



Studi In Silico Senyawa Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) terhadap HER2 dan EGFR sebagai Antikanker Payudara

In Silico Study of (Gynura procumbens (Lour.) Merr.) Compounds Against HER2 and EGFR as Breast Anticancer

Mohammad Firdaus Alshol^{1*}, Datin An Nisa Sukmawati¹, Novyananda Salmasfattah², Fendy Prasetyawan², Anis Akhwan Dhafin¹

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kediri, Kediri, Indonesia

² Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Kediri, Kediri, Indonesia

*Corresponding author: mohammadfirdausalshol@unik-kediri.ac.id

Abstract: Breast cancer is a malignant neoplasm with diverse biological characteristics that require specific therapies. Computational approaches, such as molecular docking, molecular dynamics simulations, and ADMET predictions, are widely used to efficiently identify anticancer drug candidates. This study aims to generate potential bioactive compounds from Sambung Nyawa leaves (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) against HER2 and EGFR target proteins as breast cancer drug candidates. Molecular docking was performed using AutoDock 4.0. The compounds with the lowest energy were then analyzed through molecular dynamics simulations using YASARA and their pharmacokinetic and toxicity properties were predicted based on ADMET parameters. The results showed that several compounds had good binding affinity to HER2 and EGFR and formed stable complexes based on RMSD and RMSF values. ADMET predictions showed a profile that supports further development as oral breast cancer drug candidates.

Keywords: Breast cancer; *Gynura procumbens* (Lour.) Merr.; molecular dynamics; molecular docking

Abstrak: Kanker payudara adalah neoplasma ganas dengan karakteristik biologis yang beragam sehingga memerlukan terapi spesifik. Pendekatan komputasi, seperti penambatan molekuler, simulasi dinamika molekuler, dan prediksi ADMET, banyak digunakan untuk mengidentifikasi kandidat obat antikanker secara efisien. Studi ini bertujuan untuk menghasilkan senyawa bioaktif potensial dari Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) terhadap protein target HER2 dan EGFR sebagai kandidat obat kanker payudara. Penambatan molekuler dilakukan menggunakan AutoDock 4.0. Senyawa dengan energi terendah kemudian dianalisis melalui simulasi dinamika molekuler menggunakan YASARA dan sifat farmakokinetik dan toksisitasnya diprediksi berdasarkan parameter ADMET. Hasil menunjukkan bahwa beberapa senyawa memiliki afinitas pengikatan yang baik terhadap HER2 dan EGFR dan membentuk kompleks yang stabil berdasarkan nilai RMSD dan RMSF. Prediksi ADMET menunjukkan profil yang mendukung pengembangan lebih lanjut sebagai kandidat obat kanker payudara oral.

Kata Kunci: Antikanker payudara; daun sambung nyawa; dinamika molekuler; penambatan molekuler

1. Pendahuluan

Kanker merupakan gangguan kesehatan yang disebabkan oleh pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkendali dan menyebar, serta akhirnya merusak jaringan tubuh manusia. *International Agency for Research on Cancer* melaporkan bahwa pada tahun 2020 terdapat 19,3 juta kasus kanker di seluruh dunia, dengan hampir 10 juta kematian yang disebabkan oleh kanker payudara, yang mencakup sekitar 11,7% dari total kasus. Menurut laporan *Global Burden of Cancer Study* (Globocan) diperkirakan 685.000 orang di dunia meninggal akibat kanker payudara. Indonesia pada tahun 2020 terdapat 396.914 kasus kanker dan sebanyak 65.858 atau sekitar 16,6% adalah kanker payudara [1].

Kanker payudara adalah kondisi di mana sel-sel di payudara tumbuh secara abnormal dan tidak terkendali, dan merupakan salah satu penyakit paling mematikan di dunia [2]. Kanker payudara ditandai dengan pertumbuhan sel-sel abnormal di jaringan payudara yang dapat bersifat invasif dan menyebar ke organ lain melalui sistem limfatik atau aliran darah [3]. Faktor risiko utama yang berkontribusi terhadap perkembangan kanker payudara meliputi faktor genetik, hormonal, lingkungan, dan gaya hidup. Gejala kanker payudara bervariasi tergantung pada stadium dan jenisnya. Gejala kanker payudara yang paling umum meliputi benjolan tanpa rasa sakit di payudara atau ketiak yang keras, perubahan bentuk atau ukuran payudara yang tidak dapat dijelaskan, retraksi puting atau

keluaran cairan abnormal dari puting, perubahan pada kulit payudara, seperti kemerahan atau tekstur seperti kulit jeruk. Pemeriksaan seperti mammografi dan biopsi dapat membantu mengidentifikasi kanker pada tahap awal [4].

Pendekatan farmakologis untuk terapi kanker payudara disesuaikan dengan sub tipe molekuler dan stadium penyakit. Pada kanker payudara dengan ekspresi berlebihan reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia (HER2), terapi target seperti trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, tucatinib, dan neratinib telah menjadi terapi standar karena menghambat jalur pensinyalan HER2, sehingga menekan proliferasi dan meningkatkan apoptosis sel kanker [5]. meskipun demikian, resistensi terhadap terapi anti-HER2 masih umum terjadi, sehingga diperlukan pengembangan senyawa baru yang aktif melawan target ini. Selain HER2, reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) juga diketahui diekspresikan secara berlebihan pada beberapa sub tipe kanker payudara, khususnya kanker payudara triple-negatif (TNBC), dan berperan dalam meningkatkan proliferasi, invasi, metastasis, dan resistensi terhadap terapi. Oleh karena itu, HER2 dan EGFR merupakan target molekuler penting dalam pengembangan kandidat obat antikanker, termasuk melalui pendekatan studi *in silico* pada senyawa bioaktif dari daun tanaman sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) [6].

Daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) adalah tanaman obat yang banyak digunakan dalam pengobatan

tradisional Asia Tenggara untuk berbagai penyakit, termasuk kanker. Tanaman ini dikenal mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti flavonoid, asam fenolik, terpenoid, sterol, dan saponin, yang memiliki aktivitas farmakologis, termasuk sifat antioksidan, antiinflamasi, antiproliferasi, dan antikanker. Ekstrak *G. procumbens* mampu menghambat proliferasi sel kanker, menginduksi apoptosis, serta menekan migrasi dan invasi sel kanker melalui modulasi berbagai jalur pensinyalan yang berperan dalam pertumbuhan dan perkembangan tumor. Pada kanker payudara, ekstrak *G. procumbens* menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7 melalui penghambatan proliferasi, induksi apoptosis, dan penghentian siklus sel. Meskipun hasil pengujian in vitro menunjukkan potensi yang menjanjikan, bukti in vivo mengenai efektivitas *G. procumbens* terhadap kanker payudara masih terbatas sehingga mekanisme aksi, farmakokinetika, dan profil keamanannya belum dipahami secara menyeluruh [6].

Pendekatan komputasional seperti docking molekuler dan simulasi dinamika molekuler memberikan peluang besar untuk mengeksplorasi potensi terapeutik senyawa asli dan penilaian afinitas pengikatan senyawa bioaktif dengan protein target melalui parameter seperti energi pengikatan (*binding energy*). Energi pengikatan yang rendah menunjukkan interaksi yang stabil dan potensi inhibitor yang tinggi. Senyawa dengan energi pengikatan lebih rendah dari -7,0 kkal/mol cenderung memiliki

afinitas pengikatan yang baik dan dapat mengganggu fungsi protein target [7]. Simulasi dinamika molekuler digunakan untuk mengevaluasi stabilitas dan fleksibilitas kompleks ligan-protein dalam kondisi biologis dinamis, dan memberikan wawasan tambahan tentang mekanisme molekuler interaksi ini (Ferrari, 2024). Analisis RMSD (Root Mean Square Deviation) digunakan untuk mengukur stabilitas struktural dan fleksibilitas residu protein. Nilai RMSD yang rendah ($<2\text{\AA}$) menunjukkan bahwa kompleks protein-ligan tetap stabil sepanjang simulasi [8].

Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa bioaktif dari daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) sebagai kandidat inhibitor HER2 dan EGFR menggunakan pendekatan penambatan molekuler yang diikuti oleh simulasi dinamika molekuler. Kebaruan studi ini terletak pada evaluasi komprehensif senyawa bioaktif *G. procumbens* terhadap dua target molekuler utama kanker payudara, yaitu HER2 dan EGFR, melalui integrasi analisis afinitas pengikatan, interaksi residu asam amino, dan stabilitas kompleks protein-ligan selama simulasi dinamika molekuler. Pendekatan ini diharapkan dapat mengidentifikasi kandidat senyawa alami yang berpotensi dikembangkan sebagai terapi pendukung kanker payudara dan menjadi dasar untuk penelitian eksperimental lebih lanjut.

2. Metodologi

2.1 Alat dan Bahan

Alat perangkat keras yang digunakan untuk penelitian ini adalah laptop ASUS dengan *processor* Intel® Core™ i3-1115G4 CPU 1.70GHz, RAM 4,00 GB DDR4 onboard, 512 GB SSD M.2 NVMe PCIe 3.0, dan *operating system* 64-bit OS. Perangkat lunak menggunakan *software* YASARA untuk simulasi dinamika molekuler dan penambatan molekuler dengan Biovia DS, Autodocktools, *Web server*, Pymol juga digunakan dalam pembuatan protein dan dinamika molekuler.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa data senyawa kimia dari Daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) diperoleh dari PubChem dan KnapSACK. Struktur protein target HER2 (ID PDB: 7PCD) dan EGFR (ID PDB: 1M17) diunduh dari RCSB PDB.

2.2 Alur Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode docking molekuler dengan pendekatan *in silico* untuk mengeksplorasi potensi senyawa kimia dari daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) sebagai agen antikanker payudara melalui mekanisme penghambatan pada protein EGFR, HER2, CDK4 dan Era. Penelitian ini dilakukan melalui tiga tahapan, yaitu pengumpulan data, analisis senyawa, dan analisis data. Tahap pengumpulan data melibatkan penggunaan *web server* serta kajian literatur dari jurnal penelitian terkait metabolomik daun dewa. Pada tahap analisis

senyawa, dilakukan evaluasi bioavailabilitas dan toksisitas senyawa, proses docking molekuler antara senyawa dan protein target, serta analisis kestabilan interaksi menggunakan simulasi dinamika molekuler. Data penelitian dianalisis secara deskriptif dengan melihat nilai *binding affinity*, serta parameter RMSD dan RMSF yang diperoleh dari simulasi dinamika molekuler.

2.2.1 Pengumpulan Data Senyawa dan Protein Target

Data mengenai senyawa bioaktif Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) diperoleh melalui basis data PubChem dan KnapSACK berdasarkan tinjauan literatur terkait kandungan metabolit tanaman. Struktur tiga dimensi protein target yang berperan dalam kanker payudara, yaitu HER2 (PDB ID: 7PCD) dan EGFR (PDB ID: 1M17), diperoleh dari basis data Protein Data Bank (RCSB PDB). Struktur protein yang diperoleh kemudian digunakan untuk tahap preparasi dan analisis penambatan molekuler.

2.2.2 Skrining Protein dan Ligan uji

Skrining protein target dimulai dengan menentukan protein atau reseptor dari penyakit yang dituju dengan *pathway* atau alur penyakit menggunakan *web server* KEGG *pathway*, dapat diakses melalui <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html> [9]. Skrining dilakukan menggunakan *web server* Uniport serta jurnal pendukung lainnya terkait protein atau reseptor yang berperan sebagai antikanker payudara [10]. Protein yang dapat digunakan kemudian dilihat pada *web server*

RCSB PDB (www.rcsb.org). Parameter yang digunakan seperti organisme Homo sapiens, metode kristalografi difraksi sinar-X, dan kualitas struktural berdasarkan plot Ramachandran, skor benturan, dan nilai faktor R.

Skrining ligan uji dilakukan dengan mengumpulkan data senyawa bioaktif dari Daun Sambung Nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) dari literatur metabolomik metabolomik lalu disalin nama senyawa kimia dari daun sambung nyawa yang terdapat dalam jurnal tersebut dan ditempel dalam data base pubchem untuk mendapatkan *canonical* SMILES lalu kode SMILES tersebut yang akan dipakai untuk skrining virtual dengan Lipinski, ADMETlab dan pkCSM untuk menentukan kesesuaiannya sebagai kandidat obat berdasarkan profil farmakokinetik dan toksisitasnya [11].

2.2.3 Preparasi Ligan uji

Persiapan struktur ligan uji dilakukan menggunakan AutoDockTools untuk menambahkan atom hidrogen dan muatan ke ligan. Pertama, file struktur ligan tiga dimensi dibuka: dengan memilih menu File > Read molecule, lalu memilih menu Edit > Hydrogens > Add. Setelah itu, pilih “All Hydrogens”, “noBondOrder” dan “yes” di kotak dialog Add Hydrogens yang akan muncul. Kemudian, pilih menu Edit > Charges > Compute Gasteiger lagi. Langkah selanjutnya adalah membuat file ligan: dalam format pdbqt, dengan memilih menu Ligand > Input > Choose, memilih file ligan yang telah disiapkan, dan kemudian memilih “Select Molecule for AutoDock4”. Selanjutnya, pilih

menu Ligand > Torsion tree > Detect root untuk mengidentifikasi akar ligan. Setelah itu, pilih menu Ligand > Torsion tree > Choose Root, lalu pilih menu Ligand > Torsion tree > Choose Torsions > Done untuk mengidentifikasi jumlah torsi. Kemudian, pilih Ligand > Torsion tree > Set Number of Torsions > Dismiss. Selanjutnya, pilih menu Ligand > Output > Save as file dengan format pdbqt.

2.2.3.1 Pengunduhan Target Protein

Struktur makromolekuler HER2 (PDB ID: 7PCD), EGFR (PDB ID: 1M17), dan Er α (PDB ID: 3ERT), CDK 4 (PDB ID: 7SJ3) diunduh dari Protein Data Bank (RCSB PDB) dalam format .pdb.

2.2.3.2 Preparasi protein target

Preparasi makromolekul dilakukan menggunakan AutoDockTools. Struktur tiga dimensi protein target diunduh dari Protein Data Bank (PDB) dalam format .pdb, kemudian dibuka melalui File > Read Molecule. Molekul air dan komponen non-asam amino yang tidak diperlukan dihapus untuk memperoleh protein yang bersih, lalu disimpan sebagai file .pdb. Jika tersedia, ligan natif dipisahkan dan disimpan sebagai file .pdb untuk digunakan sebagai pembanding pada tahap evaluasi. Selanjutnya, protein dioptimasi dengan menambahkan hidrogen polar (Edit > Hydrogens > Add > Polar Only) dan menghitung muatan Gasteiger (Edit > Charges > Compute Gasteiger). Protein kemudian ditetapkan sebagai makromolekul melalui Grid > Macromolecule > Choose dan disimpan dalam format .pdbqt. Preparasi ligan

dilakukan dengan membuka file melalui Ligand > Input > Open, dilanjutkan dengan penentuan root dan pengaturan torsion tree sesuai fleksibilitas ligan. Ligan yang telah dioptimasi kemudian disimpan dalam format *.pdbqt* dan digunakan pada proses penambatan molekuler [12].

2.2.4 Validasi Metode dan Penambatan Molekuler

Pada proses validasi ini, konformasi ligan asli terhadap reseptor dalam struktur kristalografi eksperimental akan dibandingkan dengan konformasi ligan asli yang re-dockingkan terhadap reseptornya menggunakan AutoDockTools dengan mengatur Grid box x, y, z, center x, y, z, spacing ke Default. Hasil perbandingan ini dinyatakan dengan nilai root mean square deviation (RMSD). Metode docking dikatakan valid jika nilai $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$. Jika nilai RMSD yang diperoleh lebih besar dari $2 \text{ \AA}$ maka metode yang digunakan tidak valid, sehingga nilai Grid box x, y, z, center x, y, z, spacing disesuaikan secara manual hingga hasil $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$ [13].

2.2.5 Proses Penambatan Molekuler

Proses docking molekuler dilakukan menggunakan AutoDockTools (ADT). Struktur protein dan ligan yang telah dioptimalkan secara terpisah disimpan dalam folder yang sama. Sebelum melakukan proses docking, file parameter grid terlebih dahulu disiapkan dengan langkah-langkah berikut: pilih menu Grid > Macromolecule > Open: format file protein *.pdbqt*. Kemudian pilih menu Grid > Set Map Types > Open: format file ligan (ligan asli selama

proses Validasi) *.pdbqt*. Selanjutnya, pilih menu Grid > Grid box, lalu pilih menu Center > Center on ligand (untuk validasi Default) dan atur ukuran x, y, z, center x, y, z. Nilai gridbox akan diformat di notepad untuk dijalankan di CMD *vina.exe*.

2.2.6 Simulasi Dinamika Molekuler

Senyawa penambatan molekuler dengan nilai energi bebas pengikatan terbaik dan pola interaksi residu asam amino yang sama dengan ligan asli dipilih untuk melanjutkan ke tahap simulasi dinamika molekuler. Simulasi dilakukan menggunakan perangkat lunak YASARA Dynamics untuk kompleks ligan-protein dan kompleks ligan-protein asli. Proses simulasi dilakukan pada pH 7,4, suhu 310 K, waktu simulasi 20 ns, dan menggunakan medan gaya AMBER14. Setelah simulasi selesai, analisis stabilitas kompleks dilakukan berdasarkan parameter Root Mean Square Deviation (RMSD) dan Root Mean Square Fluctuation (RMSF) untuk menentukan perubahan struktural dan fleksibilitas interaksi ligan dengan protein target [14].

2.3 Analisis Data

Analisis data dilakukan berdasarkan hasil validasi, nilai energi ikat, interaksi reseptor-ligan, dan stabilitas kompleks ligan-protein. Pada tahap validasi, konformasi ligan asli dalam struktur kristalografi dibandingkan dengan hasil redocking untuk menentukan kesesuaian metode berdasarkan nilai RMSD. Nilai energi ikatan antara reseptor dan ligan uji kemudian ditabulasi dan dibandingkan dengan nilai ligan asli. Semakin rendah nilai energi ikatan yang

diperoleh, semakin kuat interaksi yang terbentuk antara ligan dan reseptor. Interaksi antara ligan dan protein target divisualisasikan menggunakan Biovia Discovery Studio untuk mengidentifikasi residu asam amino yang berinteraksi dan jenis ikatan yang terbentuk dalam dua dimensi dan tiga dimensi. Senyawa dengan energi ikatan terbaik juga dievaluasi berdasarkan kemiripan pola interaksi dengan ligan asli. Selanjutnya, stabilitas kompleks ligan-protein dianalisis dengan membandingkan nilai RMSD dan RMSF dari simulasi dinamika molekuler untuk menentukan stabilitas dan fleksibilitas interaksi yang terbentuk.

3 Hasil dan Pembahasan

3.1 Skrining Senyawa Uji

Skrining senyawa uji dilakukan menggunakan basis data KNApSACK yang didukung oleh informasi dari berbagai literatur

ilmiah mengenai kandungan metabolit sekunder daun *Gynura procumbens* (Lour.) Merr. Berdasarkan hasil identifikasi, diperoleh 30 senyawa yang kemudian dievaluasi menggunakan parameter Lipinski rule of five untuk memprediksi kelayakan sifat kemiripan obat dan potensi bioavailabilitas oral secara in silico.

Berdasarkan hasil skining menggunakan parameter Lipinski of rule five, diperoleh 12 senyawa dari daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) yang memenuhi kriteria kemiripan obat, yaitu kaempferol, quercetin, friedelin, stigmasterol, 2-(1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl)-6-(2'',3'',4''-trihydroxybutyl), niacin, asam 5-hidroksipikolinat, metil ester asam 5-hidroksipiridin-2-karboksilat, dibutil tereftalat, asam 3-O-p-kumaroylquinat, asam 3-O-feruloilquinat, dan metil 3-O-kafeoilquinat.

Tabel 1. Hasil Parameter *Lipinski's Rule Of Five* Senyawa Uji

Senyawa	Berat Molekul (BM) ≤ 500 g/mol	Donor Hidrogen ≤ 5	Donor Akseptor ≤ 10	Log P ≤ 5	Keterangan
Kaempferol	286.24	4	6	1.70	Accepted
Quercetin	302.238	5	7	1.988	Accepted
Friedelin	426.729	0	1	4.457	Accepted
Stigmasterol	412.702	1	1	3.800	Accepted
2 - (1 ' , 2 ' , 3 ' , 4 ' - Tetrahidroksibutil)- 6 - (2 '' , 3 '' , 4 '' - trihidroksibutil)	0.0	0	0	0.0	
Niacin	123.111	1	2	0.7798	Accepted
5-Hydroxypicolinic acid	139.11	2	3	0.4854	Accepted
5- Hydroxypyridine-2-carboxylic acid - methyl ester	153.137	1	4	0.5738	Accepted
Isoquercetin	464.379	8	12	-0.5389	Rejected

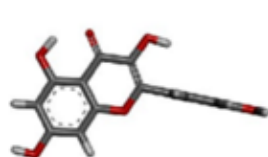
Kaempferol-3-O-rutinoside	594.522	99	15	-1.3927	Rejected
Bioribin	594.522	9	15	-1.3927	Rejected
Epifriedelinol	428.745	1	1	8.2488	Rejected
Acetyl epifriedelinol	470.782	0	2	8.8196	Rejected
Daucosterol	576.859	4	6	5.849	Rejected
Uridine	244.203	4	7	-2.8519	Rejected
Adenosin	267.245	4	9	-1.98	Rejected
Dibutyl terephthalate	278.348	0	4	3.6004	Accepted
n-eicosane	282.556	0	0	8.048	Rejected
Tetracosanol	354.663	1	1	8.5808	Rejected
palmitic acid	256.43	1	1	5.5523	Rejected
3-O-caffeoylquinic acid	325.678	6	11	5.890	Rejected
3-O-p-coumaroylquinic acid	338.312	5	7	-0.3515	Accepted
3-O-feruloylquinic acid	368.338	5	8	-0.3429	Accepted
methyl 3-O-caffeoylquinic acid	368.338	5	9	-0.5575	Accepted
methyl 3,4-dicaffeoylquinic acid	544.509	5	12	1.421	Rejected
Sucrose	342.297	8	11	-5.3956	Rejected
1-kestose	504.438	11	16	-7.5698	Rejected
Nystose	666.579	14	21	-9.744	Rejected

Senyawa-senyawa ini memenuhi parameter berat molekul ≤ 500 Da, donor ikatan hidrogen ≤ 5 , akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 , dan nilai LogP ≤ 5 sehingga diprediksi memiliki sifat mirip obat yang baik dan berpotensi memiliki bioavailabilitas oral yang memadai. Sementara itu, senyawa yang tidak memenuhi kriteria Lipinski tidak dipilih sebagai kandidat utama pada tahap penambatan molekuler karena diprediksi memiliki permeabilitas membran dan penyerapan oral yang lebih rendah. Oleh karena

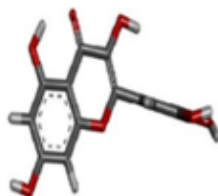
itu, hanya senyawa yang memenuhi kriteria Lipinski yang digunakan pada tahap penambatan molekuler terhadap protein target HER2 dan EGFR

3.2 Pengunduhan dan preparasi senyawa uji

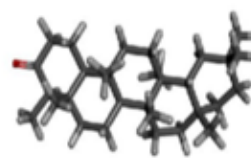
Senyawa uji diunduh menggunakan server web PubChem dan struktur 3D-nya kemudian diunduh untuk optimasi energi menggunakan AutodockTools, sehingga senyawa uji siap untuk docking (Dallakyan et al., 2015). Hasil unduhan dapat dilihat pada Gambar 1.



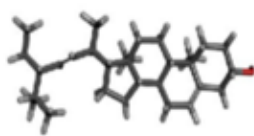
Kaempferol



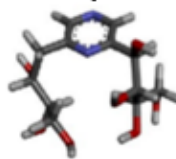
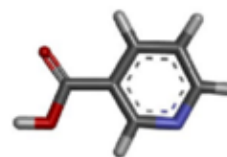
Quercetin



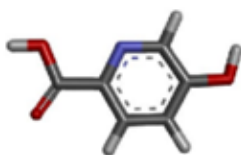
Friedelin



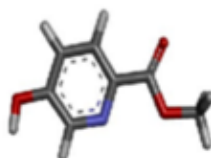
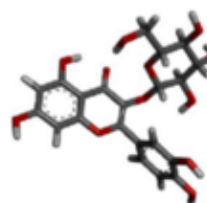
Stigmasterol

2-(1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl)-
6-(2'',3'',4''-trihydroxybutyl)

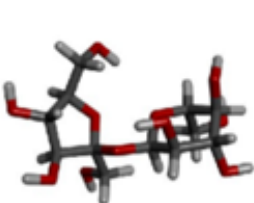
Niacin



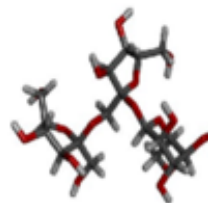
5-hydroxypicolinic acid

5-hydroxypyridine-2-carboxylic
acid methyl ester

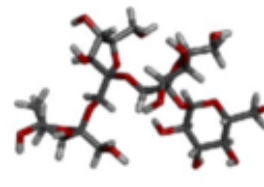
Isoquercetin



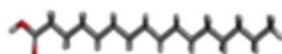
Sucrose



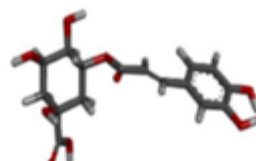
1-kestose



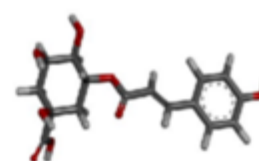
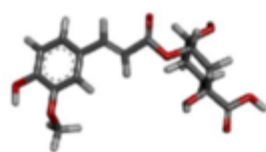
Nystose



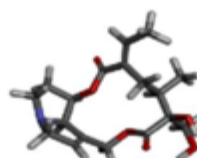
palmitic acid



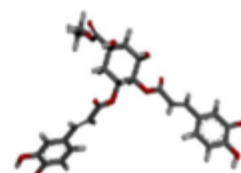
3-O-caffeoylquinic acid

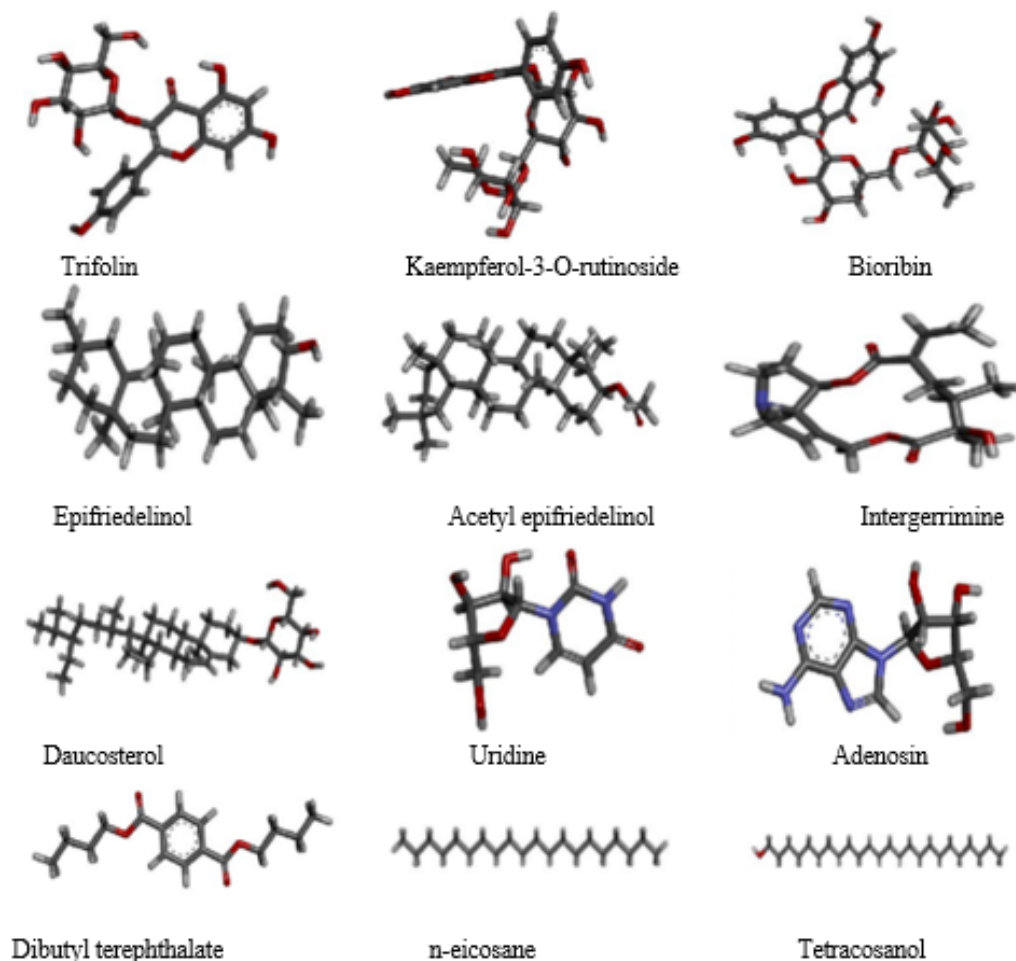
3-O-p-coumaroylquinic
acid

3-O-feruloylquinic acid



Usaramine

methyl 3,4-
dicaffeoylquininate



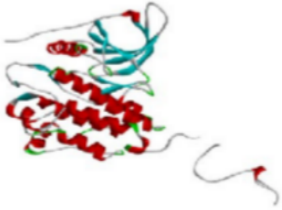
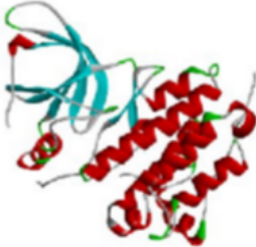
Gambar 1. Senyawa Kandungan Daun Sambung Nyawa 3D

3.3 Pengunduhan dan Preparasi Protein Target

Protein target yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari basis data Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org>). Berdasarkan hasil pencarian, protein Reseptor Faktor Pertumbuhan Epidermal (EGFR) dengan kode PDB 1M17 dan Reseptor Faktor

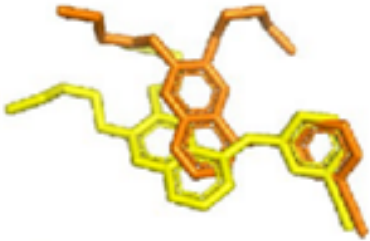
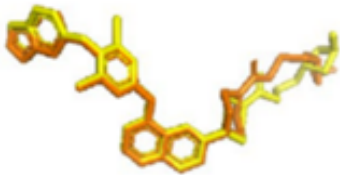
Pertumbuhan Epidermal Manusia 2 (HER2) dengan kode PDB 7PCD dipilih, yang memiliki struktur kristal tiga dimensi dari metode difraksi sinar-X, resolusi yang baik, dan ligan ko-kristal sebagai referensi dalam proses validasi penambatan molekuler. Hasil pengunduhan protein target disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Pengunduhan dan Preparasi Protein Target

Protein Target	PDB	Struktur 3D
EGFR	1M17	
HER2	7PCD	

3.4 Validasi Metode Penambatan Molekuler

Tabel 3. Hasil Validasi Protein Target Antikanker Payudara

Protein Target	Kode PDB	RMSD	Overlay
EGFR	1M17	1.424 Å	
HER2	7PCD	1.742 Å	

Berdasarkan hasil validasi metode penambatan molekuler pada Tabel 3, protein target HER2 dan EGFR menghasilkan nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) kurang dari 2 Å, sehingga metode *molecular docking* yang digunakan dinyatakan valid. Nilai RMSD yang diperoleh menunjukkan bahwa proses *redocking* mampu menghasilkan konformasi ligan yang mendekati posisi ligan pada struktur kristalografi. Hasil tersebut mengindikasikan

bahwa parameter *docking* yang digunakan memiliki tingkat akurasi yang baik sehingga layak diterapkan pada proses penambatan senyawa aktif daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) terhadap protein target HER2 dan EGFR.

3.5 Analisis Hasil Penambatan Molekuler terhadap EGFR

EGFR berkorelasi baik dengan kaempferol, EGFR dengan kode PDB 1M17

memiliki natif ligan atau dapat disebut dengan kontrol positif yaitu [6,7-bis(2-methoxy-ethoxy)quinazoline-4-yl]-(3-

ethynylphenyl)amine, hasil *energy binding* protein target dari EGFR dan senyawa daun sambung nyawa dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Energy Binding EGFR Senyawa

Protein Target	Senyawa	Energi Binding
1M17	[6,7-bis(2-methoxy-ethoxy)quinazoline-4-yl]-(3-ethynylphenyl)amine	-7,2
	Kaempferol	-8,9
	Quercetin	-8,3
	Friedelin	-3,3
	Stigmasterol	-3,2
	2-(1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl)-6-(2'',3'',4''-trihydroxybutyl)	-6,1
	Niacin	-5,3
	5-hydroxypicolinic acid	-5,9
	5-hydroxypyridine-2-carboxylic acid methyl ester	-5,6
	Isoquercetin	-3,1
	Trifolin	-3,0
	Kaempferol-3-O-rutinoside	-3,6
	Bioribin	-3,7
	Epifriedelinol	-3,6
	Acetyl epifriedelinol	-3,6
	intergerrimine	-7,5
	Daucosterol	-3,3
	Uridine	-2,7
	Adenosin	-2,7
	Dibutyl terephthalate	-2,5
	n-eicosane	-1,5
	tetracosanol	-1,8
	palmitic acid	-1,3
	3-O-caffeoylquinic acid	-3,2
	3-O-p-coumaroylquinic acid	-3,2
	3-O-feruloylquinic acid	-3,0
	Usaramine	-7,2
	methyl 3,4- dicaffeoylquininate	-2,7
	Sucrose	-2,3
	1-kestose	-2,4
	Nystose	-2,6

Kaempferol menunjukkan energi ikatan (binding affinity) sebesar -8,9 kkal/mol, lebih rendah daripada ligan kontrol positif [6,7-bis(2-metoksi-etoksi)kuinazolin-4-il]-(3-etinilfenil)amina sebesar -7,2 kkal/mol. Energi pengikatan yang lebih rendah menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih kuat dan

kompleks ligan-protein yang lebih stabil. Dengan demikian, kaempferol berpotensi sebagai kandidat penghambat EGFR. Selain nilai energi pengikatan, analisis juga dilakukan pada residu asam amino yang terlibat dalam interaksi ligan-protein. Hasil analisis residu asam amino disajikan pada Tabel 5.

Tabel 5. Persentase Asam Amino

Senyawa	Hydrogen	Jumlah	Non-hydrogen	jumlah	Total
[6,7-bis(2-methoxy-ethoxy)quinazoline-4-yl]-(3-ethynylphenyl)amine	MET 769A	1	LEU 820A, GLN 767A, ALA 719A, LEU 764A, LYS 721A, LEU 694A	6	7
Kaempferol	THR 830A, ALA 719A,	2	ASP 831A, LEU 820A, VAL 702A, LYS 721A, THR 766A	5	7
Quercetin	THR 766A, MET 769A, GLU 738A, THR 830A	4	LYS 721A, ALA 719A, LEU 820A, VAL 702A, LEU 694A	5	9
Friedelin	-	0	ARG 724A, ALA 726A	2	2
Stigmasterol	-	1	ALA 726A, ARG 724A	2	3
2-(1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl)-6-(2'',3'',4''-trihydroxybutyl) Niacin	THR 766A, ASP 831A, THR 830A, LYS 721A, THR 766A	4	VAL 702A, LEU 820A,	2	6
	THR 830A, LYS 721A, ASP 831A, THR 830A, LYS 721A, THR 766A	4	MET 742A, VAL 702A, ALA 719A	3	7
5-hydroxypicolinic acid	THR 830A, ALA 719A, THR 766A, LYS 721A	4	LEU 764A,	1	5

5-hydroxypyridine-2-carboxylic acid methyl ester	THR 830A, ALA 719A, THR 766A, LYS 721A	4	VAL 702A, LEU 764A,	2	6
Isoquercetin	THR 727A, ARG 724A	2	ALA 726A	1	3
Trifolin		0	ARG 724A,		0
Kaempferol-3-O-rutinoside	THR 727A	0	GLU 725A, ALA 726A, ALA 726A, GLU 725A, ARG 724A	3	3
Bioribin	ARG 724A	1	THR 727A, ALA 726A, GLU 725A,	3	4
Epifriedelinol	ARG 724A	0	ALA 726A	1	1
Acetyl epifriedelinol		2	ARG 724A, ALA 726A	2	2
Intergerrimine	THR 830A,		LYS 721A, LEU 820A, VAL 702A, ALA 719A, MET 769A, LEU 694A		1
Daucosterol	ARG 724A		ALA 726A,	1	2
Uridine	ARG 724A		ALA 726A	1	2
Adenosin	ARG 724A		ALA 726A	1	2
Dibutyl terephthalate	-		ALA 726A, ARG 724A	2	2
n-eicosane	-		ALA 726A, ARG 724A	2	2
Tetracosanol	-		ALA 726A, ARG 724A	2	2
palmitic acid	ARG 724A		ALA 726A	1	2
3-O-caffeoylquinic acid	-		ALA 726A, GLU 725A, ARG 724A	3	3
3-O-p-coumaroylquinic acid	-		ALA 726A, GLU 725A, ARG 724A	3	3
3-O-feruloylquinic acid	THR 727A		ALA 726A,	2	3
Usaramine	ASP 831A, THR 830A		ARG 724A, VAL 702A, LEU 820A, ALA 719A,	6	8

methyl 3,4-
dicafeoylquinic
Sucrose
1-kestose
Nystose

ARG 724A
ARG 724A
-
ALA 726A, GLU
725A

MET 769A,
LEU 694A,
LYS 721A,

ALA 726A, 1 2
- - 1
- - -
- - -

Asam amino yang terlibat dalam kompleks EGFR–kaempferol memiliki kemiripan sebesar 42,86% dengan kompleks EGFR–ligan asli, menunjukkan bahwa kaempferol mampu berinteraksi dengan beberapa residu penting di situs aktif protein. Ikatan hidrogen terbentuk dengan residu THR 830A, ALA 719A, dan THR 766A, sedangkan residu LEU 820A dan LYS 721A membentuk interaksi π -alkil yang berperan dalam menjaga stabilitas kompleks. Selain itu, residu ASP 831A bertindak sebagai penerima ikatan hidrogen. Kesamaan residu-residu penting, yaitu THR 830A, ASP 831A, LEU 820A, VAL 702A, LYS 721A, ALA 719A, THR 766A, MET 769A, GLN 767A, LEU 764A, dan

LEU 694A, menunjukkan bahwa kaempferol berpotensi untuk berikatan dengan situs aktif EGFR dengan pola interaksi yang mirip dengan ligan natif.

3.6 Analisis Hasil Penambatan Molekuler terhadap HER2

HER 2 berkorelasi baik dengan quercetin dengan kode PDB 7PCD memiliki natif ligan atau dapat disebut dengan kontrol positif yaitu 1-[4-[4-[[3,5-bis(chloranyl)-4-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-yloxy)phenyl]amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin-6-yl]piperazin-1-yl]-4-(3-fluoranylazetidin-1-yl)butan-1-one.

Hasil energy binding protein target dari HER2 dengan senyawa daun sambung nyawa dapat dilihat pada Tabel 6.

Tabel 6. Hasil Energy Binding Protein Target dari HER2 dengan Senyawa Daun Sambung Nyawa

Protein Target	Senyawa	Energi Binding
7PCD	1-[4-[4-[[3,5-bis(chloranyl)-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yloxy)phenyl]amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin-6-yl]piperazin-1-yl]-4-(3-fluoranylazetidin-1-yl)butan-1-one	-10,6
	Kaempferol	-8,1
	Quercetin	-9,6
	Friedelin	-7,5
	Stigmasterol	-8,7
	2-(1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl)-6-(2'',3'',4''-trihydroxybutyl)	-6,0

Niacin	-4,8
5-hydroxypicolinic acid	-5,0
5-hydroxypyridine-2-carboxylic acid methyl ester	-4,9
Isoquercetin	-8,9
Trifolin	-8,2
Kaempferol-3-O-rutinoside	-7,9
Bioribin	-7,6
Epifriedelinol	-7,2
Acetyl epifriedelinol	-7,4
intergerrimine	-7,0
Daucosterol	-9,5
Uridine	-6,6
Adenosin	-6,9
Dibutyl terephthalate	-6,3
n-eicosane	-5,8
tetracosanol	-6,0
palmitic acid	-5,4
3-O-caffeoylquinic acid	-8,1
3-O-p-coumaroylquinic acid	-7,7
3-O-feruloylquinic acid	-8,0
Usaramine	-7,5
methyl 3,4- dicaffeoylquinic acid	-6,7
Sucrose	-5,9
1-kestose	-6,3
Nystose	-7,0

Quercetin menunjukkan nilai energi ikatan (binding energy) sebesar -9,6 kkal/mol, yang mendekati ligan kontrol positif 1-[4-[4-[3,5-bis(kloranil)-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-iloksi)fenil]amino]pirimido[5,4-d]pirimidin-6-il]piperazin-1-il]-4-(3-fluoranilazetidin-1-il)butan-1-on sebesar -10,6 kkal/mol. Nilai energi pengikatan yang rendah

menunjukkan afinitas pengikatan yang kuat dan kompleks ligan-protein yang lebih stabil [15]. Dengan demikian, quercetin berpotensi sebagai kandidat inhibitor HER2. Selain nilai energi pengikatan, analisis juga dilakukan pada residu asam amino yang berperan dalam interaksi ligan-protein. Hasil analisis residu asam amino disajikan dalam Tabel 7.

Tabel 7 Hasil Analisis Residu Asam Amino

Senyawa	Hydrogen	Jumlah	Non Hydrogen	Jumlah	%AM
1-[4-[4-[[3,5-bis(chloranyl)-4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yloxy)phenyl]amino]pyrimido[5,4-d]pyrimidin-6-yl]piperazin-1-yl]-4-(3-fluoranylazetidin-1-yl)butan-1-one	SER 783A MET 801A	2	LEU 785A, LYS 753A, VAL 734A, CYS 805A, LEU 726A, LEU 852A, ALA 751A, GLN 799A, PHE 864A, ALA 771A, LEU 796A,	12	-
Kaempferol	PHE 864A	1	ILE 767A, ALA 771A, LYS 753A, LEU 726A,	3	237%
Quercetin	MET 801A, THR 862A, SER 783A, ASP 863A	4	LYS 753A, THR 798A, ALA 751A, VAL 734A, LEU 852A, VAL 734A, LEU 726A,	6	53%
Friedelin			LEU 796A, PHE 864A, ALA 751A, VAL 734A, LEU 726A, MET 801A, LEU 800A, LEU 852A, LYS 753A,	2	100%
Stigmasterol	ALA 771A, ILE 767A	2	LEU 796A, PHE 864A, ALA 751A, VAL 734A, LEU 726A, MET 801A, LEU 800A, LEU 852A, LYS 753A,	9	64%
2-(1',2',3',4'-tetrahydroxybutyl)-6-(2'',3'',4''-trihydroxybutyl)	LYS 753A, THR 862A, SER 783A	3	ALA 771A, LEU 796A,	3	30%
Niacin	SER 783A	1	ALA 771A, LEU 785A, PHE 864A,	3	100%
5-hydroxypicolinic acid	ILE 767A	1	ALA 771A, LEU 785A,	2	15%
5-hydroxypyridine-2-carboxylic acid methyl ester	ILE 767A	1	ALA 771A, LEU 785A,	2	15%
Isoquercetin	ARG 849A, ASN 850A, ASP 863A,	6	LEU 852A, ALA 751A, VAL 734A,	3	35%

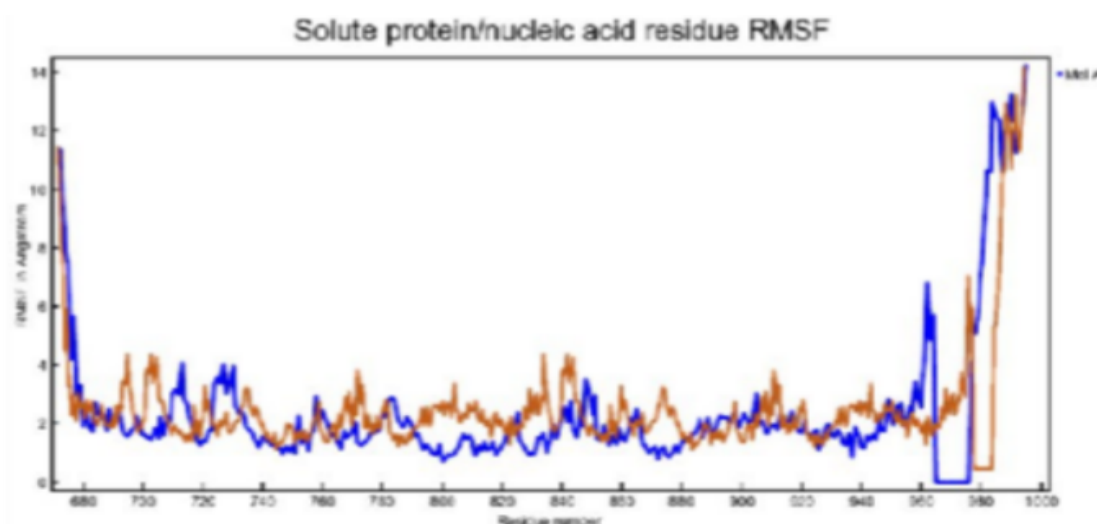
	THR 862A, MET 801A, LEU 726A				
Trifolin	ARG 4 849A, ASP 863A, THR 862A, LEU 796A,		LYS 753A, 6		23%
			THR 798A, VAL 734A,		
			LEU 852A, ALA 751A, LEU 726A		
Kaempferol-3-O-rutinoside	SER 728A, ASN 850A,		ARG 849A, ASP 845A, PHE 731A, GLY 865A, PRO 885A, GL Y 729A		-
Bioribin	SER 728A, 3 ALA 730A, PHE 864A,		ASP 863A, 5 PHE 731A,		15%
			GLY 865A, ASP 845A, PRO 885A		
Epifriedelinol	PHE 864A, 1		PRO 885, 2 PHE 731A,		7%
Acetyl epifriedelinol	ARG 1 868A,		ALA 730A, 3 LEU 852A, CYS 805A		-
intergerrimine	ARG 2 868A, ASN 850A		LEU 866A, 3		-
			PHE 731A, ASP 845A, LEU 796A,		
Daucosterol	- 0		LEU 852A, LEU 726A, ALA 751A, VAL 734A, LYS 753A		1000%
Uridine	LEU 785A 4 PHE 864A, THR 862A, SER 783A, PHE 864A, 3 THR 862A		ASP 863A, 3 LYS 753A, AL		38%
Adenosin			A 771A ALA 771A, 2 ILE 767A,		15%
Dibutyl terephthalate	LEU 852A, LEU 796A, LYS 753A, LEU 785A				23%
n-eicosane	0		LEU 852A, 10 LEU 726A, LYS 753A, ALA 751A, VAL 734A,		53%

tetracosanol	PHE 864A	1	LEU 785A, ILE 767A, PHE 864A, LEU 796A, LEU 800A LEU 852A, VAL 734A, ALA 751A, LYS 753A, LEU 726A, LEU 785A, ALA 771A, LEU 796A, ILE 767A, PHE 864A, LEU 785A, VAL 734A, LYS 753A, , ALA 751A, LEU 796A, ALA 771A ASP 863A,	9	100%
palmitic acid	SER 783A, THR 862A	2	VAL 734A, , ALA 751A, LEU 796A, ALA 771A ASP 863A,	7	53%
3-O-caffeoylquinic acid	THR 862A, LYS 753A GLN 799A, MET 801A, SER 783A SER 783A, ASP 863A, LYS 753A	5	VAL 734A, , ALA 751A, LEU 852A, THR 862A, LEU 852A, VAL 734A, ALA 751A, MET 801A LEU 852A, MET 801A, ALA 751A, LEU 800, VAL 734A, PRO 885A,	4	61%
3-O-p-coumaroylquinic acid	LEU 785A, THR 862A, SER 783A	3	PHE 864A, PHE 731A, LEU 866A, ASP 845A, LEU 852A,	5	53%
3-O-feruloylquinic acid	ARG 868A, ASP 863A, ASN 850A	3	VAL 734A, ALA 751A, PHE 731A, LEU 785A, ARG 868A,	5	46%
Usaramine	MET 801A, LYS 753A, THR 862A, PHE 864A,	4	ARG 849A,	5	7%
methyl 3,4- dicaffeoylquinic acid	ARG 849A,	4	-	2	-
Sucrose					

<i>1-kestose</i>	ASP 845A, ASN 850A, ASP 863A, LEU 866A,	4	LEU 866A ASN 850A, GLY 729A, ARG 849A,	4	7%
	ARG 868A, ASP 845A, LYS 753A,		ASP 863A		
	ARG	6	LYS 753A,	2	7%
	868A, LEU 866A, ASP 863A, SER 728A, ARG 849A, ASN 850A		GLY 865A,		

Keberadaan residu asam amino spesifik menunjukkan kemiripan residu asam amino menunjukkan interaksi spesifik antara senyawa sebesar 53,84% dengan ligan asli, yang dan protein target, yang berperan dalam menjaga mengindikasikan bahwa quercetin mampu stabilitas dan orientasi ligan pada situs berinteraksi dengan beberapa residu penting di pengikatan. Kompleks 7PCD–quercetin situs aktif HER2.

3.7 Analisis Dinamika Molekuler EGFR-kaempferol (1M17)

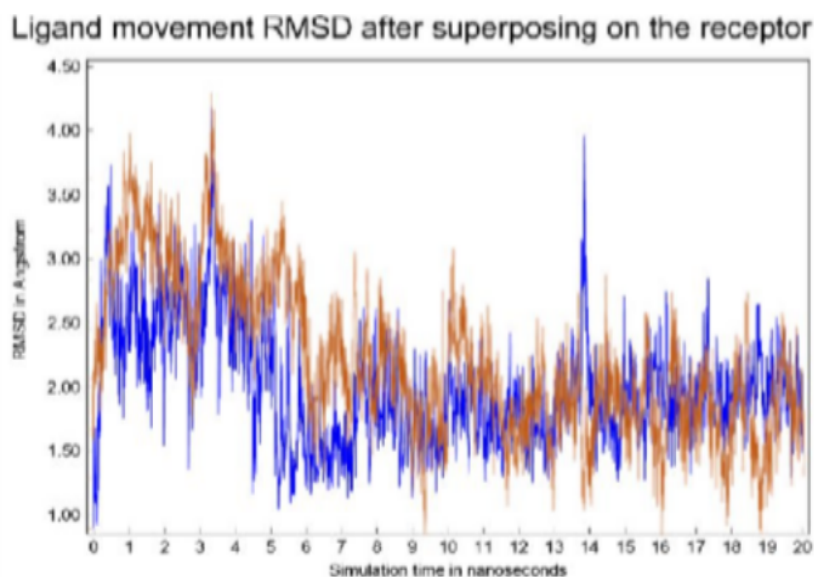


Gambar 2. RMSF EGFR-Kaempferol (1M17)

Nilai RMSF untuk kontrol positif adalah 1,89 Å, sedangkan kompleks EGFR-kaempferol (1M17) adalah 2,17 Å. Perbedaan nilai yang kecil menunjukkan bahwa kedua sistem memiliki tingkat stabilitas yang relatif sama selama simulasi. RMSF menggambarkan fleksibilitas residu asam amino, di mana nilai yang lebih rendah menunjukkan residu yang lebih stabil dan mendukung interaksi ligan-protein yang kuat. Dalam kompleks EGFR-kaempferol, residu yang paling stabil adalah GLY 800A dengan RMSF 0,69 Å, sedangkan

fluktuasi tertinggi ditemukan pada PRO 995A sebesar 14,26 Å. Pada kontrol positif, residu yang paling stabil adalah ARG 17A dan TYR 155A dengan nilai 0,5 Å, sedangkan fluktuasi tertinggi terjadi pada ARG 17A sebesar 3,2 Å. Residu yang terlibat dalam interaksi pengikatan, yaitu VAL 40A, VAL 41A, dan LYS 63A, tetap stabil sepanjang simulasi dengan nilai RMSF masing-masing sebesar 0,8 Å, 0,8 Å, dan 0,7 Å. Hal ini menunjukkan bahwa interaksi kaempferol dengan EGFR stabil pada residu pengikatan kunci.

3.8 Analisis Dinamika Molekuler HER2–quercetin (7PCD)



Gambar 3. RMSD HER2–quercetin (7PCD)

Berdasarkan hasil RMSD, senyawa kuersetin menunjukkan stabilitas kompleks yang lebih baik. Namun, berdasarkan analisis RMSF, pola fluktuasi kuersetin dan ligan asli tampak tumpang tindih, dengan nilai pergeseran rata-rata yang hampir identik, menunjukkan bahwa keduanya menunjukkan tingkat fleksibilitas dan

stabilitas yang relatif serupa. Analisis RMSF pada residu spesifik menunjukkan bahwa ligan asli menunjukkan fluktuasi tertinggi pada ASN 15, dengan nilai 2,4 Å, sedangkan residu yang paling stabil berada pada GLY 150, dengan nilai 0,5 Å. Dalam kompleks kuersetin, fluktuasi tertinggi ditemukan pada GLY 150, dengan nilai

2,6 Å. Hasil ini menunjukkan bahwa kuersetin mampu mempertahankan stabilitas interaksi yang sebanding dengan ligan asli selama simulasi dinamika molekuler.

Residu-residu yang memainkan peran penting dalam interaksi kuersetin berdasarkan hasil penambatan molekuler, yaitu ALA 161A, ASN 218A, dan TYR 219A, masih terdeteksi selama simulasi dengan nilai RMSF masing-masing sebesar 0,7 Å, 1,1 Å, dan 1,1 Å. Nilai RMSF yang relatif rendah menunjukkan bahwa residu-residu ini memiliki stabilitas yang baik dan mendukung pembentukan interaksi yang stabil antara kuersetin dan protein target. Hal ini menunjukkan bahwa kuersetin memiliki potensi untuk mempertahankan pengikatan ke situs aktif protein dengan stabilitas yang mendekati stabilitas ligan natif.

3.9 Prediksi Fase Farmakokinetika (ADMET)

Prediksi ADMET dilakukan menggunakan ADMETlab 3.0 dan pkCSM untuk mengevaluasi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas senyawa aktif. Analisis ini penting dalam proses penemuan obat karena dapat memberikan gambaran umum tentang kemampuan senyawa untuk mencapai target, stabilitas metabolik, dan keamanan senyawa [16]. Berdasarkan hasil prediksi, sebagian besar senyawa menunjukkan kemampuan penyerapan yang baik melalui parameter HIA, permeabilitas Caco-2, Pgp, dan F30%, termasuk kaempferol, quercetin, friedelin, dan stigmasterol yang

memiliki potensi bioavailabilitas oral. Dalam hal parameter distribusi, sebagian besar senyawa mampu terdistribusi dengan baik berdasarkan PPB, BBB, VDss, Fu, dan CNS, meskipun beberapa senyawa seperti epifriedelinol, asetil epifriedelinol, tetracosanol, asam palmitat, dan n-eicosane menunjukkan distribusi yang terbatas. Hasil prediksi metabolisme menunjukkan bahwa senyawa-senyawa utama seperti kaempferol, quercetin, friedelin, dan stigmasterol tidak menghambat enzim sitokrom P450 (CYP) utama, sehingga memiliki risiko interaksi obat yang lebih rendah. Dari segi ekskresi, senyawa kaempferol, quercetin, friedelin, dan stigmasterol memiliki nilai klirens yang relatif tinggi, menunjukkan proses eliminasi yang lebih cepat. Sementara itu, hasil prediksi toksisitas menunjukkan adanya beberapa senyawa yang berpotensi mengalami efek seperti DILI (Drug-Induced Liver Injury), penghambat hERG, karsinogenisitas, hepatotoksitas, hematotoksitas, dan genotoksitas. Namun, senyawa-senyawa utama seperti kaempferol dan quercetin menunjukkan profil farmakokinetik yang lebih baik dengan penyerapan yang baik, metabolisme yang relatif aman, dan potensi toksisitas yang lebih rendah. Secara keseluruhan, hasil prediksi ADMET mendukung bahwa kaempferol dan quercetin memiliki karakteristik yang sesuai sebagai kandidat senyawa bioaktif.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil studi *in silico*, senyawa kaempferol dan quercetin dari daun sambung nyawa (*Gynura procumbens* (Lour.) Merr.) menunjukkan potensi sebagai kandidat antikanker payudara melalui penghambatan protein EGFR dan HER2. Kaempferol memiliki afinitas pengikatan terbaik terhadap EGFR dengan energi pengikatan sebesar $-8,9$ kkal/mol, sedangkan quercetin menunjukkan afinitas tinggi terhadap HER2 dengan energi pengikatan sebesar $-9,6$ kkal/mol. Hasil simulasi dinamika molekuler menunjukkan bahwa kedua kompleks tersebut memiliki stabilitas yang baik berdasarkan parameter RMSD dan RMSF. Selain itu, prediksi ADMET menunjukkan bahwa kaempferol dan quercetin memiliki profil farmakokinetik yang menguntungkan dan potensi toksisitas yang relatif rendah. Temuan ini menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat antikanker payudara, meskipun masih diperlukan validasi melalui penelitian *in vitro* dan *in vivo*.

Daftar Pustaka

- [1] H. Sung *et al.*, "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries," *CA Cancer J. Clin.*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] S. F. Azzahra, E. Harnelly, M. Subianto, W. A. Kusuma, and W. Sari, "Identification and Analysis of Potential Breast Anticancer Agents in Pogostemon Cablin through Network Pharmacology," *Jurnal Penelitian Pendidikan IPA*, vol. 10, no. SpecialIssue, pp. 107–119, Aug. 2024, doi: 10.29303/jppipa.v10ispecialissue.7049.
- [3] R. L. Siegel, K. D. Miller, H. E. Fuchs, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2022," *CA Cancer J. Clin.*, vol. 72, no. 1, pp. 7–33, Jan. 2022, doi: 10.3322/caac.21708.
- [4] C. E. DeSantis *et al.*, "Breast cancer statistics, 2019," *CA Cancer J. Clin.*, vol. 69, no. 6, pp. 438–451, Nov. 2019, doi: 10.3322/caac.21583.
- [5] R. K. Murthy *et al.*, "Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer," *New England Journal of Medicine*, vol. 382, no. 7, pp. 597–609, Feb. 2020, doi: 10.1056/nejmoa1914609.
- [6] H. L. Tan, K. G. Chan, P. Pusparajah, L. H. Lee, and B. H. Goh, "Gynura procumbens: An overview of the biological activities," Mar. 15, 2016, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fphar.2016.00052.
- [7] L. Pinzi and G. Rastelli, "Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery," Sep. 01, 2019, *MDPI AG*. doi: 10.3390/ijms20184331.
- [8] V. Salmaso and S. Moro, "Bridging molecular docking to molecular dynamics in exploring ligand-protein recognition process: An overview," Aug. 22, 2018, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fphar.2018.00923.
- [9] M. Kanehisa, M. Furumichi, M. Tanabe, Y. Sato, and K. Morishima, "KEGG: New perspectives on genomes, pathways, diseases and

- drugs,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 45, no. D1, pp. D353–D361, Jan. 2017, doi: 10.1093/nar/gkw1092.
- [10] A. Bateman *et al.*, “UniProt: The universal protein knowledgebase,” *Nucleic Acids Res.*, vol. 45, no. D1, pp. D158–D169, Jan. 2017, doi: 10.1093/nar/gkw1099.
- [11] R. S. Finn *et al.*, “Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer,” *New England Journal of Medicine*, vol. 375, no. 20, pp. 1925–1936, Nov. 2016, doi: 10.1056/nejmoa1607303.
- [12] K. Heikamp, F. Zuccotto, M. Kiczun, P. Ray, and I. H. Gilbert, “Exhaustive sampling of the fragment space associated to a molecule leading to the generation of conserved fragments,” *Chem. Biol. Drug Des.*, vol. 91, no. 3, pp. 655–667, Mar. 2018, doi: 10.1111/cbdd.13129.
- [13] Y. Zhou *et al.*, “Discovery of selective butyrylcholinesterase (BChE) inhibitors through a combination of computational studies and biological evaluations,” *Molecules*, vol. 24, no. 23, Nov. 2019, doi: 10.3390/molecules24234217.
- [14] S. A. Hollingsworth and R. O. Dror, “Molecular Dynamics Simulation for All,” Sep. 19, 2018, *Cell Press*. doi: 10.1016/j.neuron.2018.08.011.
- [15] K. D. Apriali, E. Triana, M. I. Farhani, A. Khoirunnisa, and Y. A. Nur’aini, “STUDI PENAMBATAN MOLEKUL DAN PREDIKSI ADMET SENYAWA METABOLIT SEKUNDER TANAMAN KELOR (*Moringa oleifera* L.) SEBAGAI INHIBITOR BACE1 PADA PENYAKIT ALZHEIMER,” *FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi*, vol. 12, no. 1, pp. 58–67, Jun. 2022, doi: 10.33751/jf.v12i1.4351.
- R. Sehrawat *et al.*, “In silico design of novel bioactive molecules to treat breast cancer with chlorogenic acid derivatives: a computational and SAR approach,” *Front. Pharmacol.*, vol. 14, 2023, doi: 10.3389/fphar.2023.1266833.
- [16] R. Sehrawat *et al.*, “In silico design of novel bioactive molecules to treat breast cancer with chlorogenic acid derivatives: a computational and SAR approach,” *Front. Pharmacol.*, vol. 14, 2023, doi: 10.3389/fphar.2023.1266833.