

Potensi Seskuiterpen Lakton dari *Vernonia amygdalina* sebagai Inhibitor JAK1 pada Kanker Payudara Overekspresi HER-2

Hanifah Sabrina^{a, 1}, Denny Satria^{a, 2*}

^a Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia, 20155, Indonesia

¹hanifaahsabrina@gmail.com; ²dennysatria@usu.ac.id*

*korespondensi penulis

INFO ARTIKEL	ABSTRAK
Sejarah artikel: Diterima : 17-04-2026 Revisi : 28-04-2026 Disetujui : 1-05-2026 Kata kunci: Kanker payudara JAK1 Seskuiterpen Lakton <i>Vernonia amygdalina</i> <i>In silico</i>	Jalur pensinyalan JAK/STAT memiliki peran penting dalam perkembangan kanker payudara yang menunjukkan overekspresi HER-2, yaitu tipe yang lebih agresif dan berkaitan dengan prognosis yang buruk serta ketahanan terhadap terapi. Penelitian ini menerapkan metode <i>in silico</i> untuk menyelidiki kapasitas senyawa seskuiterpen lakton dari <i>Vernonia amygdalina</i> sebagai penghambat JAK1. Sebanyak lima belas senyawa dianalisis dengan menggunakan <i>Molecular docking</i> dan simulasi <i>Molecular Dynamics</i> (MD) selama 100 ns. Validasi dari proses <i>docking</i> menunjukkan hasil yang memuaskan dengan nilai RMSD sebesar 0,616 Å. Vernolepin ditentukan sebagai senyawa utama karena memiliki afinitas pengikatan yang lebih baik dibandingkan dengan ruxolitinib (-8,2 kcal/mol) dan berinteraksi dengan residu-residu penting seperti Val889 dan Phe958. Hasil dari simulasi MD mengindikasikan bahwa kompleks JAK1-Vernolepin lebih stabil jika dibandingkan dengan ruxolitinib, terlihat dari nilai RMSD yang rendah (0,2-0,4 Å), RMSF yang konsisten, struktur yang kompak (Rg), nilai SASA yang stabil, serta rata-rata sekitar lima ikatan hidrogen. Analisis MM-PBSA juga menunjukkan bahwa energi pengikatan yang diperoleh lebih tinggi (105,82 kJ/mol). Temuan ini menegaskan bahwa vernolepin berpotensi menjadi kandidat sebagai inhibitor JAK1 untuk mengatasi ketahanan dalam kasus kanker payudara overekspresi HER-2.
Key word: Breast Cancer JAK1 Sesquiterpene Lactone <i>Vernonia amygdalina</i> In silico	ABSTRACT The JAK/STAT signalling pathway is involved in HER-2 overexpressed breast cancer, an aggressive subtype linked to a poor prognosis and treatment resistance. This work used an <i>in silico</i> method to assess the potential of sesquiterpene lactone compounds from <i>Vernonia amygdalina</i> as JAK1 inhibitors. Molecular docking and 100 ns Molecular Dynamics (MD) simulations were used to analyse a total of 15 substances. With an RMSD value of 0.616 Å, docking validation showed good accuracy. Vernolepin was chosen as the lead chemical because it interacts with important residues Val889 and Phe958 and has a higher binding affinity than ruxolitinib (-8.2 kcal/mol). With low RMSD values (0.2-0.4 Å), stable RMSF, compact structure (Rg), consistent SASA values, and an average of roughly five hydrogen bonds, MD simulation findings showed that the JAK1-Vernolepin complex was more stable than ruxolitinib. A greater binding energy (105.82 kJ/mol) was also found by MM-PBSA analysis. These results indicate that vernolepin merits more experimental validation as a possible JAK1 inhibitor candidate to overcome resistance in HER-2 overexpression breast cancer. This is an open access article under the CC-BY-SA license.



Pendahuluan

Kanker merupakan kondisi yang mana sel-sel di area tertentu tubuh mengalami pertumbuhan yang tidak normal dan pembelahan sel yang tidak terkendali. Tidak seperti penyakit lain, kanker meningkat setiap tahun dan sangat berbahaya, menyebabkan tingginya angka kematian. (Alfiani et al., 2022). GLOBOCAN 2022 melaporkan sekitar

19 juta kasus kanker dan lebih dari 9 juta kematian di seluruh dunia. Di Indonesia, tercatat sekitar 400 ribu kasus dan lebih dari 200 ribu kematian; kanker payudara adalah yang paling umum dengan 60 ribu kasus dan 22 ribu kematian. Lebih dari 2 juta kasus dan 600 ribu kematian terjadi oleh kanker payudara di seluruh dunia, menempati peringkat kedua setelah kanker paru-paru (Ferlay et al., 2024). Kematian akibat kanker paling umum di kalangan wanita adalah

kanker payudara. Kanker payudara ditandai dengan proliferasi sel payudara abnormal yang tidak terkontrol, yang menyebabkan pembentukan tumor (Cheng et al., 2025). Lima jenis kanker payudara dikenal sebagai basal-like, normal-like, luminal A, luminal B, dan HER-2. Klasifikasi ini didasarkan pada deteksi gen *RPM50*. Subtipe HER-2 mencakup antara 13 dan 15% kasus dan memiliki prediksi yang tidak baik (Li et al., 2025). Kanker payudara stadium lanjut dengan overekspresi HER-2 adalah subtipe agresif yang memiliki tingkat kelangsungan hidup yang rendah. Meskipun kemajuan dalam terapi anti-HER-2, kekambuhan dan resistensi masih menjadi masalah utama (Lawrenti, 2023).

Resistensi ini menunjukkan bahwa penghambatan HER-2 belum sepenuhnya menghentikan aktivitas onkogenik. Dengan demikian, mekanisme tambahan memungkinkan proliferasi dan kelangsungan hidup sel tumor. Salah satunya adalah jalur JAK/STAT, yang mana IL-6 mengaktifkan JAK sebagai kinase upstream yang memicu STAT3. Ini meningkatkan proliferasi, kelangsungan hidup sel, dan pengaturan mikro lingkungan tumor. Loop inflamasi IL-6/STAT3, meningkatkan sifat stemness dan proses *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), terkait dengan aktivasi IL-6 pada kanker payudara overekspresi HER-2 (Sonnenblick et al., 2021). Meski peran jalur IL-6/JAK/STAT3 dalam kanker payudara overekspresi HER-2 sudah diteliti, belum ada yang menilai potensi ligan kandidat sebagai penghambat jalur ini melalui pendekatan *in silico*.

Penelitian terhadap inhibitor baru yang tidak hanya berfokus pada HER-2 secara langsung, tetapi juga pada jalur pensinyalan *downstream*, yang berfungsi untuk meningkatkan spesifisitas dan resistensi terapi. Kebutuhan klinis yang belum terpenuhi untuk pengobatan kanker payudara dapat dipenuhi dengan terapi inovatif yang sedang dikembangkan (Akbar et al., 2025). Pendekatan *in silico* menjadi metode penting dalam penemuan obat karena meningkatnya kebutuhan akan agen antikanker yang lebih aman dan efektif.

Molecular docking dan *Molecular Dynamics* (MD) telah digunakan untuk memprediksi interaksi molekul kecil dengan protein target, serta menilai afinitas pengikatan, stabilitas, dan dinamika kompleks secara efisien dan hemat biaya (Quddus et al., 2026). Dengan demikian, penelitian ini memberikan wawasan awal mengenai interaksi spesifik yang dapat mendukung pengembangan terapi sel tumor overekspresi HER-2.

Produk alami telah lama dimanfaatkan sebagai obat dan banyak diteliti, terutama senyawa dari tumbuhan. Fitokimia semakin diminati dalam onkologi karena aktivitas farmakologis luas dan toksisitas rendah (Ao et al., 2026).

Vernonia amygdalina (VA), bahan alam yang telah terbukti memiliki berbagai sifat kemoterapeutik, memicu apoptosis, menghentikan migrasi dan invasi sel kanker, serta meningkatkan efek sitotoksik gemcitabine pada sel PANC-1 *in vitro* (Hasibuan et al., 2024). Ekstrak diklorometana dari VA memiliki kemampuan untuk meningkatkan efek sitotoksik doxorubicin melalui penghambatan siklus sel dan peningkatan apoptosis pada sel kanker payudara (Hapsari et al., 2024). Ekstrak VA dilaporkan menunjukkan efek sitotoksik pada berbagai sel kanker ditunjukkan oleh peningkatan protein pro-apoptotik dan penghambatan jalur survival sel PI3K/Akt (Huda et al., 2024). Fraksi etil asetat dari VA menunjukkan aktivitas antikanker terhadap sel MCF-7/HER-2 (Hasibuan, Sitorus, et al., 2024).

daun pada tumbuhan VA memiliki berbagai efek farmakologis, termasuk seskuiterpen (Nerdy et al., 2021). Senyawa seskuiterpen lakton (SL) yang terdapat dalam daun VA yaitu: Vernomygdalin, Vernolide, Vernodalol, 11, 13-dihydrovernodolide, Vernodalin, Hydroxyvernodolide, Vernolepin, Vernodalinol, Vernomygdin, 4- 15-Dihydrovernodalin, 1, 2, 2', 3' - Tetraahydrovernodalin, 1, 2, 11, 13, 2', 3' - Hexahydrovernodalin; 1, 2, 4, 15, 11, 13, 2', 3 Octahydrovernodalin, 12-methoxyvernolepin, dan Vernomenin (Jisaka et al., 1993; kupchan, et al., 1969; Luo et al., 2011; Sinisi et al., 2015).

Beberapa penelitian telah menunjukkan fungsi SL. Senyawa vernodalin, vernolepin, dan vernolide, yang memiliki efek sitostatik dan sitotoksik terhadap sel kanker paru-paru A549 melalui jalur pensinyalan JAK2/STAT3 (Keeratichamroen et al., 2022). vernodalol mampu menghambat proliferasi sel kanker kolon HT-29 (Djeujo et al., 2023). SL terbukti memiliki kemampuan untuk mengurangi sifat stemness pada sel JIMT-1 (Tuasha et al., 2022). Senyawa uji menunjukkan energi pengikatan dan interaksi yang menjanjikan dengan EGFR dan VEGFR (Nerdy et al., 2021).

SL memiliki banyak aktivitas farmakologis, termasuk efek antikanker. Namun, masih ada sedikit penelitian yang berfokus pada JAK1 pada kanker payudara HER-2 positif. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi antikanker senyawa SL sebagai inhibitor JAK1 pada kanker payudara dengan overekspresi HER-2. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah untuk mengembangkan obat alternatif berbasis bahan alam yang lebih baik yang tidak memiliki efek samping dan dapat menekan resistensi terapi (Laurella et al., 2022).

Metode

Penelitian ini menggunakan ligan dan reseptor, dengan ligan berupa 15 senyawa SL dari VA yaitu, Vernomygdalin, Vernolide, Vernodalol, 11, 13-dihydrovernalide, Vernodalin, Hydroxyvernalide, Vernolepin, Vernodalinol, Vernomygdin, 4-15-Dihydrovernodalin, 1, 2, 2', 3' - Tetraahydrovernodalin, 1, 2, 11, 13, 2', 3' - Hexahydrovernodalin; 1, 2, 4, 15, 11, 13, 2', 3 Octahydrovernodalin, 12-methoxyvernalepin, dan Vernomenin, digunakan obat pembanding JAKI inhibitor ruxolitinib Struktur protein yang digunakan adalah JAK1 (PDB ID: 6GGH) dengan ligan alami EYQ yang diperoleh dari *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org>) dan disimpan dalam format *.pdb (Asaumi et al., 2026).

1. Alat dan Bahan

Digunakan *hard device* berupa laptop HP (LAPTOP E24QT2MH) dengan spesifikasi Windows 10, Prosesor Intel(R) Core(TM) i3 10110U CPU @ 2.10GHz 2.59 GHz dengan RAM 12,00 GB dan kapasitas memori 512 GB, *High Performance Computer* (HPC) dengan prosesor Intel® Xeon® CPU E5-2699 v3 dan RAM 128 GB. Digunakan perangkat lunak antara lain *Autodock Tools* 1.5.7, Autodock Vina, ChemDraw, Biovia *Discovery Studio* 2021, PyMOL, YASARA 23.9.29.W.64 dengan kode lisensi 673924518. Digunakan juga program-program webserver yaitu *Protein Data Bank* dan PubChem.

2. *Molecular docking* dan MD

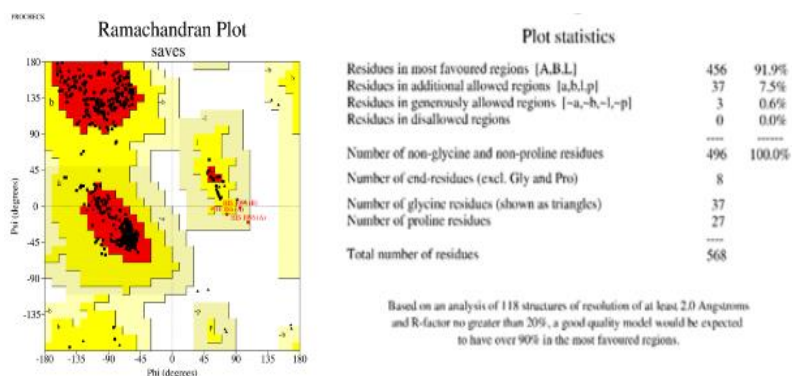
Validasi *Molecular docking* dilakukan dengan metode *redocking* menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools 1.5.7 dan PyMOL. Pengaturan *grid box* dilakukan dengan menentukan koordinat pusat serta dimensi grid. Keberhasilan validasi dievaluasi berdasarkan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), dengan batas penerimaan $\leq 2\text{\AA}$. Dalam proses *Molecular docking*, digunakan AutoDock-Tools 1.5.7 untuk preparasi reseptor dan ligan, serta AutoDock Vina 1.5.7 (*The Scripps Research Institute*) untuk proses *docking*. Proses ini dijalankan menggunakan AutoDock Vina dengan parameter *grid box* yang sama seperti pada tahap validasi. Hasil *docking* berupa nilai *binding affinity*, kemudian dianalisis dan divisualisasikan menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio* (Choironi et al., 2025; Saputra et al., 2023).

Posisi awal ikatan (*binding poses*) dievaluasi dan diperingkat menggunakan fungsi skoring Vina berdasarkan prediksi energi bebas ikatan.

Selanjutnya, dilakukan simulasi *Molecular Dynamics* (MD) awal untuk mempertimbangkan interaksi pelarut yang bersifat dinamis serta fleksibilitas protein guna menyempurnakan hasil *docking*. Simulasi MD dijalankan menggunakan perangkat lunak YASARA V.23.9.29.W.64 dengan parameter meliputi larutan 0,9% NaCl, suhu 310 K, densitas 0,997 g/mL, ensemble NPT, water pad 20 Å, langkah waktu 2,5 fs, durasi simulasi 100 ns. eksekusi file md_analyze.mcr. Analisis lanjutan dilakukan dengan prosedur serupa menggunakan file md_analyze.mcr untuk menghitung nilai RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*), serta file md_analyzebindingenergy untuk analisis energi ikatan dengan metode MM-PBSA. Setelah makro dijalankan, proses analisis dilanjutkan secara otomatis hingga selesai. Hasil simulasi dianalisis menggunakan file md_analyze, sedangkan energi ikatan dihitung dengan metode MM/PBSA melalui file md_analyze_bindenergy. Analisis trajektori dan struktur dilakukan menggunakan fitur bawaan perangkat lunak YASARA. Evaluasi kandidat obat berbasis simulasi MD dilakukan melalui analisis stabilitas. Parameter yang dianalisis meliputi *Root Mean Square Deviation* (RMSD), ikatan hidrogen, *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF), *radius of gyration* (Rg), dan *solvent-accessible surface area* (SASA), serta perhitungan energi bebas menggunakan MM/PBSA (Abdulsalam et al., 2025; Kusumaningrum et al., 2026).

Hasil dan Pembahasan

Hasil validasi struktur protein JAK1 (PDB ID: 6GGH) menggunakan SAVES 6.0 (<https://saves.mbi.ucla.edu/>) menunjukkan bahwa struktur protein yang diperoleh memiliki nilai yang cukup baik dari segi akurasi dan kualitas. Salah satu parameter yang digunakan untuk mengevaluasi validitas struktur protein adalah Ramachandran plot, yang menunjukkan proporsi asam amino yang berada pada wilayah paling disukai (*most favored regions*) dalam ruang konformasi protein. Plot ramachandran dapat dilihat pada (Gambar 1). Pada protein JAK1, ditemukan total 496 residu, yang mana sebanyak 456 residu (91,9%) berada pada wilayah *most favored regions* dan tidak terdapat residu (0,0%) yang berada pada *disallowed regions*. Hal ini menunjukkan kualitas struktur protein yang baik, ditandai dengan lebih dari 90% residu berada pada *most favoured regions* dan kurang dari 0,8% pada *disallowed regions* (Galuh et al., 2025; Mariana et al., 2023).



Gambar 1. Plot Ramachandran

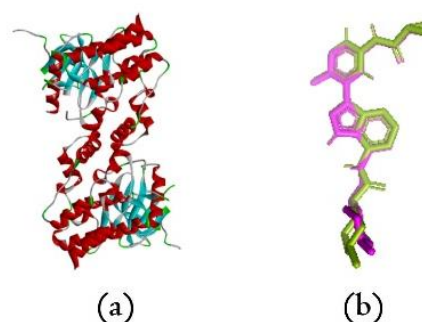
Reseptor yang dipilih mempunyai resolusi 1.70Å yang memenuhi standar validitas struktur kristal protein ($<2\text{\AA}$), R_{free} 0.270 yang mana nilai R_{free} Semakin kecil nilainya menunjukkan kualitas model yang lebih baik, sedangkan nilai $R \geq 0,5$ mengindikasikan model yang buruk. Protein yang digunakan merupakan protein *wildtype* dan diisolasi dari Homo sapiens (Syamsi et al., 2025).

Tabel 1. Plot Ramachandran Protein

Protein (Native Ligand)	PDB ID	Resolusi	Ramachandran Plot	
			Most Favored Regions	Disallowed Region
JAK1 (EYQ)	6GGH	1.70Å	0.6%	0.0%

Untuk mengevaluasi keandalan protokol *Molecular docking*, dilakukan penilaian terhadap kemampuannya mereproduksi konformasi ikatan ligan secara eksperimental. Kompleks hasil *docking* disuperimposisikan dengan struktur *co-crystallized* berdasarkan atom backbone protein JAK1, kemudian nilai RMSD antara posisi ligan hasil *docking* dan eksperimen dihitung dan disajikan pada Tabel 2. Seperti ditunjukkan pada Gambar 2, sebagian besar ligan menunjukkan kesesuaian yang tinggi dengan konformasi *co-crystallized*-nya, dengan rata-rata nilai RMSD sebesar 0,616 Å.

Hasil ini mengonfirmasi bahwa protokol *docking* yang digunakan mampu merekonstruksi mode ikatan yang diamati secara eksperimental dengan baik dan layak digunakan dalam penelitian ini. Nilai RMSD sebesar $\leq 2\text{\AA}$ umumnya dianggap sebagai indikator keakuratan *docking* yang baik, yang menunjukkan bahwa sebagian besar pose hasil *docking* memiliki kesesuaian yang tinggi dengan struktur kristal (Azam et al., 2025; Varghese et al., 2025).



Gambar 2. (a) protein setelah preparasi; (b) Konformasi Tumpang tindih antara ligan asli dan hasil *redocking* reseptor JAK1 (6GGH)

Tabel 2. Validasi Metode *Docking*

Protein (Native Ligand)	RMSD	Grid Box		
		X	Y	Z
JAK1	0.616 Å	8.209	52.796	0.922

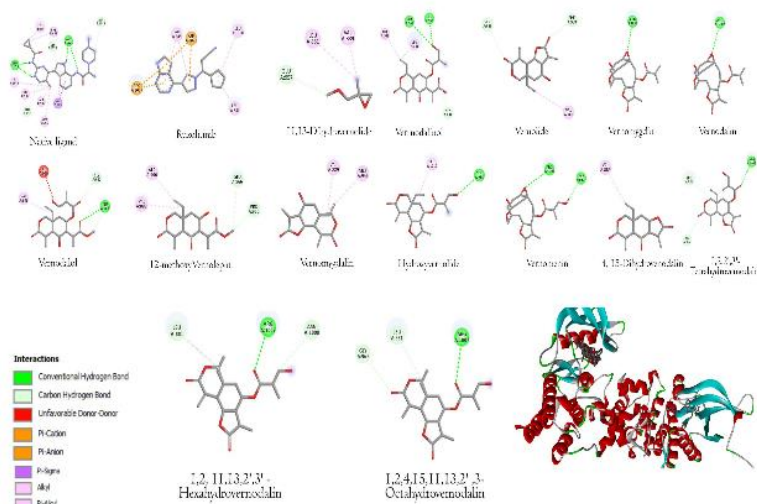
Selain RMSD, Hasil *Molecular docking* berupa nilai *binding affinity* dan interaksi residu asam amino antara ligan dan reseptor. Nilai binding affinity mencerminkan kekuatan dan kestabilan interaksi, dimana semakin negatif nilainya menunjukkan afinitas yang lebih baik. Ligan dengan nilai *binding affinity* < 0 memiliki afinitas terhadap sisi aktif (*binding site*) reseptor. Skor afinitas terbaik didapatkan oleh 1,2,2',3'-Tetrahydrovermodalin yaitu -8.5 kcal/mol diikuti oleh vernomygdalin, Vernolepin. Vernomygdin, vernodalin, dan hydroxyvernodalin (-8.2 kcal/mol) yang mana lebih baik dibanding kontrol positif ruxolitinib (-7.5 kcal/mol) namun tidak lebih baik dibandingkan *Native ligand* (-10.3 kcal/mol). Vernolepin Memiliki afinitas pengikatan yang lebih baik daripada ruxolitinib sebagai obat pembanding terhadap protein target,

sehingga senyawa tersebut berpotensi menghambat interaksi substrat dan mencegah terbentuknya hasil penyebab penyakit. Oleh karena itu, hasil ini dapat menjadi dasar dalam pengembangan sebagai agen antikanker yang potensial (Ramadhan et al., 2026). Perbedaan nilai *binding affinity* dipengaruhi oleh variasi struktur kimia ligan yang menentukan orientasi dan interaksinya di dalam *active site protein*. Semakin kuat interaksi ligan-reseptor dan prediksi *docking* molekul lebih baik dengan nilai ikatan yang lebih negatif (Lestari et al., 2025). Adapun nilai *binding affinity* dan interaksi residu asam amino dapat dilihat pada (Tabel 3).

Interaksi residu antar protein maupun protein-ligan berperan penting dalam transduksi sinyal, imunoreaksi, dan regulasi gen. Studi ini membantu memahami mekanisme regulasi biologis serta menjadi dasar dalam desain dan penemuan obat baru. Analisis dilakukan untuk memperoleh interaksi yang paling sesuai dengan reseptor target, sehingga berpotensi menghasilkan efek terapeutik yang optimal (Ramadhani et al., 2025). Interaksi ikatan ini meliputi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, interaksi Van der Waals, interaksi elektrostatik, dan ikatan halogen. Ikatan hidrogen berperan penting dalam menghambat kompleks protein molekuler. Di sisi lain, ikatan hidrogen juga

membuat kompleks protein-ligan menjadi lebih stabil dan menghasilkan aktivitas biologis (Ahsana dan Nashihah, 2021).

Menurut literatur, terdapat residu penting pada protein JAK1 meliputi, Residu Val889, Glu957, Phe958, Leu959, dan Leu1010 (Wang et al., 2023). Senyawa Vernolepin memiliki kesamaan terbanyak pada residu penting yaitu val889 dan phe958. Berdasarkan hasil *Molecular docking*, Vernolepin dipilih sebagai kandidat terbaik karena menunjukkan nilai *binding affinity* yang negatif (-8,2 kcal/mol) serta mampu berinteraksi dengan lebih dari satu residu kunci, yaitu Val889 dan Phe958, yang berperan penting dalam situs aktif JAK1 (Gambar 3). Dibandingkan dengan senyawa lain yang memiliki nilai afinitas serupa, Vernolepin menunjukkan pola interaksi yang lebih spesifik dan relevan secara biologis. Oleh karena itu, senyawa ini selanjutnya dianalisis menggunakan simulasi MD untuk mengevaluasi stabilitas kompleks ligan-protein serta dinamika interaksi dalam kondisi yang lebih mendekati lingkungan fisiologis. Adapun interaksi residu asam amino antara reseptor JAK1 dengan senyawa SL dari VA, ligan *native*, dan obat pembeding, beserta nilai *binding affinity*, disajikan pada (Tabel 3).



Gambar 3. Visualisasi interaksi ligan dan protein

Analisis MD menegaskan pentingnya interaksi seperti ikatan hidrogen dan interaksi non-kovalen lainnya dalam menghasilkan afinitas pengikatan yang kuat. MD merupakan metode yang efektif dalam memprediksi kandidat molekul potensial untuk uji *in vitro*, karena mampu memberikan

informasi mengenai stabilitas, kelarutan, afinitas terhadap target, serta pola interaksi molekuler. Analisis trajektori juga memungkinkan identifikasi konformasi dan interaksi penting yang dapat digunakan dalam pemilihan kandidat terbaik untuk penelitian lanjutan (Faris et al., 2024).

Tabel 3. Interaksi residu asam amino yang dihasilkan

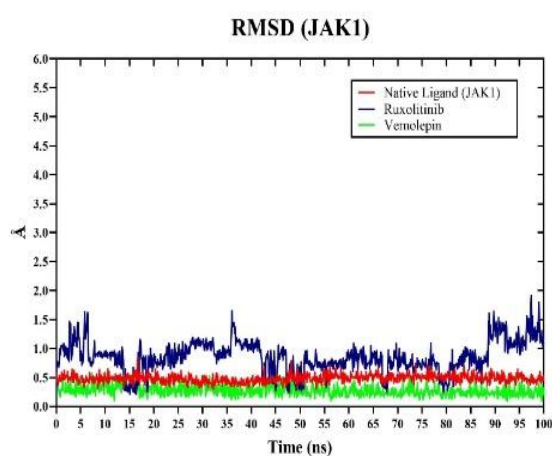
Ligan	Residue	Binding Affinity (kcal/mol)
Native ligand	LEU A: 959	-10.3
	ASP A: 1042	
	ASP A: 1003	
	ASP A: 1021*	
	GLU A: 957*	
	LEU A: 881*	
	PHE A: 958*	
	VAL A: 889*	
	ALA A: 906*	
	MET A: 956*	
Ruxolitinib	VAL A: 938	-7.5
	LEU A: 1010*	
	VAL A: 889*	
	LEU A: 1010*	
	LEU A: 881*	
11,13-Dihydrovernodolide	ARG A: 1007	-3.1
	ASP A: 1021*	
	GLU A: 957*	
Vernodalol	LEU A: 881*	-7.1
	VAL A: 889*	
12-methoxyVernolepin	GLY A: 962	-6.8
	GLU A: 966	
	PRO A: 960	
Vernomygdalin	VAL A: 889*	-8.2
	ALA A: 906*	
	VAL A: 889*	
Vernodalinalol	MET A: 956*	-7.2
	GLY A: 882	
	SER A: 963	
Vernolide	GLU A: 966	-8.1
	PHE A: 958*	
	ARG A: 1007	
Vernomygdin	ARG A: 1007	-8.2
Vernodalinal	SER A: 963	-7.7
	GLU A: 966	
Hydroxyvernodolide	ARG A: 1007	-8.2
	ASP A: 1021*	
Vernomenin	VAL A: 889*	-8.2
	GLY A: 962	
4, 15-Dihydrovernodalin	LEU A: 881* ARG A: 1007	-8.0
1,2,2',3'-Tetrahydrovernodalin	GLY A: 962	-8.5
	LEU A: 881*	
	VAL A: 889*	
1,2, 11,13,2',3' -Hexahydrovernodalin	GLY A: 962	-8.1
	LEU A: 881*	
	ASN A: 1008	
1,2,4,15,11,13,2' ,3- Octahydrovernodalin	GLY A: 962	-8.1
	LEU A: 881*	
	ARG A: 1007	

* = Residu asam amino dari native ligand yang dipertahankan pada senyawa uji

Beberapa parameter yang dilakukan salah satunya ialah *Root Mean Square Deviation* (RMSD). RMSD bertujuan untuk mengevaluasi penyimpangan konformasi ligan dari posisi awalnya selama simulasi. Nilai RMSD yang rendah dan kemiringan (*slope*) yang mendekati nol menunjukkan stabilitas ligan di dalam kompleks.

Semua ligan kompleks JAKI yaitu kompleks *native ligand*, Vernolepin, dan ruxolitinib menunjukkan nilai RMSD di bawah 5Å (Gambar 4) dengan *slope* yang mendekati nol. Adapun nilai RMSD dibawah 3Å menunjukkan stabilitas kompleks yang baik (Maharani et al.,2024).Di antara ketiganya, kompleks Vernolepin-JAKI menunjukkan nilai

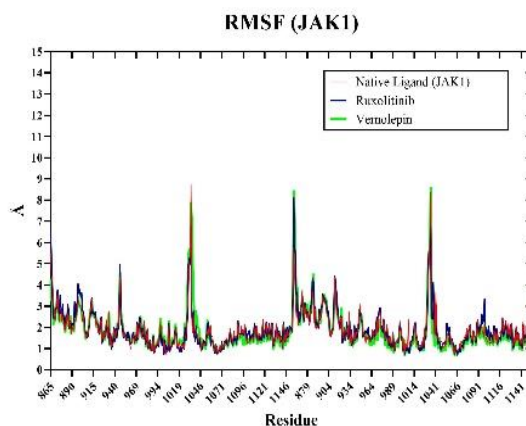
RMSD paling rendah pada kisaran 0,2Å - 0,4Å selama 100 ns, yang mengindikasikan stabilitas tertinggi. native ligand menunjukkan nilai RMSD yang relatif stabil selama simulasi yaitu berada pada kisaran 0,4 Å - 0,9. Hal ini mencerminkan kestabilan konformasi kompleks referensi dan menunjukkan bahwa struktur protein JAK1 tetap terjaga selama simulasi. pada kompleks JAK1-ruxolitinib, memperlihatkan grafik yang cenderung tidak konstan dengan nilai RMSD berada pada kisaran 0,7 Å - 1,5 Å dan mengalami kenaikan dimulai dari 5 ns. Nilai RMSD yang lebih tinggi menunjukkan bahwa ligan bergerak menjauh dari residu katalitik penting, sehingga mengurangi interaksi ikatan hidrogen. Ligan yang membentuk banyak ikatan hidrogen selama simulasi cenderung mempertahankan konformasi yang mirip dengan posisi awalnya. Berdasarkan perbandingan RMSD pada kompleks JAK1, Vernolepin merupakan ligan dengan kestabilan terbaik, diikuti oleh native ligand, sedangkan ruxolitinib menunjukkan fluktuasi RMSD yang lebih besar. Hal ini menunjukkan bahwa Vernolepin memiliki potensi sebagai kandidat inhibitor JAK1 dengan stabilitas dinamika yang lebih unggul dibandingkan obat pembanding. (Kusumaningrum et al., 2026).



Gambar 4. Hasil Analisis RMSD

Selain RMSD, terdapat *Root Mean Square Fluctuations* (RMSF) yang merupakan ukuran dari deviasi antara posisi partikel dan beberapa posisi referensi. RMSF dihitung untuk setiap residu asam amino penyusun protein guna menilai fluktuasi pergerakannya selama simulasi. Analisis ini bertujuan mengevaluasi fleksibilitas residu, terutama pada sisi aktif. Berdasarkan grafik RMSF protein JAK1 (Gambar 5), kompleks dengan *native ligand*, Ruxolitinib, dan senyawa Vernodalol menunjukkan pola fluktuasi yang relatif serupa dengan nilai RMSF umumnya berada pada kisaran

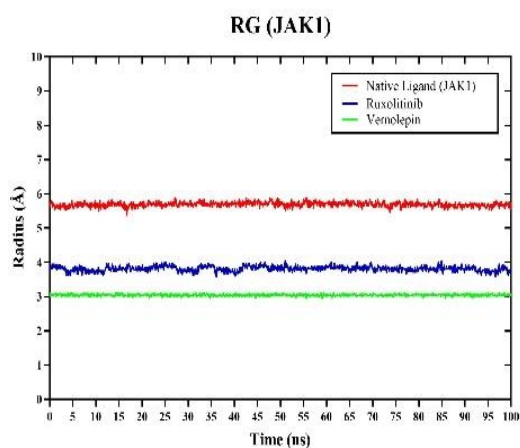
1- 4 Å dan beberapa puncak mencapai di atas 5 Å seperti pada residu I019-I046, I146, dan I014-I031. Puncak fluktuasi yang muncul pada residu tertentu terjadi secara konsisten pada seluruh sistem, yang menunjukkan bahwa fleksibilitas tersebut merupakan karakteristik intrinsik protein, bukan akibat ketidakstabilan interaksi ligan. Kemiripan pola RMSF antara Vernodalol dan ruxolitinib mengindikasikan bahwa senyawa uji mampu mempertahankan stabilitas interaksi yang sebanding dengan kontrol positif selama simulasi, meskipun terdapat fleksibilitas pada beberapa daerah protein. Nilai RMSF residu asam amino 889 untuk semua senyawa uji kurang dari 2,5Å. Interaksi kompleks protein-ligan dianggap lebih stabil bila nilai RMSF lebih rendah. Artinya, seluruh senyawa stabil saat berinteraksi dengan residu asam amino 889 (Pramesti dan Yanuar, 2025; Prasetyo et al., 2024).



Gambar 5. Hasil Analisis RMSF

Radius of gyration (RG) dalam simulasi dinamika molekuler digunakan untuk mengevaluasi perubahan ukuran dan kekompakan struktur protein selama simulasi. Adapun grafik RG dapat dilihat pada (Gambar 6). JAK1-Vernolepin cenderung memiliki nilai RG stabil tanpa pembesaran struktural yang berarti yang mana profil RG stabil dengan fluktuasi yang kecil dengan kisaran 3Å, mempertahankan konformasi yang ketat sepanjang 100ns, yang menunjukkan keadaan yang dipertahankan dan terikat erat. Berbeda pada kompleks JAK1-Ruxolitinib cenderung mempertahankan nilai RG sepanjang simulasi pada rentang 4Å. Pada kompleks native ligand JAK1 mempertahankan nilai konstan RG antara 5-6 Å, mengkonfirmasi kekompakan pengikatan yang telah terbukti sejak lama. Secara keseluruhan, senyawa uji menunjukkan profil RG yang baik, menunjukkan kemampuan kuat untuk menstabilkan

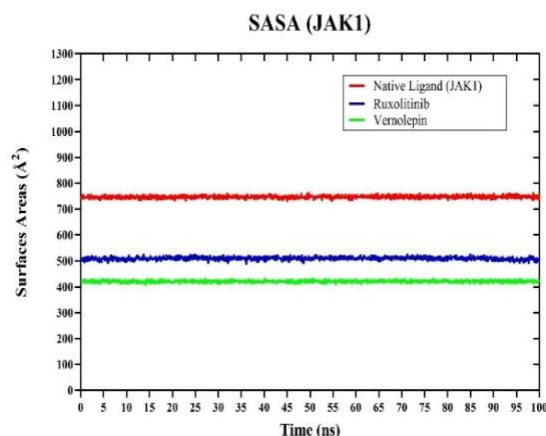
kantung pengikatan JAK1 pada Vernolepin. Tingkat fluktuasi rendah mendukung gagasan bahwa ligan membentuk kompleks yang kompak dan stabil. Nilai RG yang diperoleh menunjukkan adanya dinamika pada kompleks protein-ligan, yang sejalan dengan hasil analisis RMSD, yang mana sistem mengalami fluktuasi selama waktu simulasi. Dinamika ini mencerminkan kondisi yang lebih realistis dibandingkan metode *Molecular docking* statis, karena terjadinya penyesuaian konformasi antara protein dan ligan. Fluktuasi dalam interaksi protein-ligan tersebut berperan penting dalam menentukan kemampuan ligan sebagai inhibitor, yang mana kestabilan dan kekompakan struktur kompleks menjadi indikator potensial efektivitas pengikatan ligan terhadap protein target (Irsal et al., 2024; Maslikah et al., 2025).



Gambar 6. Hasil RG

Solvent Accessible Surface Area (SASA) merupakan parameter yang bertujuan untuk mengevaluasi luas permukaan serta pola pengikatan ligan. Hasil analisis SASA dapat dilihat pada (Gambar 7). Seluruh senyawa yang diuji menunjukkan grafik yang konsisten dan tidak memperlihatkan perubahan signifikan selama 100ns. Temuan ini mengindikasikan bahwa kedua ligan cenderung stabil dengan interaksi yang erat dan efektif antara ligan dan reseptor. Ini membuktikan bahwa kedua ligan membentuk kompleks yang lebih padat tanpa mengubah luas permukaannya. Di samping itu, nilai SASA yang konstan menunjukkan bahwa volume situs aktif dan total hidrofobisitas tetap terjaga, memastikan interaksi dengan residu kantung berlangsung secara optimal. Pada kompleks ligan asli - JAK1, nilai SASA mencapai puncaknya pada rentang $750\text{\AA}^2$ - $800\text{\AA}^2$ selama 100ns, diikuti oleh kompleks ruxolitinib pada kisaran $500\text{\AA}^2$, sementara kompleks Vernolepin mencatat nilai terendah di rentang 410 - $430\text{\AA}^2$. Nilai SASA yang tinggi

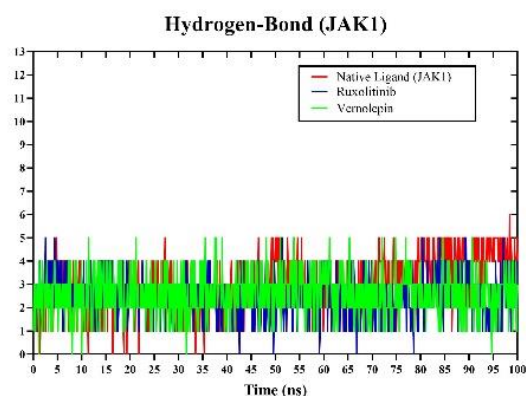
menunjukkan lebih banyak residu yang terpapar kepada pelarut, sedangkan nilai yang lebih rendah mengindikasikan bahwa residu protein lebih tersembunyi atau terbenam. Adanya pelipatan struktur yang lebih baik ditunjukkan oleh luas permukaan yang paling rendah untuk aksesibilitas pelarut (Chairunisa et al., 2023; Nezhad et al., 2025).



Gambar 7. Hasil Analisis SASA

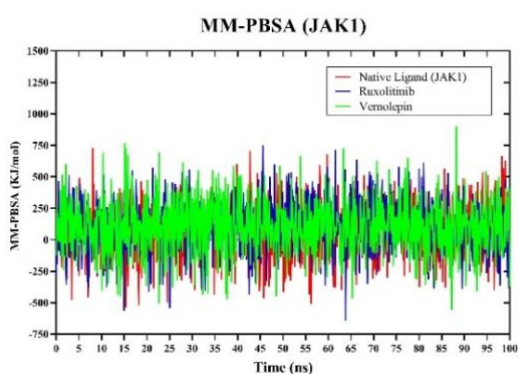
Ikatan hidrogen memegang peran penting dalam menetapkan kekuatan serta kestabilan hubungan antara protein dan ligan. Pemeriksaan tingkat okupansi (pengisian) ikatan hidrogen yang disajikan di (Gambar 8) menunjukkan adanya selisih di antara ketiga kompleks tersebut. Bagan memperlihatkan bahwa kompleks Vernolepin dan ligan asli punya tingkat pengisian yang lebih besar daripada kompleks ruxolitinib. Tingkat okupansi yang tinggi ini menunjukkan bahwa Vernolepin membentuk ikatan hidrogen yang kuat serta stabil dengan JAK1. Sebaliknya, okupansi ikatan hidrogen yang lebih rendah pada ruxolitinib memperlihatkan ikatan ini lebih lemah serta kurang stabil jika dibandingkan Vernolepin. Analisis terhadap ikatan hidrogen ini mendukung temuan-temuan yang ada, yang mana Vernolepin menunjukkan interaksi ikatan hidrogen yang lebih kuat dan stabil daripada ruxolitinib. Secara keseluruhan, parameter ini mengindikasikan bahwa Vernolepin memiliki interaksi yang lebih kuat dan stabil dengan JAK1 dibandingkan dengan kompleks JAK1-Ruxolitinib. Stabilitas ini sangat penting untuk efektivitas penghambatan karena mendukung keterikatan yang lebih konsisten dalam kondisi fisiologis. Di sisi lain, kompleks dengan ligan asli menunjukkan tingkat stabilitas tertinggi dan dijadikan sebagai kontrol dalam menilai perubahan struktur yang terjadi akibat pengikatan ligan (Akbar et al., 2025).

Makro bawaan YASARA digunakan untuk mengkalkulasi energi pengikatan MM-PBSA memakai force field AMBERI4, yang mana angka energi yang lebih positif merupakan ikatan yang lebih baik. pada kompleks JAK1 yang mana kompleks JAK1-Vernolepin memiliki angka rata-rata paling tinggi yakni 105.8168 kJ/mol, diikuti oleh kompleks JAK1-Ruxolitinib sebesar 104.7864 kJ/mol dan kompleks JAK1-*Native Ligand* dengan rata-rata 71.6486 kJ/mol.



Gambar 8. Hasil *Hydrogen Bond*

Analisis MM-PBSA pada YASARA menerapkan energi pengikatan dinyatakan sebagai angka positif yang mewakili besarnya interaksi oleh sebab itu kompleks Vernolepin dengan JAK1 lebih stabil dibanding kompleks Ruxolitinib dan kompleks Native ligand. Menariknya, jumlah ikatan hidrogen yang tercipta selama simulasi tidak sepenuhnya sesuai dengan hasil ini. Kompleks ruxolitinib hanya menciptakan 1 sampai 5 ikatan hidrogen, sementara ligan asli menciptakan rata-rata 5 ikatan hidrogen (Gambar 8). Hasil ini menunjukkan bahwa interaksi lain selain ikatan hidrogen juga ikut berperan dalam menstabilkan kompleks ligan-protein (Rasyid et al., 2026; Susmi et al., 2022).



Gambar 9. Hasil MM-PBSA

Korelasi antara hasil *Molecular docking* dan *Molecular Dynamics* (MD) dalam penelitian ini menunjukkan konsistensi dan saling mendukung dalam menilai potensi Vernolepin sebagai inhibitor JAK1 pada kanker payudara HER-2 positif. Hasil *docking*

menunjukkan bahwa Vernolepin memiliki afinitas pengikatan rendah (-8,2 kcal/mol) dan berinteraksi dengan residu kunci Val889 dan Phe958, yang penting untuk situs aktif JAK1. Analisis MD mendukung temuan ini, di mana kompleks Vernolepin-JAK1 menunjukkan stabilitas tinggi selama simulasi 100 ns, terlihat dari parameter RMSD (0,2-0,4 Å), RMSF (<2,5 Å pada residu kunci), RG (3 Å), SASA (+10-430 Å²), jumlah ikatan hidrogen yang stabil, serta energi MM-PBSA tertinggi (105,82 kJ/mol). Temuan ini menunjukkan bahwa interaksi yang diprediksi melalui *docking* dapat dipertahankan secara dinamis dalam kondisi simulasi, menguatkan prediksi aktivitas biologis Vernolepin. Dengan demikian, hasil *docking* dan MD saling melengkapi, memberikan dasar ilmiah bahwa Vernolepin memiliki potensi sebagai kandidat inhibitor JAK1.

Simpulan dan Saran

Studi ini menunjukkan bahwa senyawa sesquiterpen lakton dari *Vernonia amygdalina* berpotensi sebagai inhibitor JAK1 pada kanker payudara dengan overekspresi HER-2. Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa sesquiterpen lakton dari *Vernonia amygdalina*, khususnya Vernolepin, berpotensi sebagai inhibitor JAK1 pada kanker payudara overekspresi HER-2 sebab afinitas pengikatan rendah (-8,2 kcal/mol) dan interaksi dengan residu kunci Val889 dan Phe958. Hasil *Molecular Dynamics* mendukung temuan *Molecular docking*, dengan kompleks Vernolepin-JAK1 stabil secara dinamis selama simulasi 100 ns. Vernolepin menonjol dibanding senyawa lain karena kombinasi afinitas dan interaksi spesifik dengan residu kunci. Dengan demikian, Vernolepin berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat inhibitor JAK1, meskipun penelitian lanjutan secara *in vitro* dan *in vivo* masih diperlukan untuk memastikan efektivitas serta keamanannya.

Daftar Pustaka

- Abdulsalam, H., Hix, M. A., Philip, L., Singh, K., Walker, A. R., Nguyen, H. M. (2025). From *Docking* and *Molecular Dynamics* to Experimental Discovery: Exploring the Hydrophobic Landscapes of Heparanase to Design Potent Inhibitors. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 65(13), 6899-6912. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5c00371>
- Ahsana, D., Nashihah, S. (2021). *Molecular docking* Study of Flavonoid Compounds in The Guava Leaves (*Psidium Guajava* L.) Which Has Potential as Anti-Inflammatory

- COX-2 Inhibitors. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 2(2), 71.
- Akbar, N. H., Suarantika, F., Fakhri, T. M., Haniffadli, A., Muslimawati, K., & Putra, A. M. P. (2025). Screening, *docking*, and *Molecular Dynamics* analysis of *Mitragyna speciosa* (Korth.) compounds for targeting HER2 in breast cancer. *Current Research in Structural Biology*, 10. <https://doi.org/10.1016/j.crstbi.2025.100171>.
- Alfiani, D., Putri, M. P., & Widayanti, W. (2022). Literature Study: Obesitas sebagai Faktor Risiko pada Kanker Payudara Triple Negative. *Bandung Conference Series: Medical Science*, 2(1). <https://doi.org/10.29313/bcsms.v2i1.760>.
- Ao, Q., Tang, L., Bao, Y., Wang, M., Zhu, J., Chen, Y., Gao, J. (2026). Plant-derived natural compounds targeting drug resistance in ovarian cancer: Molecular mechanisms and therapeutic perspectives. *Phytomedicine*, Vol. 155. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2026.158065>.
- Asumi, S., Azra, F., Kusnanda, A. J. (2026). *Molecular docking Senyawa Bioaktif Tempuyung (Sonchus arvensis) Terhadap Reseptor ER- α Sebagai Inhibitor Kanker Payudara*. 18. <https://doi.org/10.35617/jfionline.v18i1.414>.
- Azam, I., Alam, S. S. M., Mir, S. A., Ali, S., Hoque, M. (2025). *Salvia miltiorrhiza* derived bioactive compounds inhibit key proteins of SARS-CoV-2: A *Molecular docking* and dynamic simulation study. *In silico Research in Biomedicine*, 1, 100106. <https://doi.org/10.1016/j.insr.2025.100106>.
- Chairunisa, F., Safithri, M., & Andrianto, D. (2023). *Molecular docking* of Red Betel Leaf Bioactive Compounds (*Piper crocatum*) as Lipoxigenase Inhibitor. In *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal*.
- Cheng, Y., Zhang, W., Sun, Q., Wang, X., Shang, Q., Liu, J., Sun, C. (2025). Probing the biological efficacy and mechanistic pathways of natural compounds in breast cancer therapy via the Hedgehog signaling pathway. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, Vol. 15. Xi'an Jiaotong University. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2024.101143>.
- Choironi, N. A., Prameswari, S. G., & Baroroh, H. N. (2025). *In silico* Approach of Flavonol in *Hibiscus sabdariffa* as Proteasome Inhibitors Targeting the Ubiquitin-Proteasome Pathway. *Chimica et Natura Acta*, 13(3), 239-252. <https://doi.org/10.24198/cna.v13.n3.63571>.
- Djeujo, F. M., Stablum, V., Pangrazzi, E., Ragazzi, E., Frolidi, G. (2023). Luteolin and Vernodalol as Bioactive Compounds of Leaf and Root *Vernonia amygdalina* Extracts: Effects on α -Glucosidase, Glycation, ROS, Cell Viability, and *In silico* ADMET Parameters. *Pharmaceutics*, 15(5). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15051541>.
- Faris, A., Cacciatore, I., Alnajjar, R., Hadni, H., Aouidate, A., Mothana, R. A., Elhallaoui, M. (2024). Revealing innovative JAK1 and JAK3 inhibitors: a comprehensive study utilizing QSAR, 3D-Pharmacophore screening, *Molecular docking*, *Molecular Dynamics*, and MM/GBSA analyses. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1348277>.
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2024). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Tersedia melalui: <https://gco.iarc.who.int/today>, diakses pada [10 Maret 2026].
- Galuh, I. R. D., Putri, L. A., Rahma, N., Rido, B. L., Lindawati, S., Rofik Usman, M., S. (2025). Analisis *Docking* Molekular Senyawa Fitokimia dari Biji Lada Hitam (*Piper nigrum* L.) terhadap Reseptor Specific Permease IIC Component UlaA (4RP9) sebagai Kandidat Antibakteri *Escherichia coli*. *Jurnal Farmasi dan Manajemen Kefarmasian*, 2(1), 50-61.
- Hapsari, N. P., Rahmawati, D. R., Nugraheni, N., Hanifa, M., Satria, D., Hasibuan, P. A. Z., Meiyanto, E. (2024). Africa leaf (*Vernonia amygdalina* Delille.) DCM extract synergistically supports growth suppression effect of doxorubicin on MCF7 and MCF7/HER2 with different effects on cell cycle progression and apoptosis evidence. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 14(7), 75-81.

- <https://doi.org/10.7324/JAPS.2024.180163>.
- Hasibuan, P. A. Z., Keliat, J. M., Lubis, M. F., Nasution, A. (2024). The ethyl acetate extract of *Vernonia amygdalina* leaf ameliorates gemcitabine effect against migration and invasion of PANC-I cells via down-regulation the VEGF, COX2, and RAS/MEK pathways. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 32(1). <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101872>.
- Hasibuan, P. A. Z., Sitorus, R. K. U. A. B., Hermawan, A., Huda, F., Waruwu, S. B., & Satria, D. (2024). Anticancer activity of the ethylacetate fraction of *Vernonia amygdalina* Delile towards overexpression of HER-2 breast cancer cell lines. *Pharmacia*, 71, 1-8. <https://doi.org/10.3897/PHARMACIA.71.E125788>.
- Huda, F., Bashari, M. H., Satria, D., Hermawan, A., Hasibuan, P. A. Z., Dwiwina, R. G., Hermawan, R. (2024). Cancer Chemotherapeutic Effect of *Vernonia amygdalina* Delile on Glioblastoma Brain Cancer Cell. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 25(10), 3589-3595. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2024.25.10.3589>.
- Irsal, R. A. P., Gholam, G. M., Firdaus, D. A., Liwanda, N., Chairunisa, F. (2024). *Molecular docking* and Dynamics of *Xylocarpus granatum* as A Potential Parkinson's Drug Targeting Multiple Enzymes. *Borneo Journal of Pharmacy*, 7(2), 161-171. <https://doi.org/10.33084/bjop.v7i2.6810>.
- Jisaka, M., Ohigashi, H., Takegawa, K., Koshimizu, K., & Huffman, M. A. (1993). Antitumoral and Antimicrobial Activities of Bitter Sesquiterpene Lactones of *Vernonia amygdalina*, a Possible Medicinal Plant Used by Wild Chimpanzees. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, Vol. 57, pp. 833-834. <https://doi.org/10.1271/bbb.57.833>.
- Keeratichamroen, S., Lirdprapamongkol, K., Thongnest, S., Boonsombat, J., Chawengrum, P., Sornprachum, T., Svasti, J. (2022). JAK2/STAT3-mediated dose-dependent cytostatic and cytotoxic effects of sesquiterpene lactones from *Gymnanthemum extensum* on A549 human lung carcinoma cells. *Oncology Reports*, 47(1). <https://doi.org/10.3892/or.2021.8217>.
- Kupchan, S., Morris, Hemingway, Richard, J., Karim, A., Werner, D. (1969). Tumor Inhibitors. *The Journal of Organic Chemistry*, 12(34), 3909.
- Kusumaningrum, A. P., Astuti, E., & Pranowo, H. D. (2026). *Molecular docking* study and *Molecular Dynamics* simulation of quinazoline derivatives targeting p53 and EGFR proteins as anti gastric cancer. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 16(3), 131-139. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2026.259319>.
- Laurella, L. C., Mirakian, N. T., García, M. N., Grasso, D. H., Sülsen, V. P., Papademetrio, D. L. (2022, June 1). Sesquiterpene Lactones as Promising Candidates for Cancer Therapy: Focus on Pancreatic Cancer. *Molecules*, Vol. 27. MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27113492>.
- Lawrenti, H. (2023). *Terapi Kanker Payudara Stadium Lanjut HER2 (+). CDK-32I*, 50(10), 565-569.
- Lestari, I. W., Siregar, K. A. A. K., & Kustiawan, P. M. (2025). Potensi Propolis Homotrigona apicalis Sebagai Inhibitor NLRP3 Pada Aterosklerosis: Studi *in silico*. *Biota : Jurnal Ilmiah Ilmu-Ilmu Hayati*, 282-294. <https://doi.org/10.24002/biota.v10i3.10862>.
- Li, X., Zhang, X., Yin, S., Nie, J. (2025). Challenges and prospects in HER2-positive breast cancer-targeted therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Vol. 207. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104624>.
- Luo, X., Jiang, Y., Fronczek, F. R., Lin, C., Izevbigie, E. B., Lee, K. S. (2011). Isolation and structure determination of a sesquiterpene lactone (vernodalinalol) from *Vernonia amygdalina* extracts. *Pharmaceutical Biology*, 49(5), 464-470. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.523429>.
- Maharani, D. A., Adelina, R., Aini, A. Q., & Supandi. (2024). *Molecular docking* and Dynamic Simulation of Erythrina fusca Lour Chemical Compounds Targeting VEGFR-2 Receptor for Anti-Liver Cancer Activity. *Jurnal Kimia Valensi*, 10(1), 106-114. <https://doi.org/10.15408/jkv.v10i1.35295>.
- Mariana, M., Abbas, S., Salamiah, S., Soedijo, S., Marsuni, Y., Sepe, M., Rosa, H. O. (2023).

- In silico* Analysis of *Aspergillus flavus* Fungal Proteins: Structural and Functional Insights Using Its Primers. *Pakistan Journal of Phytopathology*, 35(2), 397-408. <https://doi.org/10.33866/PHYTOPATHOL.035.02.1037>.
- Maslikah, S. I., Fatchiyah, Widyandana, M. H., Rifai, M., Warsito, & Djati, M. S. (2025). *Molecular docking* and dynamic simulation of sesamin from *Piper crocatum* Ruiz & Pav as an inhibitor of canonical NF- κ B: Potential anti-inflammatory mechanism. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*, 13(3), 848-856. https://doi.org/10.56499/jppres24.2070_13.3.848.
- Nerdy, N., Margata, L., Meliala, L., Purba, J. S., Sembiring, B. M., Ginting, S., Bakri, T. K. (2021). *In silico* Evaluation of the Physicochemical, Pharmacokinetics, and Toxicity Profiles of Sesquiterpene Lactones of South African Leaf (*Vernonia amygdalina* Delile). *Tropical Journal of Natural Product Research*, 5(10), 1835-1840. <https://doi.org/10.26538/tjnpr/v5i10.21>.
- Nezhad, N. G., Buhari, S. B., Eskandari, A., Albayati, S. H., Omotayo, O. F., Leow, T. C. (2025). Improving the thermostability and substrate affinity of IsPETase through the S209H mutation, and exploring the structural role of the N-terminal: a computational study. *3 Biotech*, 15(4). <https://doi.org/10.1007/s13205-025-04258-w>.
- Pramesti, , Anastasia, RisvinaLealita Ajie, 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). <https://doi.org/10.33479/jfmc.v3i2.79>.
- Prasetyo, A. P., Mumpuni, E., Rahmadhani, S. H., Amin, S. (2024). Studi *In silico* Senyawa Bioaktif pada Daun Yakon (*Smallanthus sonchifolius*), Kayu Secang (*Caesalpinia sappan* L.), Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) Sebagai Antidiabetes Mekanisme Kerja Inhibitor SGLT-2. *Pharmaceutical and Biomedical Sciences Journal (PBSJ)*, 6(2), 72-85. <https://doi.org/10.15408/pbsj.v6i2.39508>.
- Quddus, R., Akhtar, S., Kiran, U., Shah, S. R. (2026). Screening & Identification of aromatase inhibitors from natural sources towards therapeutic management of breast cancer using computational simulations. *Letters in Drug Design and Discovery*. <https://doi.org/10.1016/j.lidd.2026.100290>.
- Ramadhan, H., Pambudi, R., Yulida, J. A., Dharmayati, E. (2026). Inhibitor HMG-CoA Reductase dan Cholesterol-7 Alpha-Hydroxylase dari Senyawa Aktif Genus *Alphitonia* : Studi *In silico*. *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 7(1), 33.
- Ramadhani, L. ,Syandinda, Hasnaussalim, H., Sigalingging, Y. A. N., Auli, N. , W., Saputro, A. H. (2025). Indonesian Journal of Chemical Science. In *J. Chem. Sci* (Vol. 14). Retrieved from <http://journal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>.
- Rasyid, H., Darussalam, M. I., Firdaus, M., Asmi, N., Bahrin, B. (2026). *In silico* design of Isoindolinone-Hydrazide hybrid compounds as antiplasmodium through *Molecular docking*, *Molecular Dynamics* simulation, and MM-PBSA calculation. *Chemical Physics Impact*, 12. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2025.100990>.
- Saputra, Z., Susanti, A., Toelle, D. O., Yulianti, L., Al Azzami, M. F., Putri, N., Sutisna, Y. A. (2023). Perbandingan Efektivitas Parasetamol, Fenasetin, dan Asetanilida sebagai Analgesik dan Anti-Inflamasi Menggunakan Metode *Molecular docking*. *Dalton : Jurnal Pendidikan Kimia Dan Ilmu Kimia*, 6(1), 74. <https://doi.org/10.31602/dl.v6i1.9958>.
- Sinisi, A., Millán, E., Abay, S. M., Habluetzel, A., Appendino, G., Muñoz, E., Tagliatella-Scafati, O. (2015). Poly-Electrophilic Sesquiterpene Lactones from *Vernonia amygdalina*: New Members and Differences in Their Mechanism of Thiol Trapping and in Bioactivity. *Journal of Natural Products*, 78(7), 1618-1623. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00179>.
- Sonnenblick, A., Agbor-tarh, D., de Azambuja, E., Hultsch, S., Izquierdo, M., Liu, M., Sotiriou, C. (2021). STAT3 activation in HER2-positive breast cancers: Analysis of data from a large prospective trial. *International Journal of Cancer*, 148(6), 1529-1535. <https://doi.org/10.1002/ijc.33385>.
- Susmi, T. F., Rahman Khan, M. M., Rahman, A., Mahmud, S., Saleh, M. A., Reza, M. A., Rahi,

- M. S. (2022). In vitro antioxidant and cytotoxicity activities and *in silico* anticancer property of methanolic leaf extract of *Leucas indica*. *Informatics in Medicine Unlocked*, 31. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2022.100963>.
- Syamsi, L. N., Syamsudin, S., Mumpuni, E., Widowati, W., Nursanti, O., Qodriah, R. (2025). Analisis *In silico* Senyawa Curcuma xanthorrhiza dan Moringa oleifera sebagai Kandidat Antiinflamasi. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, 7(1). <https://doi.org/10.37311/jsscr.v7i1.30385>.
- Tuasha, N., Escobar, Z., Seifu, D., Gadisa, E., Petros, B., Sterner, O., Oredsson, S. (2022). Cytotoxic and other bioactivities of a novel and known sesquiterpene lactones isolated from *Vernonia leopoldi* (Sch. Bip. ex Walp.) Vatke in breast cancer cell lines. *Toxicology Reports*, 9, 382-392. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.02.011>.
- Varghese, A., Liu, J., Patterson, T. A., Hong, H. (2025). Integrating *Molecular Dynamics*, *Molecular docking*, and Machine Learning for Predicting SARS-CoV-2 Papain-like Protease Binders. *Molecules*, 30(14). <https://doi.org/10.3390/molecules30142985>.
- Wang, Z., Sun, L., Xu, Y., Liang, P., Xu, K., Huang, J. (2023). Discovery of novel JAK1 inhibitors through combining machine learning, structure-based pharmacophore modeling and bio-evaluation. *Journal of Translational Medicine*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04443-6>