Skrining *In Silico* Potensi Dihidromikanolida dari *Mikania micrantha* Sebagai Agen Antikanker Melalui Analisis *Molecular Docking*

Faraisha Indraswari[1]*, Kaisha Raihanuun Irsa[2], Shi Izumi Muthia Kamalia[3], Sania Najmi Rusydina[4], Amelia Dini Hanmarizqi[5]

[1]*Prodi Bioteknologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Indonesia*
[2]*Prodi Bioteknologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Indonesia*
[3]*Prodi Bioteknologi, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Indonesia*
[4]*Prodi Kimia, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Indonesia*
[5]*Prodi Informatika, Fakultas Sains dan Matematika, Universitas Diponegoro, Indonesia*

ABSTRAK

Kanker merupakan masalah kesehatan global yang serius, dengan berbagai pilihan terapi saat ini masih menghadapi banyak hambatan. Kebutuhan senyawa antikanker baru menjadi krusial. Tanaman mengandung metabolit sekunder yang berpotensi sebagai kandidat obat. Senyawa dihidromikanolida dari *Mikania micrantha* diketahui memiliki aktivitas antikanker, tetapi penelitian mengenai mekanisme molekulernya masih terbatas. Perkembangan kanker melibatkan beberapa protein, seperti *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), *Cyclin-Dependent Kinase 2* (CDK2), *B-cell lymphoma 2* (BCL-2), dan *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2* (VEGFR2). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi dihidromikanolida dari *M. micrantha* sebagai kandidat antikanker melalui analisis *drug-likeness* dan *molecular docking* terhadap protein EGFR, CDK2, BCL-2, dan VEGFR2. Penelitian menggunakan *website* SwissADME untuk mengevaluasi sifat *drug-likeness*, serta *software* PyRx untuk melaksanakan *docking*. Hasil analisis SwissADME menunjukkan bahwa dihidromikanolida memenuhi syarat senyawa obat yang baik. Hasil *molecular docking* menunjukkan nilai *binding affinity* dari dihidromikanolida sebesar -7,4 kcal/mol terhadap EGFR; -8,9 kcal/mol terhadap CDK2; -7,5 kcal/mol terhadap BCL-2; dan -7,2 kcal/mol terhadap VEGFR2. Hasil penelitian ini selanjutnya dapat menjadi dasar untuk studi *in vitro* maupun *in vivo*.

ABSTRACT

Cancer is a serious global health issue, with current treatment options still face many challenges. The need for new anticancer compounds is crucial. Plants contain secondary metabolites that have potential as drug candidates. Dihydromikanolide from *Mikania micrantha* is known to possess anticancer activity, but research on its molecular mechanisms remains limited. Cancer progression involves several proteins, including Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), Cyclin-Dependent Kinase 2 (CDK2), B-cell lymphoma 2 (BCL-2), and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2). This study aims to evaluate the potential of dihydromikanolide from *M. micrantha* as an anticancer candidate through analysis of drug-likeness properties and molecular docking with EGFR, CDK2, BCL-2, and VEGFR2. The study uses the SwissADME website to evaluate drug-likeness properties, as well as PyRx software to perform docking. The SwissADME analysis showed that dihydromikanolide is a good drug candidate. The docking results showed binding affinities for dihydromikanolide of -7.4 kcal/mol against EGFR; -8.9 kcal/mol against CDK2; -7.5 kcal/mol against BCL-2; and -7.2 kcal/mol against VEGFR2. The results of this study serve as a basis for further in vitro and in vivo studies.

KONTAK
faraisha2712@gmail.com

KATA KUNCI
Antikanker,
Dihidromikanolida,
Molecular docking

PENDAHULUAN

Kanker merupakan masalah kesehatan yang bersifat global, dengan angka kejadian dan kematian yang terus meningkat setiap tahun. Lebih dari 20 juta kasus kanker baru didiagnosis setiap tahun di seluruh dunia, dengan angka kematian mencapai 10 juta nyawa (Balch *et al*., 2026) Berbagai pilihan terapi yang ada kini, seperti kemoterapi, radioterapi, dan terapi yang ditargetkan, masih menghadapi banyak hambatan yang signifikan, termasuk efek samping yang berat terhadap sel-sel normal, kemunculan resistensi terhadap obat, serta biaya pengobatan yang mahal, sehingga sukar dijangkau oleh banyak pasien (Gyanani *et al*., 2021). Keterbatasan ini menunjukkan kebutuhan untuk menemukan dan merancang kandidat senyawa antikanker baru yang lebih efektif, selektif, dan aman untuk digunakan di waktu mendatang.

Tanaman merupakan sumber metabolit sekunder yang berpotensi sebagai kandidat agen antikanker karena mengandung berbagai senyawa bioaktif (Atanasov *et al*., 2021). Salah satu tanaman yang berpotensi dimanfaatkan adalah *Mikania micrantha*, yaitu gulma invasif yang tumbuh sangat cepat, bersifat alelopati, dan mendominasi vegetasi sehingga menurunkan keanekaragaman hayati serta produktivitas pertanian (Bora *et al*., 2021). Meskipun demikian, *Mikania micrantha* mengandung berbagai metabolit sekunder, seperti flavonoid, terpenoid, dan seskuiterpena lakton. Salah satu senyawa utamanya adalah dihidromikanolida, seskuiterpena lakton yang memiliki gugus aktif α-methylene-γ-lactone sehingga berpotensi berinteraksi dengan biomolekul dan protein target yang berperan dalam aktivitas antikanker, antiinflamasi, dan antivirus (Ali Khan *et al*., 2023; Dhyani *et al*., 2022). Namun, penelitian mengenai dihidromikanolida masih didominasi oleh identifikasi aktivitas biologinya, sedangkan kajian mengenai target protein dan mekanisme molekuler yang mendasari aktivitas antikankernya masih terbatas (Ali Khan *et al*., 2023).

Pembentukan tumor (tumorigenesis) dan perkembangan kanker adalah proses ketika sel normal bertransformasi menjadi sel tumor dan mulai membelah tanpa kendali kemudian menjadi penyakit kanker yang selnya bersifat aktif, invasif, dan menyebar ke seluruh tubuh. Proses ini melibatkan beberapa mekanisme biologis, yakni proliferasi, siklus sel, apoptosis, dan angiogenesis (Cao, 2017). Masing-masing mekanisme tersebut diatur oleh berbagai protein yang berperan penting dalam mendukung pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. Protein *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) berperan dalam memicu proliferasi sel yang tidak terkendali dengan melakukan mutasi atau amplifikasi genetik yang secara permanen mengirimkan sinyal pertumbuhan ke dalam inti sel kanker (Weng *et al.,* 2018). Protein *Cyclin-Dependent Kinase 2* (CDK2) berperan dalam mekanisme siklus sel, yakni untuk berikatan dengan Cyclin E dan lolos dari R-point agar dapat bertransisi dari fase G1 ke S. CDK2 juga berperan dalam replikasi DNA, yakni dengan berikatan bersama Cyclin A (Zhong *et al.,* 2025). Kemudian dalam mekanisme apoptosis, protein *B-Cell Lymphoma 2* (BCL-2) berperan sebagai agen anti-apoptosis yang mencegah sel kanker mengalami kematian (Qian *et al.,* 2022). Dalam mekanisme terakhir, terdapat protein *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2* (VEGFR2) yang merupakan reseptor tirosin kinase utama yang mendorong angiogenesis tumor. Hal tersebut dicapai melalui pengikatan dengan VEGF-A, lalu protein VEGFR2 berdimerisasi dan terfosforilasi, memicu kaskade pensinyalan hilir yang merangsang kelangsungan hidup, proliferasi, dan migrasi sel endotel. Proses ini memungkinkan tumor membentuk pembuluh darah baru untuk pasokan nutrisi dan oksigen (Shah *et al.,* 2025).

Perkembangan metode dan aplikasi komputasi di bidang kefarmasian telah berkembang selama beberapa dekade terakhir, salah satunya *molecular docking*. *Molecular docking* merupakan metode *in silico* berbasis bioinformatika yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara senyawa bioaktif dan protein target berdasarkan orientasi dan afinitas pengikatannya (Dona *et al*., 2019). Metode ini banyak dimanfaatkan pada tahap awal penemuan obat karena mampu mengidentifikasi kandidat senyawa potensial secara cepat, efisien, dan ekonomis sebelum dilakukan pengujian eksperimental (Sethi *et al*., 2019). Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan pendekatan *molecular docking* dalam mengevaluasi interaksi dihidromikanolida dari *Mikania micrantha* terhadap empat protein yang berperan penting dalam perkembangan kanker, yaitu EGFR, CDK2, BCL-2, dan VEGFR2, untuk mengetahui potensi dihidromikanolida dalam menghambat berbagai jalur yang berperan dalam perkembangan kanker. Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi dihidromikanolida dari *Mikania micrantha* sebagai kandidat senyawa antikanker melalui analisis sifat *drug-likeness* dan *molecular docking* terhadap protein EGFR, CDK2, BCL-2, dan VEGFR2.

METODE

Penelitian dilakukan dengan metode *in silico* menggunakan berbagai alat dan basis data bioinformatika, seperti KNApSAcK, PubChem, SwissADME, Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank (RCSB PDB), BIOVIA Discovery Studio, PyRx, dan PyMOL. Skrining metabolit sekunder dari *Mikania micrantha* dilakukan dengan mengakses menu "Metabolite Ecology Distribution" pada situs web KNApSAcK untuk

memperoleh data awal terkait senyawa dihidromikanolida. Basis data PubChem digunakan untuk memperoleh informasi lebih lanjut terkait senyawa dihidromikanolida, termasuk notasi SMILES yang selanjutnya disalin dan ditempel pada kolom pencarian SwissADME. Analisis sifat *drug-likeness* senyawa dihidromikanolida untuk mengetahui potensi senyawa sebagai kandidat obat ditentukan berdasarkan hasil SwissADME. Langkah selanjutnya melibatkan simulasi *molecular docking*. Basis data RCSB PDB digunakan untuk memperoleh struktur 3D dari protein EGFR (1M17), CDK2 (1AQ1), BCL-2 (6QGH), dan VEGFR2 (4AGD). Struktur ligan dihidromikanolida (442200) diperoleh dari basis data PubChem. Preparasi protein dan ligan dilakukan menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio, dengan cara menghilangkan molekul air serta menambahkan hidrogen polar untuk protein, dan menambahkan hidrogen polar untuk ligan. Perangkat lunak PyRx digunakan untuk melakukan *molecular docking*. Protein yang telah dipreparasi ditambahkan melalui menu Load Molecule, sedangkan ligan melalui OpenBabel. Simulasi molecular docking dijalankan dengan program AutoDock Vina. Proses re-docking dengan ligand *native* dilakukan sebelum *molecular docking* dengan ligan dihidromikanolida, yang bertujuan untuk menguji validitas prosedur *molecular docking*. Parameter yang diperhatikan meliputi Root Mean Square Deviation (RMSD) dan *binding affinity*. Hasil *molecular docking* digabungkan menggunakan perangkat lunak PyMOL dan interaksi ligan-reseptor divisualisasikan menggunakan BIOVIA Discovery Studio.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis *Drug-Likeness*

Analisis *drug-likeness* dilakukan dengan menggunakan *website* SwissADME untuk mengevaluasi kelayakan dihidromikanolida sebagai kandidat obat oral, berdasarkan sifat fisika-kimia dan aturan *Lipinski's Rule of Five*. Parameter yang dianalisis mencakup berat molekul, jumlah donor ikatan hidrogen atau *hydrogen bond donor* (HBD), jumlah akseptor ikatan hidrogen atau *hydrogen bond acceptor* (HBA), serta nilai lipofilisitas (LogP) (Soares *et al.*, 2023; Mahardika *et al.*, 2025).

Berdasarkan hasil analisis SwissADME, dihidromikanolida memiliki berat molekul 292,28 g/mol, jumlah HBD sebanyak 0, jumlah HBA sebanyak 6, dan nilai LogP sebesar 0,71. Semua parameter tersebut memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five*, yaitu berat molekulnya kurang dari 500 g/mol, jumlah HBD tidak melebihi 5, jumlah HBA tidak lebih dari 10, serta nilai LogP tidak melebihi 5. Aturan Lipinski digunakan sebagai cara awal untuk memprediksi apakah suatu senyawa mungkin terserap dan melewati batas tubuh dengan baik ketika diminum. Senyawa yang memenuhi sebagian besar parameter tersebut cenderung memiliki peluang yang lebih besar untuk dikembangkan sebagai obat yang bisa dikonsumsi secara oral, sejalan dengan studi oleh Soares *et al.* (2023).

Molekul dihidromikanolida dengan berat molekul di bawah 500 g/mol menunjukkan ukurannya cukup kecil untuk dapat menembus membran biologis. Selain itu, jumlah HBD dan HBA yang rendah menunjukkan kemampuan membentuk ikatan hidrogen masih dalam tingkat yang baik, sehingga tidak menghalangi proses penetrasi membran. Nilai LogP di bawah 5 menunjukkan bahwa senyawa memiliki kemampuan larut yang baik baik dalam fase lipid maupun fase air, sehingga tingkat kemampuan larutnya tergolong seimbang. Keseimbangan itu penting karena membantu proses penyerapan di saluran cerna tanpa mengurangi daya larut senyawa secara berlebihan (Karami *et al.*, 2022).

Hasil tersebut menunjukkan bahwa dihidromikanolida tidak melanggar aturan Lipinski sama sekali (0 pelanggaran), sehingga memiliki sifat yang baik sebagai senyawa obat. Senyawa yang memiliki sifat demikian kemungkinan besar dapat diserap dalam tubuh melalui saluran pencernaan dan berkemungkinan memiliki efek obat setelah dikonsumsi secara oral. Temuan ini juga sesuai dengan penelitian terbaru yang menyebutkan bahwa aturan Lipinski masih bisa dijadikan pedoman awal dalam menilai kandidat obat oral, meskipun dalam penggunaannya perlu digabungkan dengan parameter farmakokinetik lainnya (Hartung *et al.*, 2023).

Selain memenuhi aturan Lipinski, hasil SwissADME menunjukkan bahwa dihidromikanolida memiliki skor bioavailabilitas sebesar 0,55. Nilai tersebut menunjukkan kemungkinan besar bahwa senyawa tersebut dapat memiliki ketersediaan obat secara oral yang baik setelah dikonsumsi. Skor bioavailabilitas sebesar 0,55 menunjukkan bahwa molekul tersebut memiliki peluang cukup baik untuk dapat dicerna secara oral, sehingga layak dipertimbangkan sebagai kandidat obat pada tahap awal pengembangan obat (Daina *et al.*, 2017). Oleh karena itu, kombinasi antara tidak terjadinya pelanggaran aturan Lipinski dan nilai bioavailabilitas sebesar 0,55 mendukung kemungkinan bahwa dihidromikanolida memiliki potensi sebagai kandidat obat oral yang mampu diserap cukup baik dalam tubuh.



Gambar 1. Profil Farmakokinetik Dihidromikanolida Berdasarkan SwissADME

Validasi dan Hasil Molecular Docking

Simulasi *molecular docking* dilakukan untuk memprediksi interaksi antara ligan dengan protein reseptor, yang dapat mengungkapkan potensi suatu senyawa sebagai kandidat obat dengan protein tersebut sebagai target molekulernya. Validasi metode *docking* dilakukan melalui penambatan ulang (*redocking*) menggunakan ligan *native* terhadap protein reseptor. Parameter yang diperhatikan dalam menentukan validitas metode *docking* adalah *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Menurut Sari *et al.* (2020), RMSD merupakan parameter yang menggambarkan seberapa besar perubahan interaksi protein-ligan pada struktur kristal sebelum dan sesudah dilakukan *docking* untuk mengetahui penyimpangannya. Metode *docking* dikatakan valid apabila nilai RMSD ≤ 2 Å, yang artinya metode *docking* yang digunakan telah valid sehingga dapat dilanjutkan untuk *molecular docking* dengan senyawa uji. Parameter lain yang perlu diperhatikan pada hasil *molecular docking* adalah *binding affinity*, yang menunjukkan afinitas ikatan pada kompleks protein-ligan. Menurut Reynaldi *et al.* (2023), *binding affinity* menunjukkan kekuatan ikatan yang terjadi antara ligan dan reseptor. Semakin negatif nilai *binding affinity*-nya, maka akan semakin kuat energi ikatan yang terjadi. Nilai *binding affinity* dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain jenis ikatan yang terjadi, jarak antar atom yang berikatan, dan bentuk geometri dari ligan maupun reseptor target. Nilai RMSD dan *binding affinity* yang didapatkan dari hasil *redocking* dengan ligan *native* maupun *docking* dengan ligan dihidromikanolida disajikan pada (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil *Molecular Docking* dengan *Software* PyRx

Protein Reseptor	RMSD (Å)	Binding Affinity (kcal/mol)	
		Ligan Native	Dihidromikanolida
EGFR	1,857	-6,1	-7,4
CDK2	1,679	-11,2	-8,9
BCL-2	0,976	-11,6	-7,5
VEGFR2	1,77	-7,3	-7,2

Semua hasil *redocking* menunjukkan nilai RMSD ≤ 2 Å, sehingga dapat dikatakan bahwa metode *docking* yang dilakukan telah valid dan memenuhi standar. Nilai *binding affinity* paling kuat dengan ligan dihidromikanolida didapatkan pada hasil *docking* terhadap protein CDK2 (-8,9 kcal/mol), diikuti dengan BCL-2 (-7,5 kcal/mol), EGFR (-7,4 kcal/mol), dan terakhir VEGFR2 (-7,2 kcal/mol). Nilai *binding affinity* dengan ligan *native* dapat digunakan sebagai pembanding. Hal ini sejalan dengan pendapat Thalib *et al.* (2026), bahwa suatu senyawa yang memiliki nilai *binding affinity* yang lebih rendah dibandingkan ligan standar (*native ligand*) mengindikasikan interaksi yang lebih kuat dan stabil sehingga senyawa tersebut berpotensi sebagai kandidat obat.

Interaksi Dihidromikanolida dengan Protein EGFR

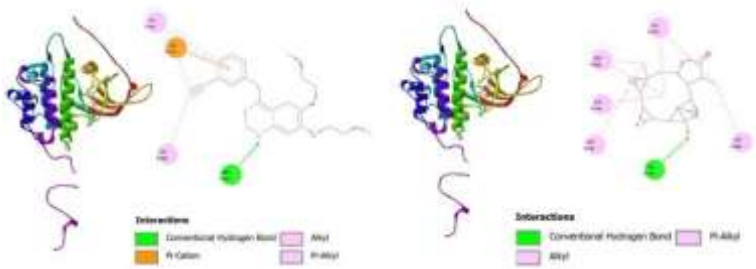
Hasil *molecular docking* dihidromikanolida terhadap protein EGFR menunjukkan nilai *binding affinity* sebesar -7,4 kcal/mol, lebih rendah dibandingkan dengan ligan *native* erlotinib yaitu sebesar -6,1 kcal/mol. Menurut Mahardika *et al.* (2025), nilai *binding affinity* senyawa uji yang lebih rendah dibandingkan ligan *native* menunjukkan ikatan yang

lebih kuat dan stabil sehingga memungkinkan interaksi dengan protein yang lebih efektif. Pengujian dengan ligan *native* dilakukan sebagai validasi hasil *docking* dengan protein uji. Callil-Soares *et al.* (2023) menjelaskan, langkah ini digunakan dalam *redocking* untuk membandingkan pose hasil simulasi terhadap struktur kristal ligan sebagai acuan untuk menilai akurasi prediksi. Menurut Varela-Salinas *et al.* (2017), hasil *docking* menghasilkan berbagai konformasi yang kemudian dikelompokkan berdasarkan RMSD untuk membentuk *cluster* dengan tingkat kemiripan struktur. Parameter *cluster rank* menunjukkan urutan *cluster* berdasarkan energi ikatan terendah. Hasil *docking* menunjukkan tingkat akurasi yang baik dalam memprediksi orientasi pengikatan ligan pada sisi aktif protein dengan nilai RMSD sebesar 1,90 Å yang masih berada di bawah batas validasi (< 2,0 Å) sesuai dengan Allo *et al.* (2023) bahwa parameter validasi *docking* meliputi nilai RMSD <2 Å dan energi ikatan terendah. Hal ini mengindikasikan bahwa dihidromikanolida memiliki kemampuan berikatan dengan EGFR yang stabil dengan afinitas ikatan yang kuat, serta memiliki validitas yang baik.

Berbagai ikatan terlihat bahwa dihidromikanolida membentuk satu ikatan hidrogen konvensional serta tujuh interaksi hidrofobik yang terdiri atas enam ikatan alkil dan satu ikatan π-alkil. Residu yang terlibat dalam interaksi tersebut meliputi THR766, PHE699, VAL702, LEU820, ALA719, dan MET769. Sebagai pembanding, *native ligand* membentuk satu ikatan hidrogen konvensional, empat interaksi hidrofobik, dan satu interaksi elektrostatik π-cation, dengan residu yang terlibat meliputi MET769, VAL702, LEU764, dan LYS721. Keberadaan ikatan hidrogen berperan dalam meningkatkan spesifisitas pengikatan ligan terhadap protein target, sedangkan interaksi hidrofobik berkontribusi terhadap stabilitas kompleks ligan-protein melalui peningkatan kontak non-kovalen dan penurunan energi bebas pengikatan. Studi oleh Dipa *et al.* (2025) melaporkan, interaksi hidrofobik, termasuk interaksi alkil dan π-alkil mampu berkontribusi dalam menstabilkan kompleks protein–ligan. Sementara itu, Malik & Guo (2022) berpendapat, ikatan hidrogen konvensional merupakan kontributor penting bagi stabilitas kompleks protein–ligan. Jumlah ikatan hidrogen yang lebih banyak mampu menghasilkan interaksi ikatan yang lebih stabil dan lebih kuat antara ligan dan protein.

Perbandingan residu tersebut menunjukkan bahwa dihidromikanolida dan ligan *native* memiliki kesamaan interaksi dengan residu VAL702 dan MET769, mengindikasikan bahwa kedua ligan menempati wilayah pengikatan (*binding pocket*) serupa. Di sisi lain, keberadaan interaksi tambahan pada residu PHE699, ALA719, LEU820, dan THR766 menekankan adanya perbedaan orientasi pengikatan dihidromikanolida yang menghasilkan kompleks protein-ligan yang lebih stabil. Tuan *et al.* (2023) berpendapat, banyaknya interaksi yang terbentuk berpengaruh terhadap peningkatan afinitas pengikatan ligan terhadap protein yang lebih baik, terutama karena terbentuknya ikatan hidrogen dan hidrofobik.

EGFR merupakan reseptor tirosin kinase yang berperan penting dalam mengatur proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel melalui aktivasi jalur pensinyalan. Aktivasi EGFR yang tidak terkendali diketahui berkontribusi terhadap proliferasi sel kanker, angiogenesis, serta perkembangan dan metastasis tumor. Hal ini sesuai dengan Rosenkranz & Slastnikova (2020), bahwa EGFR merupakan reseptor tirosin kinase yang berperan penting dalam mengatur proses seluler, di mana aktivasi EGFR oleh ligannya memicu dimerisasi dan autofosforilasi reseptor yang selanjutnya mengaktifkan jalur pensinyalan, seperti ERK-MAPK, PI3K-AKT, SRC, PLC-γ1-PKC, JNK dan JAK-STAT. Overekspresi EGFR banyak ditemukan pada berbagai jenis kanker dan berkontribusi terhadap pertumbuhan serta progresi tumor. Oleh karena itu, kemampuan dihidromikanolida yang mampu berinteraksi dengan sisi aktif EGFR mengindikasikan potensinya sebagai kandidat inhibitor EGFR yang dapat menghambat aktivasi jalur pensinyalan terkait proliferasi sel kanker.



a b

Gambar 2. Visualisasi Kompleks dan Interaksi EGFR dengan a) ligan *native* dan b) dihidromikanolida

Interaksi Dihidromikanolida dengan Protein CDK2

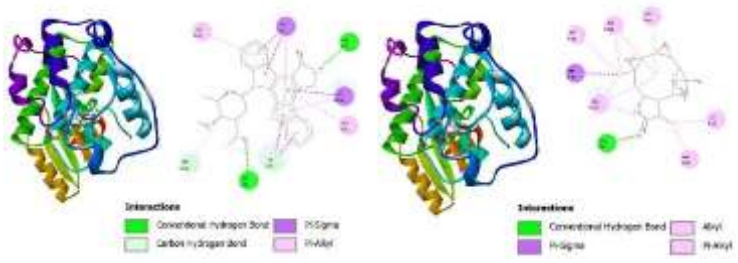
Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa dihidromikanolida memiliki nilai *binding affinity* sebesar -8,9 kcal/mol terhadap protein CDK2, sedangkan ligan *native* staurosporine memiliki nilai -11,2 kcal/mol. Nilai *binding affinity*

yang lebih negatif menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih kuat sehingga kompleks ligan-protein yang terbentuk lebih stabil secara termodinamika. Oleh karena itu, ligan *native* memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap CDK2 dibandingkan dihidromikanolida. Meskipun demikian, nilai *binding affinity* dihidromikanolida masih tergolong baik karena berada di bawah -7 kcal/mol, yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut tetap mampu berikatan secara stabil pada sisi aktif CDK2 dan berpotensi sebagai kandidat inhibitor protein tersebut. Hubungan antara nilai *binding affinity* dengan kestabilan kompleks ligan-protein telah banyak dilaporkan, di mana semakin negatif energi pengikatan maka semakin tinggi afinitas dan peluang terbentuknya interaksi yang stabil antara ligan dan protein target (Veit-Acosta & Azevedo, 2022).

Analisis interaksi ligan menunjukkan bahwa ligan *native* membentuk empat ikatan hidrogen, yaitu dua *conventional hydrogen bond* dengan residu GLU81 dan ASP86, serta dua *carbon hydrogen bond* dengan residu ILE10 dan GLN131. Selain itu, ligan *native* juga membentuk interaksi hidrofobik berupa π-sigma dan π-alkil dengan residu VAL18, LEU134, ALA31, dan LYS33. Sebaliknya, dihidromikanolida hanya membentuk satu *conventional hydrogen bond* dengan residu LEU83, disertai interaksi hidrofobik berupa π-sigma, alkil, dan π-alkil dengan residu PHE80, VAL18, ALA144, VAL64, LEU134, ILE10, dan PHE82. Jumlah ikatan hidrogen yang lebih sedikit pada dihidromikanolida diduga menjadi salah satu penyebab nilai *binding affinity* yang lebih rendah dibandingkan ligan *native*. Meskipun demikian, keberadaan berbagai interaksi hidrofobik tetap berkontribusi dalam mempertahankan orientasi ligan di dalam *binding pocket* sehingga kompleks ligan-protein tetap stabil. Secara umum, ikatan hidrogen berperan dalam meningkatkan spesifisitas dan kekuatan pengikatan, sedangkan interaksi hidrofobik berfungsi mempertahankan kestabilan konformasi kompleks melalui pengemasan residu-residu nonpolar pada situs aktif protein (Saragatsis *et al.*, 2025).

Perbandingan residu yang berinteraksi menunjukkan bahwa dihidromikanolida dan ligan *native* sama-sama berinteraksi dengan residu ILE10, VAL18, dan LEU134. Kesamaan residu tersebut mengindikasikan bahwa dihidromikanolida mampu menempati *binding pocket* yang serupa dengan ligan *native* pada protein CDK2. Selain itu, dihidromikanolida juga berinteraksi dengan residu PHE80, PHE82, dan terutama LEU83, sedangkan ligan *native* berinteraksi dengan GLU81 dan ASP86. Residu PHE80, GLU81, PHE82, dan LEU83 merupakan bagian dari *hinge region* CDK2, yaitu daerah yang berperan penting dalam pengikatan ATP maupun inhibitor kompetitif. Interaksi pada residu-residu tersebut sering dijadikan indikator bahwa suatu senyawa berpotensi menghambat aktivitas kinase CDK2. Oleh karena itu, meskipun pola interaksi dihidromikanolida tidak sepenuhnya sama dengan ligan *native*, keterlibatan residu-residu penting pada *hinge region* menunjukkan bahwa dihidromikanolida tetap memiliki kemampuan mengenali dan berikatan pada daerah aktif CDK2 (Chagaleti *et al.*, 2025).

Kemampuan dihidromikanolida berinteraksi dengan protein CDK2 mengindikasikan bahwa senyawa ini berpotensi memengaruhi aktivitas biologis protein tersebut. CDK2 merupakan protein kinase yang berperan penting dalam mengatur progresi siklus sel, terutama pada transisi fase G1 menuju fase S melalui pembentukan kompleks dengan Cyclin E, serta mengatur proses replikasi DNA melalui kompleks dengan Cyclin A. Aktivitas CDK2 yang berlebihan dapat menyebabkan proliferasi sel berlangsung secara tidak terkendali, yang merupakan salah satu karakteristik utama perkembangan kanker. Oleh karena itu, penghambatan aktivitas CDK2 telah menjadi salah satu strategi penting dalam pengembangan terapi antikanker. Interaksi dihidromikanolida pada kantong aktif CDK2 menunjukkan bahwa senyawa ini berpotensi menghambat aktivitas kinase tersebut sehingga dapat menghambat transisi fase G1/S, mengganggu replikasi DNA, dan pada akhirnya menekan proliferasi sel kanker. Meskipun afinitas pengikatan dihidromikanolida masih lebih rendah dibandingkan ligan *native*, temuan ini menunjukkan bahwa dihidromikanolida memiliki potensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat inhibitor CDK2 (Patel & Patel, 2024; Aly *et al.*, 2025).



a b

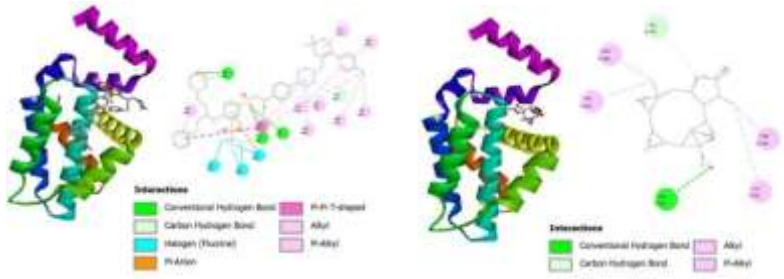
Gambar 3. Visualisasi Kompleks dan Interaksi CDK2 dengan a) ligan *native* dan b) dihidromikanolida

Interaksi Dihidromikanolida dengan Protein BCL-2

Berdasarkan data hasil *molecular docking*, nilai *binding affinity* antara protein dengan dihidromikanolida menunjukkan nilai sebesar -7,5 kcal/mol. Apabila dibandingkan dengan ligan *native* ABT-263 yang memiliki nilai *binding affinity* -11,6 kcal/mol, senyawa dihidromikanolida menunjukkan afinitas ikatan yang lebih rendah. Berdasarkan studi oleh Lealita *et al.* (2025), nilai *binding affinity* yang lebih negatif (mendekati -12 kkal/mol) menunjukkan afinitas yang lebih kuat. Semakin kuat ikatan ligan terhadap reseptor dinyatakan dengan semakin negatif energi suatu ikatan, maka ikatan yang terjadi antara senyawa uji dengan protein target semakin kuat dan stabil. Meskipun afinitas dihidromikanolida tidak sekuat ligan *native*, nilai -7,5 kcal/mol tetap menandakan adanya ikatan yang cukup kuat dan potensial di dalam *binding pocket* protein BCL-2.

Hasil interaksi ligan menunjukkan bahwa ligan *native* membentuk lima ikatan hidrogen, yaitu empat *conventional hydrogen bond* dengan residu TYR108, TRP144, GLY145, dan ASP111, serta satu *carbon hydrogen bond* dengan residu yang sama. Selain itu, ligan *native* membentuk interaksi elektrostatik π-Anion dengan GLU209, ikatan halogen dengan PHE198 dan LEU201, serta interaksi hidrofobik berupa π-π *stacked*, π-π *T-shaped*, alkil, dan π-alkil dengan residu LEU137, MET115, VAL156, TYR108, PHE104, ARG146, ALA149, VAL148, dan PHE112. Sebaliknya, dihidromikanolida hanya membentuk satu *conventional hydrogen bond* dengan residu ASP103 dan satu *carbon hydrogen bond* dengan residu GLY145, disertai interaksi hidrofobik berupa alkil dan π-alkil dengan residu PHE104, VAL148, PHE198, dan LEU201. Jumlah ikatan hidrogen dan interaksi elektrostatik yang jauh lebih sedikit pada dihidromikanolida menjadi penyebab utama nilai binding affinity senyawa ini lebih rendah dibandingkan ligan *native*. Meskipun demikian, keberadaan interaksi hidrofobik tetap berkontribusi penting dalam mempertahankan orientasi ligan. Hal ini didasarkan dengan pernyataan Tufféry & de Vries (2020), bahwa ikatan hidrogen berperan dalam pengarahan molekul pada target yang tepat, sedangkan interaksi hidrofobik mendukung pengemasan (enkapsulasi) asam amino nonpolar di inti protein.

Kemampuan dihidromikanolida berinteraksi dengan protein BCL-2 menandakan bahwa senyawa ini berpotensi memengaruhi aktivitas biologis protein tersebut. Menurut Qian *et al.* (2022), BCL-2 adalah protein anti-apoptosis yang melindungi sel dari apoptosis dengan meregulasi fungsi dari membrane mitokondria. Aktivitas atau ekspresi BCL-2 yang berlebihan dapat menghambat kematian sel terprogram (apoptosis) sehingga sel terus mengalami proliferasi tak terkendali dan imortalisasi. Oleh karena itu, penghambatan terhadap BCL-2 telah menjadi salah satu strategi terapeutik utama dalam pengembangan obat antikanker. Interaksi dihidromikanolida pada BCL-2 menunjukkan bahwa senyawa ini berpotensi berperan sebagai inhibitor kompetitif yang memblokir *domain* pengikatan BCL-2, sehingga membebaskan protein BAX/BAK untuk menginduksi permeabilitas membran mitokondria, memicu pelepasan sitokrom c, mengaktivasi kaskade enzim caspase, dan pada akhirnya menginduksi kembali apoptosis pada sel kanker. Ditinjau dari profil SwissADME, dihidromikanolida juga memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* dengan berat molekul 292,28 g/mol dan memiliki nilai bioavailabilitas oral yang sangat baik sebesar 55%, sehingga mendukung potensinya untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat agen kemoterapi antikanker berbasis bahan alam.



a b

Gambar 4. Visualisasi Kompleks dan Interaksi BCL-2 dengan a) ligan *native* dan b) dihidromikanolida

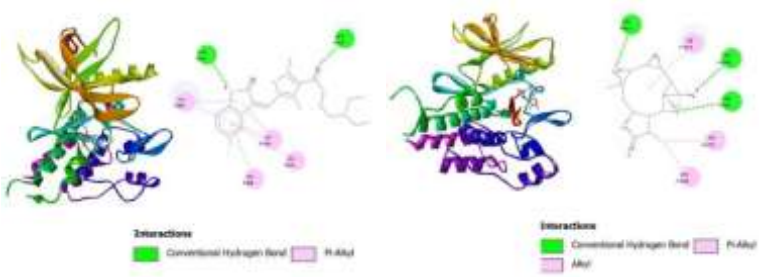
Interaksi Dihidromikanolida dengan Protein VEGFR2

Binding affinity antara dihidromikanolida terhadap protein VEGFR2 memiliki nilai sebesar -7,2 kcal/mol, yang relatif sebanding dengan ligan *native* sunitinib yaitu sebesar -7,3 kcal/mol. Hasil tersebut menunjukkan bahwa dihidromikanolida masih mampu berikatan secara stabil pada sisi aktif VEGFR2 dan tetap menunjukkan potensi interaksi yang baik. Meskipun demikian, penelitian oleh Muhammed & Aki-Yalcin (2024) menyatakan bahwa nilai *binding affinity* tidak hanya ditentukan oleh satu jenis interaksi, melainkan hasil kontribusi berbagai interaksi non-kovalen, seperti ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, gaya van der Waals, dan interaksi elektrostatik yang secara bersama-sama menentukan stabilitas kompleks protein-ligan. Selain itu, nilai RMSD sebesar 1,644 Å (<2,0 Å)

mengindikasikan bahwa protokol *docking* yang digunakan memiliki validitas yang baik sehingga konformasi hasil prediksi dapat diterima.

Analisis interaksi protein-ligan pada dihidromikanolida membentuk empat ikatan hidrogen konvensional, serta tiga interaksi hidrofobik yang terdiri atas dua ikatan alkil dan satu ikatan π-alkil. Residu yang terlibat dalam interaksi tersebut meliputi LEU802, GLY1048, SER803, ILE1053, TYR1059, dan PRO1068. Sementara itu, ligan *native* membentuk tiga ikatan hidrogen konvensional dan enam interaksi π-alkil dengan residu yang terlibat meliputi CYS919, ASN923, LEU840, LEU1035, ALA866, dan VAL848. Meskipun dihidromikanolida membentuk lebih banyak ikatan hidrogen, tetapi jumlah interaksi hidrofobiknya lebih sedikit sehingga nilai *binding affinity* sedikit lebih tinggi daripada ligan *native*. Hal ini didukung dengan pernyataan Nugroho *et al.* (2025), bahwa interaksi hidrofobik memainkan peran dalam stabilitas ikatan ligan-reseptor. Studi oleh Novianty (2022) menyatakan bahwa interaksi ikatan hidrogen merupakan parameter utama dalam menentukan kestabilan kompleks senyawa dengan protein. Ikatan hidrogen berperan dalam meningkatkan stabilitas dan afinitas pengikatan reseptor–ligan, tetapi efektivitasnya bergantung pada kekuatan pasangan donor dan akseptor. Selain itu, dihidromikanolida berinteraksi dengan residu yang berbeda dibandingkan ligan *native*, menunjukkan adanya perbedaan pengikatan (*binding mode*) pada VEGFR2. Perbedaan residu yang terlibat mengindikasikan bahwa dihidromikanolida masih mampu menempati wilayah pengikatan protein, walaupun melalui pola interaksi yang berbeda.

VEGFR2 merupakan reseptor tirosin kinase utama yang mengatur proses angiogenesis melalui aktivasi jalur pensinyalan yang berperan penting dalam pembentukan pembuluh darah baru yang mendukung pertumbuhan metastasis tumor. Marques *et al.* (2024) berpendapat, VEGFR2 merupakan mediator utama angiogenesis yang berperan dalam mengatur proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel endotel selama pembentukan pembuluh darah baru. Aktivasi VEGFR2 yang berlebihan berkontribusi terhadap peningkatan vaskularisasi tumor sehingga VEGFR2 menjadi salah satu target molekuler yang banyak dikembangkan dalam terapi antikanker, terutama melalui penghambatan aktivasi reseptor. Berdasarkan hasil simulasi *docking*, kemampuan dihidromikanolida berinteraksi secara stabil dengan VEGFR2 mengindikasikan potensinya sebagai kandidat inhibitor VEGFR2.



a b

Gambar 5. Visualisasi Kompleks dan Interaksi VEGFR2 dengan a) ligan *native* dan b) dihidromikanolida

KESIMPULAN

Senyawa dihidromikanolida yang berasal dari tanaman *Mikania micrantha* berpotensi sebagai agen antikanker yang mampu berinteraksi dengan protein EGFR, CDK2, BCL-2, dan VEGFR2. CDK-2 menjadi target molekuler yang sangat potensial, ditunjukkan dengan nilai *binding affinity* yang paling baik di antara keempat protein yang diujikan. *Binding affinity* yang lebih kuat dengan dihidromikanolida dibandingkan dengan *native ligand* pada protein EGFR menunjukkan bahwa dihidromikanolida layak dipertimbangkan sebagai kandidat obat yang menargetkan protein tersebut. Ligan dihidromikanolida menempatkan *binding pocket* yang berbeda dengan *native ligand* pada protein VEGFR2, sehingga interaksi antara keduanya perlu diteliti lebih lanjut. Kemampuan dihidromikanolida dalam menargetkan keempat protein tersebut mengindikasikan potensinya dalam penghambatan kanker melalui berbagai mekanisme, baik proliferasi sel, siklus sel, apoptosis, maupun angiogenesis. Afinitas yang baik antara dihidromikanolida dengan protein reseptor didukung oleh pembentukan berbagai jenis interaksi molekuler, seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, serta pada beberapa kompleks juga ditemukan interaksi elektrostatik dan halogen. Profil SwissADME dari dihidromikanolida juga mendukung potensi senyawa tersebut untuk dikembangkan sebagai obat yang dapat diadministrasikan secara oral. Hasil skrining *in silico* pada penelitian ini dapat menjadi landasan awal untuk penelitian lanjutan dengan uji komputasional maupun eksperimental secara *in vitro* dan *in vivo*. Dengan meningkatnya penelitian terkait pengembangan dihidromikanolida sebagai antikanker, diharapkan upaya pengobatan kanker dapat tercapai secara lebih efektif dengan opsi yang lebih luas.

REFERENSI

Ali Khan, M., El-Kersh, D. M., Islam, M. S., Ara Khan, S., Kamli, H., Sarkar, C., Bhuia, M. S., Islam, T., Chandra Shill, M., Gobe, G. C., Sönmez Gürer, E., Setzer, W. N., Sharifi-Rad, J., & Torequl Islam, M. (2023). *Mikania micrantha* Kunth: An Ethnopharmacological Treasure Trove of Therapeutic Potential. *Chemistry and Biodiversity*, *20*(11), 35899. https://doi.org/10.1002/cbdv.202300392

Allo, V. L., Rahmah, S., & Gunawan, R. (2023). Studi Molecular Docking Senyawa Turunan Auron sebagai Inhibitor Glycoprotein Spike SARS-CoV-2. *Akta Kimia Indonesia, 8*(2), 126–137. http://dx.doi.org/10.12962/j25493736.v8i2.16827

Aly, R. M., Babcock, B. D., Elvin, J. A., et al. (2025). Cyclin Dependent Kinase 2 (CDK2) Inhibitors in Oncology Clinical Trials: A Review. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology, 8*(1), 47–60. https://doi.org/10.36401/JIPO-24-22

Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., Orhan, I. E., Banach, M., Rollinger, J. M., Barreca, D., Weckwerth, W., Bauer, R., Bayer, E. A., Majeed, M., Bishayee, A., Bochkov, V., Bonn, G. K., Braidy, N., Bucar, F., Cifuentes, A., D'Onofrio, G., Bodkin, M., & Supuran, C. T. (2021). Natural Products in Drug Discovery: Advances and Opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, *20*(3), 200–216. https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z

Balch, C. M., Liao, N., Lam, D. S. C., Weitzel, J. N., Xu, R., Attard, G., & Soerjomataram, I. (2026). The Global Cancer Crisis: a Review of Growing Burden, Deepening Inequality and Initiatives for Prevention and Early Detection. *Ecancermedicalscience*, *20*, 2071. https://doi.org/10.3332/ecancer.2026.2071

Bora, A. R., Babu, D. S., Chetry, S., & Kalita, S. (2021). Management Options of *Mikania micrantha*: A Review. *Agricultural Reviews*, *44*(Of), 393–396. https://doi.org/10.18805/ag.r-2201

Callil-Soares, Henrique, P., Biasi, Kramer, L. C., Filho, P., & Pedro de Alcântara. (2023). Effect of Preprocessing and Simulation Parameters on The Performance of Molecular Docking Studies. *Journal of Molecular Modeling, 29*(8), 251. https://doi.org/10.1007/s00894-023-05637-x

Cao, Y. (2017). Tumorigenesis as A Process of Gradual Loss of Original Cell Identity and Gain of Properties of Neural Precursor/Progenitor Cells. *Cell & Bioscience*, *7*, 61. https://doi.org/10.1186/s13578-017-0188-9

Chagaleti, B. K., Nallagundla, S., Chunduri, M., Alarifi, A., Asiri, A. M., Al-Shehri, B. M., & Al-Mishari, A. A. (2025). Pyrazolopyrimidine Fused Thiazolidinone Hybrids as CDK2 Inhibitors: Insights from Pharmacophore Modeling, Molecular Docking, DFT and Molecular Dynamics Simulations. *Journal of Molecular Structure, 1325*, 142557. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2025.142557

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*, 42717. https://doi.org/10.1038/srep42717

Dhyani, P., Sati, P., Sharma, E., Attri, D. C., Bahukhandi, A., Tynybekov, B., Szopa, A., Sharifi-Rad, J., Calina, D., Suleria, H. A. R., & Cho, W. C. (2022). Sesquiterpenoid Lactones as Potential Anti-Cancer Agents: an Update on Molecular Mechanisms and Recent Studies. *Cancer Cell International*, *22*(1), 1–18. https://doi.org/10.1186/s12935-022-02721-9

Dipa, C.D., Hossain, S., Chy, M.M.K. (2025). In Silico Exploration of Anticancer Plant Phytochemicals for EGFR-Targeted Lung Cancer Therapy. *Scientific Reports, 15*, 27809. https://doi.org/10.1038/s41598-025-10412-4

Dona, R., Frimayanti, N., Ikhtiarudin, I., Iskandar, B., Maulana, F., & Silalahi, N. T. (2019). Studi *In Silico*, Sintesis, dan Uji Sitotoksik Senyawa P-Metoksi Kalkon terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. *Jurnal Sains Farmasi Klinis, 6*(3), 243–249.

Gyanani, V., Haley, J. C., & Goswami, R. (2021). Challenges of Current Anticancer Treatment Approaches with Focus on Liposomal Drug Delivery Systems. *Pharmaceuticals*, *14*(9), 835. https://doi.org/10.3390/ph14090835

Hartung, I. V., Huck, B. R., & Crespo, A. (2023). Rules were Made to be Broken. *Nature Reviews Chemistry*, *7*, 3–4. https://doi.org/10.1038/s41570-022-00451-0

Karami, T. K., Hailu, S., Feng, S., Graham, R., & Gukasyan, H. J. (2022). Eyes on Lipinski's Rule of Five: A New "Rule of Thumb" for Physicochemical Design Space of Ophthalmic Drugs. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, 38*(1). https://doi.org/10.1089/jop.2021.0069

Lealita, Pramesti, A. R. E. A., Rollando, & Yanuar, M. R. S. (2025). Potensi Senyawa pada Tanaman Secang (*Caesalpinia sappan*) dalam Menghambat Enzim COX-2 sebagai Antiinflamasi. *Jurnal Farmasi Ma Chung: Sains Teknologi dan Klinis Komunitas*, *3*(2), 30–39. https://doi.org/10.33479/jfmc.v3i2.79

Mahardika, R. D., Rusdi, R., Ramadhan, S., Misvayanty, H., Fihandini, A., & Hakim, A. R. (2025). In Silico Screening and Molecular Docking of Potential Bioactive Compounds of *Gynura divaricata* as Eczema Drug Candidates. *Risenologi*, *10*(2), 177–183. https://doi.org/10.21009/risenologi.102.07

Malik, F. K. & Guo, J. T. (2022). Insights into Protein-DNA Interactions from Hydrogen Bond Energy-Based Comparative Protein-Ligand Analyses. *Proteins*, *90*(6), 1303–1314. https://doi.org/10.1002/prot.26313

Marques, C. S., Brandão, P., Burke, A. J. (2024). Targeting Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR-2): Latest Insights on Synthetic Strategies. *Molecules*, *29*(22), 5341. 10.3390/molecules29225341

Muhammed, M. T. & Aki-Yalcin, E. (2024). Molecular Docking: Principles, Advances, and Its Applications in Drug Discovery. *Letters in Drug Design & Discovery*, *21*(3), 480-495. 10.2174/1570180819666220922103109

Novianty, R. (2022). Analisis Interaksi Senyawa Guvakolin dan Homoarekolin terhadap MAO-A secara *In Silico*. Jurnal Photon, 13(1), 66–73. https://doi.org/10.37859/jp.v13i1.5042

Nugroho, M. S., Danendra Daryl Abhinaya, Valensita, L., Febriana, S. I., & Fauzan, M. A. (2025). In Silico Study: Evaluation of the Potential of Turmeric Extract Curcumin as an Inhibitor Agent of Ganoderma boninense to Mitigate the Decline in CPO Production in Indonesia. *Risenologi*, *10*(2), 164–176. https://doi.org/10.21009/risenologi.102.06

Patel, H. D., & Patel, C. N. (2024). Advances in Synthesis and Biological Evaluation of CDK2 Inhibitors for Cancer Therapy. *Bioorganic Chemistry, 143*, 107045. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.107045

Qian, S., Wei, Z., Yang, W., Huang, J., Yang, Y., & Wang, J. (2022). The Role of BCL-2 Family Proteins in Regulating Apoptosis and Cancer Therapy. *Frontiers in Oncology*, *12*, 985363. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.985363

Reynaldi, M. A., Faradilla, A., Nurbaeti, S. N., Ih, H., & Fajriaty, I. (2023). *Molecular Docking* Senyawa pada Komposisi Cincalok terhadap Reseptor Plasmodium Falciparum Dihydroorotate Dehydrogenase. *Journal Pharmacy of Tanjungpura*, *1*(1), 1–12.

Rosenkranz, A. A. & Slastnikova, T. A. (2020). Epidermal Growth Factor Receptor: Key to Selective Intracellular Delivery. *Biochemistry Moscow, 85*, 967–993. https://doi.org/10.1134/S0006297920090011

Saragatsis, M. A., Kinsella, G. K., Curtin, J. F., & Zhang, T. (2025). Molecular Docking and Target-Specific Binding Profiles of Benzosuberane-Based Compounds. *ChemMedChem*, *20*(21), e202500365. https://doi.org/10.1002/cmdc.202500365

Sari, I. W., Junaidin, J., & Pratiwi, D. (2020). Studi *Molecular Docking* Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) pada Reseptor α-Glukosidase sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, *7*(2), 54. https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.194

Sethi, A., Joshi, K., Sasikala, K., & Alvala, M. (2019). Molecular Docking in Modern Drug Discovery: Principles and Recent Applications. *Drug Discovery and Development: New Advances*, 1–21.

Shah, F. H., Nam, Y. S., Bang, J. Y., Hwang, I. S., Kim, D. H., Ki, M., & Lee, H. (2025). Targeting Vascular Endothelial Growth Receptor-2 (VEGFR-2): Structural Biology, Functional Insights, and Therapeutic Resistance. *Archives of Pharmacal Research*, *48*(5), 404–425. https://doi.org/10.1007/s12272-025-01545-1

Soares, A. C. G., Sousa, G. H. M., Calil, R. L., & Trossini, G. H. G. (2023). Absorption Matters: A Closer Look at Popular Oral Bioavailability Rules for Drug Approvals. *Molecular Informatics, 42*, e202300115. https://doi.org/10.1002/minf.202300115

Thalib, P. N., Kilo, A. L., Musa, W. J. A., Salimi, Y. K., Alio, L., & Aman, L. O. (2026). Studi *In Silico* Senyawa Methyl 4-hydroxycinnamate Sebagai Aktivator P53 pada Kanker Serviks Melalui Pendekatan *Molecular Docking*. *Jurnal Entropi*, *21*(1), 58-64.

Tuan, N. D., Quoc, N. C., De, T. Q., & Khang, T. D. (2023). Step-By-Step Guide to Molecular Docking Using PyRx 0.8: Predicting Interactions of Chalcone-Amide Derivatives with SARS-CoV-2 PLpro. *TNU Journal of Science and Technology, 230*(1), 63–72. https://doi.org/10.34238/tnu-jst.10680

Tufféry, P., & de Vries, S. (2020). The Search of Sequence Variants Using a Constrained Protein Evolution Simulation Approach. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *18*, 1790–1799. https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.06.018

Varela-Salinas, G., García, C., Peláez, R., & Rodríguez, A. J. (2017). Visual Clustering Approach for Docking Results from Vina and AutoDock. *Lecture Notes in Artificial Intelligence*, *10334*, 342–353. https://doi.org/10.1007/978-3-319-59650-1_29

Veit-Acosta M, & Azevedo W. F. J. (2022). Computational Prediction of Binding Affinity for CDK2-Ligand Complexes: A Protein Target for Cancer Drug Discovery. *Current Medicinal Chemistry*, *29*(38), 6293–6305.

Weng, M. S., Chang, J. H., Hung, W. Y., Yang, Y. C., & Chien, M. H. (2018). The Interplay of Reactive Oxygen Species and the Epidermal Growth Factor Receptor in Tumor Progression and Drug Resistance. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, *37*, 61. https://doi.org/10.1186/s13046-018-0728-0

Zhong, J., Liu, J., Tang, X., Zhou, W., Song, G., Zeng, Y., Zhang, X., Zhou, J., JieZhou, Cao, L., Zhang, Q., & Li, Y. (2025). Cell Cycle Proteins: Linking the Cell Cycle to Tumors. *Oncology Research*, *33*(6), 1335–1346. https://doi.org/10.32604/or.2025.058760