAKAN PENDEKATAN *IN SILICO***  
Universitas Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

**UJI AKTIVITAS PEPTIDA AKTIF RANTAI BETA FIKOSIANIN *Spirulina platensis* SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER PAYUDARA  
MENGUNAKAN PENDEKATAN *IN SILICO***

Oleh:

Trisa Sukma Nur Insani

Disetujui dan disahkan oleh pembimbing:

Dosen Pembimbing I,



Vidia Afina Nuraini, S.Si., M.Sc

NIP. 199307052020122009

Dosen Pembimbing II,



Dr. Heli Siti Halimatul Munawaroh, M.Si

NIP 197907302001122002

Mengetahui,

Ketua Prodi Kimia FPMIPA UPI



Prof. Fitri Khoerunnisa, Ph.D.

NIP. 197806282001122001

## ABSTRAK

Terapi berbasis peptida merupakan pendekatan baru yang menjanjikan karena peptida mampu berikatan spesifik dengan protein yang menjadi reseptornya. Fikosianin merupakan pigmen kompleks protein yang terdapat dalam jumlah dominan pada *Spirulina platensis* dan dilaporkan memiliki aktivitas antikanker. Namun, kajian peptida aktif fikosianin sebagai antikanker payudara masih belum banyak diteliti. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi potensi peptida dari rantai beta fikosianin sebagai kandidat antikanker payudara menggunakan pendekatan simulasi *molecular docking*. Simulasi dilakukan dengan menambatkan peptida aktif dari rantai beta fikosianin terhadap empat reseptor hormon kanker payudara, yaitu: 1) *estrogen receptor alpha* (ER $\alpha$ ) dan *progesterone receptor* (PR) untuk subjenis kanker payudara reseptor hormon positif; 2) *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) untuk subjenis kanker payudara reseptor hormon negatif. Tahapan penelitian yang dilakukan meliputi: preparasi protein, validasi metode *docking*, optimasi dan preparasi ligan, serta simulasi *docking* protein-ligan. Hasil simulasi menunjukkan bahwa peptida aktif dari rantai beta fikosianin yang berpotensi sebagai kandidat antikanker yaitu DAF (Asp-Ala-Phe), GL (Gly-Leu) dan MF (Met-Phe). Adapun nilai RMSD yang dihasilkan diantaranya; 0,367Å untuk reseptor ER $\alpha$ , 0,858 Å untuk reseptor PR, 0,327 Å untuk reseptor HER2, mengindikasikan bahwa metode *docking* yang digunakan valid. Harga afinitas yang dihasilkan oleh reseptor ER $\alpha$  dengan peptida aktif DAF, GL, dan MF berturut-turut adalah -7,7 kkal/mol, -5,2 kkal/mol dan -6,7 kkal/mol, Adapun harga afinitas untuk reseptor PR dengan peptida aktif DAF, GL, dan MF berturut-turut adalah -7,6 kkal/mol, -5,5 kkal/mol dan -6,8 kkal/mol dan untuk reseptor HER2 dengan peptida aktif DAF, GL, dan MF didapatkan harga afinitas berturut-turut -8,4 kkal/mol, -6,6 kkal/mol dan -8,5 kkal/mol. Berdasarkan hasil penelitian, disimpulkan bahwa peptida aktif dari mikroalga *Spirulina platensis* berpotensi sebagai kandidat antikanker.

**Kata Kunci:** *Spirulina platensis*, *molecular docking*, fikosianin, antikanker

## ***ABSTRACT***

Peptide-based therapy has offered a promising new approach since peptides are bind specifically to their receptor proteins. Phycocyanin is a protein complex pigment that abundantly available in *Spirulina platensis* and is reported to have anticancer activity. However, the study of phycocyanin active peptides as anti-breast cancer has not been widely studied. This study aimsto predict the bioactivity of peptides derived from phycocyanin beta chains as breast anticancer candidates using a *molecular docking* approach. The simulation was carried out by docking the active peptide from the phycocyanin beta chain to four breast cancer hormone receptors, namely: 1) estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ) and progesterone receptor (PR) for hormone receptor-positive breast cancer subtypes; 2) human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) for hormone receptor-negative breast cancer subtypes. The stages of the research include: protein preparation, validation of the docking method, optimization and preparation of ligands, as well as simulation of protein-ligand docking. The simulation results show that the active peptides from the phycocyanin beta chain that may act as anticancer candidates are DAF (Asp-Ala-Phe), GL (Gly-Leu) dan MF (Met-Phe). The RMSD values generated include; 0.367 Å for Era receptors, 0.858 Å for PR receptors, 0.327 Å for HER2 receptors, suggesting the method is valid. The affinity binding values of the ER $\alpha$  receptor with the active peptides DAF, GL, and MF are -7.7 kcal/mol, -5.2 kcal/mol, and -6.7 kcal/mol, respectively. The affinity values for the PR receptor with active peptides DAF, GL, and MF respectively -7.6 kcal/mol, -5.5 kcal/mol and -6.8 kcal/mol and for HER2 receptors with active peptides DAF, GL, and MF obtained the affinity values are -8.4 kcal/mol, -6.6 kcal/mol and -8.5 kcal/mol, respectively. All in all, it can be concluded that the active peptide from *Spirulina platensis* microalgae has potential as an anticancer candidate.*Spirulina platensis* .

**Keywords:** *Spirulina platensis* , *molecular docking*, phycocyanin, anticancer

## DAFTAR ISI

<b>PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>UCAPAN TERIMA KASIH</b> .....	vi
<b>ABSTRAK</b> .....	viii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	x
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xv
<b>DAFTAR ISTILAH</b> .....	xvi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.4 Manfaat Penelitian.....	8
1.5 Struktur Organisasi Skripsi .....	8
<b>BAB II KAJIAN PUSTAKA</b> .....	10
2.1 Kanker Payudara .....	10
2.2 <i>Spirulina platensis</i> .....	16
2.3 Molecular Docking .....	18
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	20
3.1 Waktu dan Lokasi Penelitian .....	20
3.2 Alat dan Bahan .....	20

Trisa Sukma Nur Insani, 2023  
*UJI AKTIVITAS PEPTIDA AKTIF RANTAI BETA FIKOSIANIN *Spirulina platensis* SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER PAYUDARA MENGGUNAKAN PENDEKATAN IN SILICO*  
Universitas Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

3.2.1	Alat .....	20
3.2.2	Bahan.....	20
3.3	Prosedur Penelitian.....	21
3.3.1	Preparasi Protein.....	22
3.3.2	Preparasi Ligan.....	23
3.3.3	Perhitungan dan Validasi Molecular Docking .....	24
<b>BAB IV TEMUAN DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>25</b>
4.1	Toksistas Peptida Aktif Hasil Hidrolisis Enzimatik Secara <i>In Silico</i> .....	25
4.2	Validasi Molekular Docking.....	29
4.3	Interaksi Molekular dan Afinitas Pengikatan Peptida Aktif dengan Reseptor.....	29
4.4	Visualisasi Sisi Pengikatan .....	29
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>		<b>54</b>
5.1	Kesimpulan.....	54
5.2	Saran .....	54
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>56</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>60</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Peptida aktif, skor PeptideRanker dan prediksi toksisitas dari pigmen fikosianin.....	26
Tabel 4.2 Peptida dan Enzim Pemotongannya.....	28
Tabel 4.3 Ukuran Grid box .....	29
Tabel 4.4 Interaksi molekuler peptida aktif DAF dan reseptor ER $\alpha$ .....	33
Tabel 4.5 Interaksi molekuler peptida aktif GL dan reseptor ER $\alpha$ .....	35
Tabel 4.6 Interaksi molekuler peptida aktif MF dan reseptor ER $\alpha$ .....	37
Tabel 4.7 Interaksi molekuler peptida aktif DAF dan reseptor PR.....	38
Tabel 4.8 Interaksi molekuler peptida aktif GL dan reseptor PR .....	40
Tabel 4.9 Interaksi molekuler peptida aktif MF dan reseptor PR .....	41
Tabel 4.10 Interaksi molekuler peptida aktif DAF dan reseptor HER2.....	43
Tabel 4.11 Interaksi molekuler peptida aktif GL dan reseptor HER2 .....	45
Tabel 4.12 Interaksi molekuler peptida aktif MF dan reseptor HER2.....	46
Tabel 4.13 Residu katalitik pada reseptor ER $\alpha$ .....	51
Tabel 4.14 Residu katalitik pada reseptor PR .....	52
Tabel 4.15 Residu katalitik pada reseptor HER2 .....	53



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Biomassa <i>Spirulina platensis</i> .....	17
Gambar 2.2 Struktur Fikosianin .....	17
Gambar 2.3 Model dari <i>Molecular docking</i> . A) <i>Rigid lock and key</i> B) <i>Induced fit</i> .....	19
Gambar 3.1 Diagram Alir Metode Penelitian .....	22
Gambar 4.1 Skor PeptideRanker pada setiap peptida aktif.....	25
Gambar 4.2 Struktur Peptida Aktif DAF (Asp-Ala-Phe).....	26
Gambar 4.3 Struktur Peptida Aktif GL (Gly-Leu).....	27
Gambar 4.4 Struktur Peptida Aktif MF (Met-Phe) .....	27
Gambar 4.5 Nilai afinitas pengikatan peptida aktif rantai beta fikosianin <i>Spirulina platensis</i> dengan reseptor $ER\alpha$ , PR dan HER2 .....	31
Gambar 4.6 Interaksi molekuler kompleks peptida aktif DAF dengan reseptor $ER\alpha$ .....	32
Gambar 4.8 Interaksi Molekuler kompleks Peptida Aktif MF dengan Reseptor $ER\alpha$ .....	36
Gambar 4.9 Interaksi Molekuler kompleks Peptida Aktif DAF dengan Reseptor PR.....	38
Gambar 4.10 Interaksi Molekuler kompleks Peptida Aktif GL dengan Reseptor PR.....	39
Gambar 4.11 Interaksi Molekuler kompleks Peptida Aktif MF dengan Reseptor PR.....	41
Gambar 4.12 Interaksi Molekuler kompleks Peptida Aktif DAF dengan Reseptor HER2.....	42
Gambar 4.13 Interaksi Molekuler kompleks Peptida Aktif GL dengan Reseptor HER2.....	44

Trisa Sukma Nur Insani, 2023  
**UJI AKTIVITAS PEPTIDA AKTIF RANTAI BETA FIKOSIANIN *Spirulina platensis* SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER PAYUDARA MENGGUNAKAN PENDEKATAN IN SILICO**  
Universitas Indonesia | repository.upi.edu | perpustakaan.upi.edu

Gambar 4.14 Interaksi Molekuler kompleks Peptida Aktif MF dengan Reseptor HER2.....	46
Gambar 4. 15 Visualisasi sisi pengikatan peptida aktif dengan reseptor ER $\alpha$ .....	48
Gambar 4. 16 Visualisasi sisi pengikatan peptida aktif dengan reseptor PR.....	49
Gambar 4. 17 Visualisasi sisi pengikatan peptida aktif dengan reseptor HER2.....	50

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Visualisasi Reseptor .....	60
Lampiran 2 Urutan Asam Amino.....	61
Lampiran 3 Residu Asam Amino.....	62
Lampiran 4 Interaksi yang Terjadi terhadap Reseptor dan Ligan.....	65

## DAFTAR ISTILAH

A	: Alanin (Ala)
C	: Sistein (Cys)
D	: Asam aspartat (Asp)
E	: Asam glutamat (Glu)
ER $\alpha$	: Esterogen <i>receptor</i>
F	: Fenilalanin (Phe)
G	: Glisin (Gly)
GB	: Giga Byte
GHz	: Giga Hertz
H	: Histidin (His)
HER2	: <i>Human epidermal growth factor receptor</i>
I	: Isoleusin (Ile)
K	: Lisin (Lys)
L	: Leusin (Leu)
M	: Metionin (Met)
N	: Asparagin (Asn)
P	: Prolin (Pro)
PR	: Progesteron receptor

Q : Glutamin (Gln)

R : Arginin (Arg)

RMSD : *Root Mean Square Deviation*

S : Serin (Ser)

T : Threonin (Thr)

V : Valin (Val)

W : Triptofan (Trp)

Y : Tirosin (Tyr)

## DAFTAR PUSTAKA

- A., Donovan, C. O., Redaschi, N., & Yeh, L. L. (2004). UniProt : the Universal Protein knowledgebase. *Nucleic Acids Research*, 32. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh131>
- Arora, P. K., & Chauhan, A. (2013). ACE INHIBITORS: A COMPREHENSIVE REVIEW. *Bustillos, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(2), 532– 549. Avena- R. J., Olsen, C. W., Olson, D. A., Chiou, B., Yee, E., Bechtel, P. J., &
- McHugh, T. H. (2006). Water vapor permeability of mammalian and fish gelatin films. *Journal of Food Science*, 71(4), 202–207. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2006.00016.x>
- Bachan Upadhyay, L. S., & Verma, N. (2013). Enzyme Inhibition Based Biosensors: A Review. *Analytical Letters*, 46(2), 225–241. <https://doi.org/10.1080/00032719.2012.713069>
- Baigi, K., & Stewart, W. F. (2015). Headache and migraine : a leading cause of absenteeism. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 131, pp. 447–463). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62627-1.00025-1>
- Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., SHindyalov, I. N., & Bourne, P. E. (2000). The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*, 28(1), 235–242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>
- Bernstein, K. E., Khan, Z., Giani, J. F., Cao, D., Bernstein, E. A., Shen, X. Z., & Angeles, L. (2018). Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Nephrol*, 14(5), 325–336. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2018.15>. Angiotensin-converting
- Borrajo, P., Pateiro, M., Gagaoua, M., Franco, D., Zhang, W., & Lorenzo, M. (2020). Evaluation of the Antioxidant and Antimicrobial Activities of Porcine Liver Protein Hydrolysates Obtained Using Alcalase, Bromelain,

and Papain. *Applied Sciences*, 10(2290).  
<https://doi.org/10.3390/app10072290>

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(March), 1–13.  
<https://doi.org/10.1038/srep42717>

Dhillon, A., Sharma, K., Rajulapati, V., & Goyal, A. (2017). Proteolytic Enzymes. In *Current Developments in Biotechnology and Bioengineering: Production, Isolation and Purification of Industrial Products* (pp. 149–176). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.21.070152.000245>

Dimitrov, I., Bangov, I., Flower, D. R., & Doytchinova, I. (2014). AllerTOP v.2 -A server for in silico prediction of allergens. *Journal of Molecular Modeling*, 20(6). <https://doi.org/10.1007/s00894-014-2278-5>

Eberhardt, J., Santos-martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>

Fan, J., Fu, A., & Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking. *Quantitative Biology*, 7(2), 83–89.

Fu, Z., Akula, S., Thorpe, M., & Hellman, L. (2021). Marked difference in efficiency of the digestive enzymes pepsin, trypsin, chymotrypsin, and pancreatic elastase to cleave tightly folded proteins. *Biological Chemistry*, 402(7), 861–867. <https://doi.org/10.1515/hsz-2020-0386>

Gijssen, R., Hoeymans, N., Schellevis, F. G., Ruwaard, D., Satariano, W. A., & Bos, G. A. M. Van Den. (2001). Causes and consequences of comorbidity: A review. 54, 661–674.

- Gupta, S., Kapoor, P., Chaudhary, K., Gautam, A., Kumar, R., & Raghava, G. P. S. (2013). In Silico Approach for Predicting Toxicity of Peptides and Proteins. *PLoS ONE*, 8(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073957>
- Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E., & Hutchison, G. R. (2012). Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics*, 4(1), 17. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>
- Kim, S., Thiessen, P. A., Bolton, E. E., Chen, J., Fu, G., Gindulyte, A., Han, L., He, J., He, S., Shoemaker, B A., Wang, J., Yu, B., Zhang, J., & Bryant, S. H. (2016). PubChem substance and compound databases. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), D1202–D1213. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv951>
- Laemmli, U. K. (1970). Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. *Nature*, 227. Lin, R. B., He, Y., Li, P., Wang, H., Zhou, W., & Chen, B. (2019). Multifunctional porous hydrogen-bonded organic framework materials. *Chemical Society Reviews*, 48(5), 1362–1389. <https://doi.org/10.1039/c8cs00155c>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(SUPPL.), 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>
- Luo, Q., Chen, D., Boom, R. M., & Janssen, A. E. M. (2018). Revisiting the enzymatic kinetics of pepsin using isothermal titration calorimetry. *Food Chemistry*, 268(February), 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.06.042>
- Messerli, F. H., Mha, S. B., Mph, C. B., & Rimoldi, S. F. (2018). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(13), 1474–1482. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.01.058>



- Minkiewicz, P., Iwaniak, A., & Darewicz, M. (2019). BIOPEP-UWM Database of Bioactive Peptides: Current Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5978).
- Mooney, C., Haslam, N. J., Pollastri, G., & Shields, D. C. (2012). Towards the Improved Discovery and Design of Functional Peptides: Common Features of Diverse Classes Permit Generalized Prediction of Bioactivity. *PLoS ONE*, 7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045012>
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30, 278502791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- Munawaroh, H. S. H., Gumilar, G. G., Nurjanah, F., Yuliani, G., Aisyah, S., Kurnia, D., Wulandari, A. P., Kurniawan, I., Ningrum, A., Koyande, A. K., & Show, P. L. (2020). In-vitro molecular docking analysis of microalgae extracted phycocyanin as an anti-diabetic candidate. *Biochemical Engineering Journal*, 161(June), 107666. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2020.107666>
- Ningrum, A., Wardani, D. W., Vanidia, N., Sarifudin, A., Kumalasari, R., Ekafitri, R., ... & Munawaroh, H. S. H. (2022). In Silico Approach of Glycinin and Conglycinin Chains of Soybean By-Product (Okara) Using Papain and Bromelain. *Molecules*, 27(20), 6855.
- Oliver, E., Mayor Jr, F., & D'Ocon, P. (2019). Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 72(10), 853–862. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.04.006>
- Pagadala, N. S., Syed, K., & Tuszynski, J. (2017). Software for molecular docking: a review. *Biophysical Reviews*, 91–102. <https://doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1>
- Pearman, N. A., Ronander, E., Smith, A. M., & Morris, G. A. (2020). The identification and characterisation of novel bioactive peptides derived from

- porcine liver. *Current Research in Food Science*, 3, 314–321.  
<https://doi.org/10.1016/j.crfs.2020.11.002>
- Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4331.  
<https://doi.org/10.3390/ijms20184331>
- Rice, P., Longden, L., & Bleasby, A. (2000). EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite. *Trends in Genetics*, 16(6), 276–277.  
[https://doi.org/10.1016/S0168-9525\(00\)02024-2](https://doi.org/10.1016/S0168-9525(00)02024-2)
- Ruyck, J. De, Brysbaert, G., Blossey, R., & Lensink, M. F. (2016). Molecular Docking as a Popular Tool In Drug Design , an In Silico Travel. *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, 9, 1–11.
- Schwede, T., Kopp, J., Guex, N., & Peitsch, M. C. (2003). SWISS-MODEL: An automated protein homology-modeling server. *Nucleic Acids Research*, 31(13), 3381–3385.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gkg520><https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137113> Yan,
- Y., Zhang, D., Zhou, P., Li, B., & Huang, S. Y. (2017). HDock: A web server for protein-protein and protein-DNA/RNA docking based on a hybrid strategy. *Nucleic Acids Research*, 45(W1), W365–W373.  
<https://doi.org/10.1093/nar/gkx407>