

**STUDI MOLEKULER POTENSI SENYAWA PADA
DAUN *Clinacanthus nutans* SEBAGAI ANTIPROLIFERASI
KANKER PAYUDARA MENGGUNAKAN PENDEKATAN
BIOINFORMATIKA**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm.)
di Jurusan Farmasi pada Fakultas MIPA**



Oleh:

Fairuz Afifah Ramadhani

08061282025061

**JURUSAN FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2024

HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL

Judul Makalah Hasil : Studi Molekuler Potensi Senyawa pada Daun *Clinacanthus nutans* sebagai Antiproliferasi Kanker Payudara Menggunakan Pendekatan Bioinformatika
Nama Mahasiswa : Fairuz Afifah Ramadhani
NIM : 08061282025061
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Pembimbing dan Pembahas pada Seminar Hasil di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 3 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

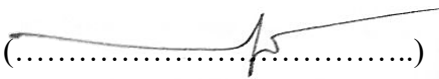
Inderalaya, 8 Januari 2024

Pembimbing :

1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 1970100119999031003

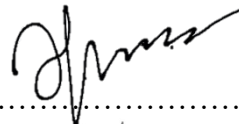
(..........)

2. Dr. apt. Shaum Shiyani, M.Sc
NIP. 198605282012121005

(..........)

Pembahas :

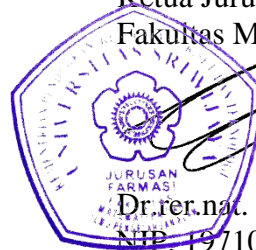
1. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002

(..........)

2. apt. Vitri Agustiarini, M.Farm.
NIP. 199308162019032025

(..........)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr. rer. nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI


Judul Makalah Hasil : Studi Molekuler Potensi Senyawa pada Daun *Clinacanthus nutans* sebagai Antiproliferasi Kanker Payudara Menggunakan Pendekatan Bioinformatika
Nama Mahasiswa : Fairuz Afifah Ramadhani
NIM : 08061282025061
Jurusan : Farmasi

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Sidang Ujian Skripsi di Jurusan Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya pada tanggal 12 Januari 2024 serta telah diperbaiki, diperiksa dan disetujui sesuai dengan masukan panita sidang skripsi.

Inderalaya, 16 Januari 2024

Ketua :

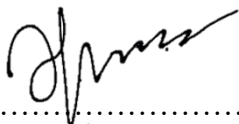
1. Dr. Nirwan Syarif, M.Si.
NIP. 1970100119999031003

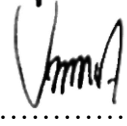
(..........)

Anggota:

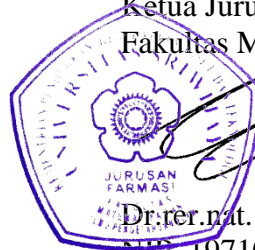
1. Dr. apt. Shaum Shiyani, M.Sc
NIP. 198605282012121005
2. Laida Neti Mulyani, M.Si.
NIP. 198504262015042002
3. apt. Vitri Agustiarini, M.Farm.
NIP. 199308162019032025

(..........)

(..........)

(..........)

Mengetahui,
Ketua Jurusan Farmasi
Fakultas MIPA UNSRI



Dr.rer.nat. apt. Mardiyanto, M.Si.
NIP. 197103101998021002

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama mahasiswa : Fairuz Afifah Ramadhani
NIM : 08061282025061
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri dan karya ilmiah ini belum pernah diajukan sebagai pemenuhan persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan strata satu (S1) dari Universitas Sriwijaya maupun perguruan tinggi lain.

Semua informasi yang dimuat dalam skripsi ini yang berasal dari penulis lain baik yang dipublikasikan atau tidak telah diberikan penghargaan dengan mengutip nama sumber penulis secara benar. Semua isi dari skripsi ini sepenuhnya menjadi tanggung jawab saya sebagai penulis.

Demikianlah surat pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Indralaya, 21 Januari 2024

Penulis,



Fairuz Afifah Ramadhani

NIM. 08061282025061

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama mahasiswa : Fairuz Afifah Ramadhani
NIM : 08061282025061
Fakultas/Jurusan : MIPA/Farmasi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya “hak bebas royalti non-eksklusif (*non-exclusively royalty-free right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: “Studi Molekuler Potensi Senyawa pada Daun *Clinacanthus nutans* sebagai Antiproliferasi Kanker Payudara Menggunakan Pendekatan Bioinformatika” beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmediia/ memformatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir atau skripsi saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/ pencipta dan sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikianlah pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya.

Indralaya, 21 Januari 2024

Penulis,



Fairuz Afifah Ramadhani

NIM.08061282025061

HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

(Dengan menyebut nama Allah yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang)

Skripsi ini saya persembahkan kepada Allah SWT, Nabi Muhammad SAW, Alm. Bunda, Ayah, Adik-adik, serta orang-orang baik di sekitar yang selalu mendoakan dan menemani saya sepenuh hati

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan, sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain), dan hanya kepada Tuhanmulah engkau berharap.”

(QS. Al-Insyirah: 5-8)

“... dan aku belum pernah kecewa dalam berdoa kepada-Mu, ya Tuhanku.”

(QS. Maryam; 4)

“Ingatlah, hanya dengan mengingat Allah hati menjadi tenteram.”

(QS. Ar-Rad: 28)

“Katakanlah “Wahai hamba-hamba-Ku yang melampaui batas terhadap diri mereka sendiri! Janganlah kamu berputus asa dari rahmat Allah. Sesungguhnya Allah mengampuni dosa-dosa semuanya. Sungguh, Dialah Yang Maha Pengampun, Maha Penyayang.”

(QS. Az-Zumar: 53)

Motto:

Tetaplah hidup dengan baik dan terus berdoa.

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kepada Allah SWT Tuhan Semesta Alam yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul "Studi Molekuler Potensi Senyawa pada Daun *Clinacanthus nutans* sebagai Antiproliferasi Kanker Payudara Menggunakan Pendekatan Bioinformatika". Penyusunan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Jurusan Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sriwijaya.

Peneliti menyadari dalam penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT, berkat rahmat, ridho, dan kehendak-Nya penulis mampu menyelesaikan studi dalam keadaan sehat walafiat sampai saat ini dan junjungannya, Nabi Muhammad SAW.
2. Kedua orang tua tersayang penulis, Almarhumah Bunda (Fasanti) dan Ayah (Asari) yang selalu memberikan penulis kasih sayang serta dukungan, doa, pertolongan, motivasi yang tak henti sehingga penulis mampu menyelesaikan perkuliahan dengan lancar. Terima kasih kepada Almarhumah Bunda yang menjadi alasan pribadi penulis meneliti penyakit ini, walaupun tidak sempat menyaksikan secara langsung tetapi penulis selalu bisa merasakan cintanya. Terima kasih kepada Ayah yang menjadi kuat untuk penulis dan selalu membuat penulis tidak merasa sendiri. *Rabbighfirlil wali walidayya, warham huma kama rabbayani shagira.*
3. Adik-adik penulis (Fatih, Zaki, dan Faza), yang senantiasa mendoakan dan memberikan semangat kepada penulis selama perkuliahan sehingga penulis

dapat terus berjuang. Semoga kita semua selalu berada di perlindungan Allah SWT.

4. Keluarga besar penulis yang selalu menghibur dan mendoakan penulis bahkan ketika sudah lama tidak bertemu. Semoga kita semua selalu berada di perlindungan Allah SWT.
5. Diri sendiri, Fairuz Afifah Ramadhani, yang telah mampu bertahan, yang telah berjuang melawan rasa malas dan berkerja keras untuk menyelesaikan skripsi ini, yang telah kuat untuk menghentikan pikiran buruk sendiri. Terima kasih karena tidak pernah menyerah dan tetap mau hidup hingga saat ini.
6. Bapak Prof. Dr. Ir. H. Anis Saggaf, MSCE selaku Rektor Universitas Sriwijaya, Bapak Hermansyah, S.Si., M.Si.,PhD selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, dan Bapak Dr.rer.nat.apr. Mardiyanto, M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi atas sarana dan prasarana yang telah diberikan kepada penulis sehingga penulisan skripsi ini berjalan dengan lancar.
7. Bapak Dr. Nirwan Syarif, M.Si dan Bapak Dr. apt. Shaum Shiyani, M.Sc selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, memberikan semangat, doa, nasihat dan berbagai masukan untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik.
8. Ibu Laida Neti Mulyani, M.Si dan Ibu Apt. Vitri Agustiarini, M.Farm., selaku dosen pembahas yang telah meluangkan waktu dan memberikan saran kepada penulis.
9. Kepada semua dosen-dosen Jurusan Farmasi, Ibu apt. Herlina, M.Kes.; Ibu Dr. apt. Hj. Budi Untari, M.Si.; Ibu apt. Indah Soliha, M.Si.; Ibu apt. Dina Permata Wijaya, M.Si.; Ibu apt. Anisa Amriani, M.Farm.; Ibu apt. Fitriya, M.Si.; Ibu apt. Rennie Puspa Novita, M.Farm.Klin; Ibu apt. Viva Starlista, M.Pharm.Sci.; Ibu apt. Elsa Fitria Apriani, M. Farm; Ibu apt. Sternatami Liberitera, M.Farm.; dan Bapak apt. Adik Ahmadi, M.Si. yang telah memberikan pengetahuan, wawasan dan bantuan dalam studi selama perkuliahan.

10. Seluruh staf (Kak Ria dan Kak Erwin) dan analis laboratorium (Kak Tawan, Kak Erwin, Kak Fit, Kak Isti, dan Kak Fitri) Jurusan Farmasi FMIPA Universitas Sriwijaya yang telah banyak memberikan bantuan sehingga penulis bisa menyelesaikan studi tanpa hambatan
11. Teman seperjuangan penulis “Frutuoso” yang terdiri dari Shilvia Maharani dan Merry Yolanda Serafin Sitorus. Terima kasih karena sudah membantu penulis selama perkuliahan, mendengarkan keluh kesah, dan selalu membersamai penulis selama proses penyusunan skripsi.
12. Sahabat penulis tersayang dari SMP “Batu Apung” yaitu Yasmina Ar-Ranaa dan Zamaya Pramestidiani yang tak henti mendoakan, mendengarkan curhatan, memberikan solusi, dan selalu menjadi tempat penulis berkeluh kesah. Semoga kita bisa sukses bersama.
13. Teman-teman tersayang dari SMA kelas 12 MIA 2 yang selalu menjadi tempat penulis bercerita dan mengisi kembali energi positif meskipun sudah jarang bertemu. Terima kasih sudah mendoakan dan memberikan semangat kepada penulis. *See you all on top!*
14. Teman-teman tersayang “Axury” yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan kepada penulis. Penulis akan selalu menunggu kabar baik kalian. *See you all on top!*
15. Teman-teman seperjuangan Farmasi angkatan 2020 terutama Farmasi A, yang telah membantu penulis untuk berjuang di perkuliahan. Terima kasih atas kebersamaan dan pengalaman yang telah dilewati selama kurang lebih 4 tahun ini.
16. Kakak-kakak Farmasi 2017, 2018, dan 2019 yang telah memberikan arahan serta dukungannya selama perkuliahan dan penelitian. Adik-adik 2021 2022, dan 2023 yang telah membantu dan mendoakan penulis.
17. Asmaraloka, yang menjadi salah satu saksi perjuangan penulis menyelesaikan skripsi ini dari awal. Terima kasih sudah memberikan dukungan, motivasi, doa, dan semangat kepada penulis sehingga penulis merasa ditemani dan kuat untuk berjuang. Semoga penulis bisa membalasnya dan tetap terus bersama.

18. Seluruh pihak yang belum bisa disebutkan satu-persatu dan telah banyak membantu serta memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan studi hingga selesai.

Semoga Allah SWT memberikan balasan yang berlipat ganda kepada semua pihak yang telah memberikan bantuan dan semoga doa baik yang telah kalian berikan dapat menjadi penolong untuk diri kalian sendiri.

Indralaya, 21 Januari 2024

Penulis,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Fairuz Afifah Ramadhani'.

Fairuz Afifah Ramadhani

NIM.0806128202506

**MOLECULAR STUDY POTENTIAL OF COMPOUNDS IN
CLINACANTHUS NUTANS LEAF AS ANTIPROLIFERATIVE BREAST
CANCER USING A BIOINFORMATICS APPROACH**

**Fairuz Afifah Ramadhani
08061282025061**

ABSTRACT

Breast cancer is an abnormality in the breast in the form of a tumor due to cell proliferation. This research aims to predict the molecular potential of *Clinacanthus nutans* leaf compounds for antiproliferative activity in breast cancer using a bioinformatics approach. Extracts containing potential compounds were examined for their molecular interactions. The pkCSM database displayed the ADMET profile of each compound. The SwissADME database displayed the results of druglikeness analysis for each compound that fulfill Lipinski's rules. The GeneCards database identified breast cancer proliferation genes and the SwissTargetPrediction database identified compound target protein genes, intersecting target genes identified via FunRich. STRING and Cytoscape build a protein-protein interaction network and predicted the top 10 hub genes based on degree values. ClueGO analyzed GO/KEGG enrichment, obtained targets with the main breast cancer pathways, namely EGFR, ESR1, ERBB2, and PGR. Preparation and virtual screening of receptors and ligands using Pymol and Pyrx. Docking was validated internally with native ligands and externally with drug ligands from the TTD database. The selected result is the lowest binding affinity and RMSD <math><2\text{\AA}</math>. Docking of the test ligand with the receptor is carried out using a validation-like docking protocol. Visualization and evaluated of the best results was evaluated based on RMSD values, binding affinity and amino acid interactions. The compounds with the most potential are Dehydrovomifoliol and Curdione, which have an RMSD of 0, interact with amino acids in the binding pocket, and the binding affinity is close to validation with the best binding affinity for the Curdione-ESR1 complex, namely -7.3 kcal/mol. Visualization of the binding pocket of the receptor-ligand complex is carried out to see the ability of the test ligand as an inhibitor and its pharmacophore group.

Keywords: antiproliferative, breast cancer, *Clinacanthus nutans*, bioinformatics, molecular

**STUDI MOLEKULER POTENSI SENYAWA PADA DAUN
CLINACANTHUS NUTANS SEBAGAI ANTIPROLIFERASI KANKER
PAYUDARA MENGGUNAKAN PENDEKATAN BIOINFORMATIKA**

**Fairuz Afifah Ramadhani
08061282025061**

ABSTRAK

Kanker payudara adalah kelainan pada payudara yang berupa tumor karena proliferasi sel. Penelitian ini bertujuan memprediksi potensi molekuler dari senyawa daun *Clinacanthus nutans* terhadap aktivitas antiproliferasi kanker payudara dengan pendekatan bioinformatika. Ekstrak yang memiliki senyawa potensi ditelaah interaksi molekulernya. Basis data pkCSM menampilkan profil ADMET tiap senyawa. Basis data SwissADME menampilkan hasil analisis *druglikeness* tiap senyawa memenuhi aturan Lipinski. Basis data GeneCards mengidentifikasi gen proliferasi kanker payudara dan basis data SwissTargetPrediction mengidentifikasi gen protein target senyawa, gen target yang saling berpotongan diketahui lewat FunRich. STRING dan Cytoscape membangun jejaring interaksi protein-protein dan prediksi top 10 gen hub berdasarkan nilai *degree*. ClueGO menganalisis GO/KEGG *enrichment*, didapat target dengan jalur utama kanker payudara, yaitu EGFR, ESR1, ERBB2, dan PGR. Preparasi dan skrining virtual reseptor dan ligan menggunakan Pymol dan Pyrx. Docking divalidasi secara internal dengan ligan asli dan eksternal dengan ligan obat dari basis data TTD. Hasil yang dipilih adalah *binding affinity* terendah dan RMSD $< 2\text{\AA}$. Docking ligan uji dengan reseptor dijalankan dengan protokol docking seperti validasi. Visualisasi dan evaluasi hasil terbaik berdasarkan nilai RMSD, *binding affinity*, dan interaksi asam amino. Senyawa paling berpotensi adalah *Dehydrovomifoliol* dan *Curdione*, yang memiliki RMSD 0, berinteraksi dengan asam amino pada *binding pocket*, dan *binding affinity* mendekati hasil pada validasi dengan *binding affinity* terbaik pada kompleks *Curdione*-ESR1 yaitu -7,3 kcal/mol. Visualisasi *binding pocket* kompleks reseptor-ligan dilakukan untuk melihat kemampuan ligan uji sebagai inhibitor dan gugus farmakofornya.

Kata Kunci: antiproliferasi, kanker payudara, *Clinacanthus nutans*, bioinformatika, interaksi molekuler

DAFTAR ISI

SKRIPSI.....	1
HALAMAN PENGESAHAN MAKALAH SEMINAR HASIL	ii
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH.....	iv
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN DAN MOTTO.....	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRACT.....	xi
ABSTRAK.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xx
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Perumusan Masalah	5
1.3 Tujuan	5
1.4 Manfaat	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Kanker Payudara.....	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Sub-tipe Intrinsik	8
2.1.3 Faktor Risiko.....	10
2.1.4 Diagnosis	11
2.1.5 Pengobatan.....	12
2.2 Proliferasi.....	13
2.2.1 Definisi.....	13
2.2.2 Proses Proliferasi Sel Kanker Payudara.....	14
2.3 <i>Clinacanthus nutans</i>	15

2.3.1	Klasifikasi dan Morfologi	15
2.3.2	Kandungan dan Khasiat	16
2.3.3	<i>Ultrasound-assisted Extraction</i>	17
2.3.4	<i>Gas Chromatography-Mass Spectrum</i>	18
2.4	Bioinformatika	18
2.4.1	Studi <i>In Silico</i>	19
2.5	Aplikasi dan Website	24
2.5.1	PubChem.....	24
2.5.2	Protein Data Bank	25
2.5.3	pKCSM	26
2.5.4	SwissADME	27
2.5.5	SwissTargetPrediction	28
2.5.6	DisGeNet	29
2.5.7	FunRich.....	30
2.5.8	Cytoscape.....	31
2.5.9	STRING	33
2.5.10	PyMOL	34
2.5.11	Pyrx.....	35
2.5.12	TTD.....	37
2.5.13	Biovia Discovery Studio.....	38
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....		39
3.1	Waktu dan Tempat Penelitian.....	39
3.2	Alat dan Bahan.....	39
3.2.1	Alat.....	39
3.2.2	Bahan	39
3.3	Prosedur Penelitian	40
3.3.1	Karakterisasi Sampel	40
3.3.2	Studi <i>In Silico</i>	41
3.3.3	Alur Penelitian	48
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		49
4.1	Karakterisasi Sampel	49

4.2 Studi In Silico	51
4.2.1 <i>Network Pharmacology</i>	51
4.2.2 <i>Molecular Docking</i>	79
BAB V KESIMPULAN	106
5.1 Kesimpulan	106
5.2 Saran	106
DAFTAR PUSTAKA	108
LAMPIRAN	119
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	152

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Hasil GC-MS Senyawa Daun <i>Clinacanthus nutans</i>	49
Tabel 2. Data Senyawa dari PubChem.....	51
Tabel 3. Data Kemampuan Absorpsi Senyawa.....	53
Tabel 4. Data Kemampuan Distribusi Senyawa	55
Tabel 5. Data Kemampuan Metabolisme Senyawa	56
Tabel 6. Data Kemampuan Ekskresi Senyawa	58
Tabel 7. Data Kemampuan Toksisitas Senyawa.....	59
Tabel 8. Hasil Analisis <i>Drug Likeness</i>	61
Tabel 9. Jumlah Protein Target Senyawa.....	63
Tabel 10. Jumlah Gen Target Proliferasi Kanker Payudara.....	64
Tabel 11. Nilai Degree <i>Top 10 hub-gene</i>	70
Tabel 12. Kode PDB Struktur Kristal Reseptor	79
Tabel 13. Hasil Preparasi Reseptor dan Pemisahan Ligan.....	81
Tabel 14. Hasil Minimasi Energi Senyawa.....	82
Tabel 15. Hasil <i>Docking</i> Ligan Asli dengan Reseptor	84
Tabel 16. Hasil Interaksi Asam Amino Reseptor dengan Ligan Asli	86
Tabel 17. Hasil <i>Docking</i> Obat dengan Reseptor	87
Tabel 18. Hasil Interaksi Asam Amino Reseptor dengan Obat	90
Tabel 19. Hasil <i>Docking</i> Ligan Uji dengan Reseptor	91
Tabel 20. Visualisasi Kompleks EGFR- <i>Dehydrovomifoliol</i>	95
Tabel 21. Visualisasi Kompleks EGFR- <i>Curdione</i>	96
Tabel 22. Visualisasi Kompleks ESR1- <i>Curdione</i>	97

Tabel 23. Visualisasi Kompleks ERBB2- <i>Curdione</i>	98
Tabel 24. Visualisasi Kompleks PGR- <i>Dehydrovomifoliol</i>	99
Tabel 25. Interaksi Residu Asam Amino Hasil <i>Docking</i> Ligan Uji.....	100

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. <i>Clinacanthus nutans</i>	15
Gambar 2. Tampilan basis data PubChem	24
Gambar 3. Tampilan basis data RCSB PDB	25
Gambar 4. Tampilan basis data pKCSM.....	26
Gambar 5. Tampilan basis data SwissADME.....	27
Gambar 6. Tampilan basis data SwissTargetPrediction.....	28
Gambar 7. Tampilan basis data DisGeNet	29
Gambar 8. Tampilan aplikasi FunRich	30
Gambar 9. Tampilan aplikasi Cytoscape	31
Gambar 10. Tampilan <i>plug-in</i> ClueGO.....	32
Gambar 11. Tampilan basis data STRING	33
Gambar 12. Tampilan aplikasi PyMOL	34
Gambar 13. Tampilan aplikasi Pyrx	35
Gambar 14. Tampilan <i>plug-in</i> Open Babel	36
Gambar 15. Tampilan basis data TTD	37
Gambar 16. Tampilan aplikasi Biovia Discovery Studio.....	38
Gambar 17. <i>Network construction</i> gen protein target senyawa	65
Gambar 18. Visualisasi <i>Compound-target Network</i>	66
Gambar 19. Visualisasi awal PPI <i>network</i>	67
Gambar 20. Visualisasi akhir PPI <i>network</i>	68
Gambar 21. Visualisasi <i>Top 10 hub-gene network</i>	69
Gambar 22. Visualisasi hasil proses biologi <i>top 10 hub-gene</i>	74

Gambar 23. Visualisasi hasil fungsi molekuler <i>top 10 hub gene</i>	76
Gambar 24. Visualisasi hasil KEGG <i>top 10 hub gene</i>	77
Gambar 25. Visualisasi <i>binding pocket</i> reseptor EGFR dengan tiga ligan	101
Gambar 26. Visualisasi <i>binding pocket</i> reseptor EGFR dengan tiga ligan	102
Gambar 27. Visualisasi <i>binding pocket</i> reseptor ESR1 dengan tiga ligan.....	103
Gambar 28. Visualisasi <i>binding pocket</i> reseptor ERBB2 dengan tiga ligan....	104
Gambar 29. Visualisasi <i>binding pocket</i> reseptor PGR dengan tiga ligan	105

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Proses dan Hasil Ekstraksi.....	119
Lampiran 2. Hasil GC-MS	120
Lampiran 3. Hasil Gen Protein Target Senyawa Uji.....	121
Lampiran 4. Hasil Prediksi Gen Target Proliferasi Kanker Payudara	128
Lampiran 5. Data Gen Protein FunRich.....	137
Lampiran 6. <i>Oupout Intersection</i> Gen Target	143
Lampiran 7. Hasil <i>Docking</i> EGFR dengan 12 Ligan Uji.....	144
Lampiran 8. Hasil <i>Docking</i> ESR1 dengan 12 Ligan Uji.....	146
Lampiran 9. Hasil <i>Docking</i> ERBB2 dengan 12 Ligan Uji.....	148
Lampiran 10. Hasil <i>Docking</i> PGR dengan 12 Ligan Uji	150

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara adalah penyakit ganas yang paling umum di antara wanita dan penyebab utama kematian terkait kanker di seluruh dunia. Saat ini, kejadian kanker payudara jauh lebih rendah di negara-negara Asia daripada di negara-negara Barat. Namun, risiko kanker payudara telah meningkat di sebagian besar negara Asia (Takeshima *et al.*, 2014). Kanker payudara, secara historis, diklasifikasikan berdasarkan gambaran klinisopatologis, terutama stadium dan kelas tumor serta tipe histologis dan status proliferasi yang mencerminkan sifat biologis tumor (Rakha & Green, 2016).

Pengetahuan tentang kanker payudara seiring waktu telah meningkat mengarah pada pemahaman bahwa kanker payudara merupakan kelompok tumor yang heterogen, dengan perilaku tumor dan respons terhadap terapi ditentukan oleh fitur biologis yang mendasarinya. (Rakha & Green, 2016). Kanker payudara terjadi karena adanya proliferasi sel atau tingginya pembelahan sel yang tidak teratur. Proliferasi sel merupakan biomarker utama pada kanker payudara, dimana digunakan untuk prognosis serta prediksi reaksi pengobatan. Pemeriksaan proliferasi sel sangat penting untuk arahan pilihan pengobatan (Penault-Llorca & Radosevic-Robin, 2017).

Selama ini, strategi terapeutik standar kanker payudara digunakan untuk mengendalikan penyebarannya, berupa dengan pembedahan, pengobatan hormon, serta pendekatan kemoterapi dan radioterapi. Resiko kekambuhan dikurangi dengan mengkonsumsi obat kemoterapi sintetik sebelum dan sesudah operasi. Namun, meskipun efektif, obat kemoterapi sintetik memiliki kelemahan yaitu spesifisitas rendah karena menyerang sel normal non-target yang berada di sekitarnya dan membuat efek samping obat kemoterapi sintetik menjadi tinggi. Hal ini membuat dicarinya alternatif strategi terapi standar yang dapat menggunakan sumber alami karena lebih aman, inovatif, efektif dan berbiaya rendah (Aboul-soud *et al.*, 2022).

Alternatif dari strategi standar kanker payudara sekarang ini dikembangkan dengan strategi terapi menggunakan target terapi spesifik melibatkan obat yang menghambat pertumbuhan sel kanker dengan mengganggu fungsi protein molekul spesifik yang bertanggung jawab terhadap kelangsungan hidup sel tumor. Sel kanker payudara dapat mengekspresi reseptor spesifik secara berlebihan. Apabila terjadi ekspresi berlebih, maka dapat mengaktifkan sinyal untuk menghasilkan gen proliferasi sel kanker dan jalur siklus sel lainnya (Masoud & Pagès, 2017).

Sekelompok besar obat kanker terapeutik berbasis tanaman herbal telah diakui dapat menghentikan proliferasi sel kanker dengan menginduksi kejadian apoptosis atau kematian sel terprogram (Samarghandian *et al.*, 2014). Contoh tanaman herbal yang memiliki efek antiproliferasi kanker payudara adalah *Clinacanthus nutans*, dimana dilaporkan oleh Ismail *et al.* (2020), Soraya *et al.*

(2015), dan Arzali *et al.* (2021) lewat berbagai uji *in vitro* bahwa *Clinacanthus nutans* mempunyai sifat terapeutik untuk menghambat pertumbuhan sel kanker.

Clinacanthus nutans dalam uji sitotoksik terhadap sel kanker payudara MCF-7 memiliki selektivitas yang baik karena tingginya kadar senyawa fenolik (Soraya *et al.*, 2015). Uji proliferasi sel dan migrasi sel dilakukan pada *Clinacanthus nutans* terhadap kanker payudara HER-2 yang menunjukkan adanya induksi apoptosis yang diasumsikan karena senyawa fenolik dan mycretin (Arzali *et al.*, 2021). Uji aktivitas antiproliferasi lain juga membuktikan bahwa *Clinacanthus nutans* memiliki selektivitas yang lebih baik daripada Tamoksifen dan menghambat pertumbuhan sel kanker MCF7, dengan dua senyawa mayor yaitu *linolenyl alcohol* dan asam palmitate (Ismail *et al.*, 2020). Walaupun potensi *Clinacanthus nutans* sebagai antiproliferasi kanker payudara besar, studi molekuler mendasar yang mendukung aktivitas induksi apoptosisnya belum diketahui secara lengkap dan jelas.

Pendekatan bioinformatika memudahkan penemuan terhadap target individu senyawa bioaktif dalam terapinya menggunakan *molecular docking*, farmakofor, QSAR, dan metode *machine-learning*. Senyawa bioaktif tanaman dieksplorasi baik berdasarkan *bioactivity-guided fractionation* atau melalui *screening* dari ekstrak tanaman. Penemuan obat baru dari tanaman obat yang aktivitas biologis senyawa bioaktifnya sebagian besar belum diketahui dapat menggunakan pendekatan *multitarget in silico* (Lagunin *et al.*, 2014).

Penerapan studi *in silico* satunya adalah *network pharmacology*. *Network pharmacology* menentukan pengaruh obat berdasarkan interaksi penyakit-obat

yang bersifat *multi-component*, *multi-target*, dan *multi-pathway* (Zhang *et al.*, 2013). Kompleksitas pengobatan kanker payudara membuat sulitnya memahami jalur molekular obat karena efek sinergis dari berbagai senyawa yang bisa berinteraksi dengan banyak gen penyakit sekaligus. Parameter penting dari *network pharmacology* adalah prediktabilitas, dalam hal jalur sinyal antara senyawa dengan gen, meningkatkan efek terapeutik obat, serta mengurangi toksisitas dan efek samping (Lv *et al.*, 2023).

Desain studi *in silico* untuk identifikasi senyawa bioaktif baru (ligan) terhadap gen target (reseptor) dapat dilakukan dengan metode *molecular docking*. *Molecular docking* memodelkan interaksi antara molekul kecil dan protein pada tingkat gen, yang memungkinkan untuk menjelaskan proses biokimia dasar pengaruh senyawa terhadap target. Proses *docking* melibatkan dua langkah dasar, yaitu prediksi konformasi ligan dan nilai ikatan afinitas ligan dengan reseptor. *Docking* memberikan skor fungsional dalam bentuk estimasi berupa nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) (Meng *et al.*, 2011).

Molecular docking pada *Clinacanthus nutans* terhadap protein target kanker payudara sudah pernah dilakukan studi sebelumnya, yaitu pada reseptor *tumor necrosis factor alpha*, *p53-binding protein Mdm-2*, *caspase-3* (Ismail *et al.*, 2020), dan reseptor HER-2 (Arzali *et al.*, 2021). Walaupun sudah ada studi *in silico* terhadap beberapa reseptor, interaksi molekuler dari senyawa pada daun *Clinacanthus nutans* yang berpotensi sebagai antiproliferasi terhadap protein targetnya belum spesifik dan belum ada penelitian *network pharmacology* untuk senyawa tersebut. Penelitian ini menganalisis gen target yang diprediksi memiliki

interaksi dengan senyawa bioaktif pada daun *Clinacanthus nutans*, dengan *network pharmacology* dan *molecular docking*.

1.2 Perumusan Masalah

Rumusan masalah yang didapat berdasarkan latar belakang adalah sebagai berikut.

1. Apa saja senyawa potensial dari daun *Clinacanthus nutans* dengan aktivitas antiproliferasi kanker payudara beserta targetnya?
2. Bagaimana jalur potensi molekuler senyawa pada daun *Clinacanthus nutans* sebagai antiproliferasi kanker payudara berdasarkan *network pharmacology*?
3. Bagaimana parameter *molecular docking* mendasari senyawa *Clinacanthus nutans* sebagai antiproliferasi kanker payudara?

1.3 Tujuan

Tujuan dari dilakukannya penelitian adalah sebagai berikut.

1. Mengeksplorasi senyawa potensial dari daun *Clinacanthus nutans* dengan aktivitas antiproliferasi kanker payudara beserta targetnya.
2. Memprediksi jalur potensi molekuler senyawa pada daun *Clinacanthus nutans* sebagai antiproliferasi kanker payudara berdasarkan *network pharmacology*.
3. Menguraikan parameter *molecular docking* berupa *binding affinity*, nilai RMSD, dan interaksi asam amino konformasi yang mendasari senyawa daun *Clinacanthus nutans* sebagai antiproliferasi kanker payudara.

1.4 Manfaat

Hasil dari penelitian ini terdiri dari target potensial senyawa *Clinacanthus nutans* dan kanker payudara serta penemuan protein-protein signifikan yang berhubungan dengan proliferasi sel kanker payudara yang diprediksi dan diuraikan dengan *network pharmacology* dan *molecular docking*, sehingga dapat dimanfaatkan dalam dasar penelitian *in vitro* dan *in vivo* sebagai penemuan obat baru.

DAFTAR PUSTAKA

- Aboul-soud, M. A. M., Ennaji, H., Kumar, A., Alfhili, M. A., Bari, A., Ahamed, M., Chebaibi, M., Bourhia, M., Khallouki, F., Alghamdi, K. M., & Giesy, J. P. (2022). Antioxidant, Anti-Proliferative Activity, and Chemical Fingerprinting of *Centaurea calcitrapa* against Breast Cancer Cells and Molecular Docking of Caspase-3. *Antioxidants*, *11*(1514), 1–17.
- Aertgeerts, K., Skene, R., Yano, J., Sang, B., Zou, H., Snell, G., Jennings, A., Iwamoto, K., Habuka, N., Hirokawa, A., Ishikawa, T., Tanaka, T., & Miki, H. (2011). Structural Analysis of the Mechanism of Inhibition and Allosteric Activation of the Kinase Domain of HER2 Protein. *Journal of Biological Chemistry*, *286*(21), 18756–18765. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.206193>
- Aggarwal, S., Singh, S., Aggarwal, S., & Chandra, S. (2021). Seminars in Cancer Biology Drug repurposing for breast cancer therapy: Old weapon for new battle. *Seminars in Cancer Biology*, *68*(21), 8–20.
- Alam, A., Ferdosh, S., Ghafoor, K., Hakim, A., Juraimi, A. S., Khatib, A., & Sarker, Z. (2016). Clinacanthus nutans: A review of the medicinal uses, pharmacology and phytochemistry. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, *9*(4), 1–8.
- Amalia, A., Maslikah, S. I., & Lestari, S. R. (2020). Virtual Screening Flavonoid Compounds from Red Betel (*Piper crocatum* Ruiz & Pav.) as inhibitor of cyclooxygenase-2 (COX-2). *AIP Publishing*, *2*, 1–6.
- Arzali, Z., Abduraman, M. A., & Hamid, S. (2021). Effects Of Clinacanthus nutans Leave Extracts on the Functional Roles of Drug-Resistant HER2 Expressing Breast Cancer Cells Using In Silico And In Vitro Assays. *Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences*, *17*(12), 55–64.
- Belal, A. (2018). Drug likeness, targets, molecular docking and ADMET studies for some indolizine derivatives. *Pharmazie*, *73*(11), 635–642.
- Bhardwa, V. K., & Purohit, R. (2020). Targeting the protein-protein interface pocket of Aurora-A-TPX2 complex: Rational drug design and validation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, *39*(11), 3882–3891.
- Bindea, G., Mlecnik, B., Hackl, H., Charoentong, P., Tosolini, M., Kirilovsky, A., Fridman, W., Pagès, F., Trajanoski, Z., Galon, J., Team, A., Immunology, I. C., & Descartes, U. P. (2009). ClueGO: a Cytoscape plug-in to decipher functionally grouped gene ontology and pathway annotation networks. *Bioinformatics*, *25*(8), 1091–1093.
- Bines, J., Dienstmann, R., Obadia, R. M., Branco, L. G. P., Quintella, D. C., Castro, T. M., Camacho, P. G., Soares, F. A., & Costa, M. E. F. (2014).

- Activity of megestrol acetate in postmenopausal women with advanced breast cancer after nonsteroidal aromatase inhibitor failure: A phase ii trial. *Annals of Oncology*, 25(4), 831–836.
- Boyle, N. M. O., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel : An open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*, 3(33), 1–14.
- Carugo, O., & Pongor, S. (2001). A normalized root-mean-square distance for comparing protein three-dimensional structures. *Protein Science*, 10(7), 1470–1473.
- Chiranjeevi, P., Spurthi, K. M., Rani, N. S., & Kumar, G. R. (2014). Gelatinase B (- 1562C / T) polymorphism in tumor progression and invasion of breast cancer. *Tumor Biol*, 35, 1351–1356.
- Chukwuemeka, P. O., Isiyaku, H., Iwaloye, O., & Matthew, O. (2021). Predictive hybrid paradigm for cytotoxic activity of 1 , 3 , 4-thiadiazole derivatives as CDK6 inhibitors against human (MCF-7) breast cancer cell line and its structural modifications : rational for novel cancer therapeutics. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 4(18), 1–20.
- Dai, X., Li, T., Bai, Z., Yang, Y., Liu, X., Zhan, J., & Shi, B. (2015). Breast cancer intrinsic subtype classification , clinical use and future trends. *Am J Cancer Res*, 5(10), 2929–2943.
- 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), 1–13.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*, 47(W1), 357–364.
- Deshpande, N. S., Mahendra, G. S., & Aggarwal, N. N. (2021). Insilico design, ADMET screening, MM-GBSA binding free energy of novel 1,3,4 oxadiazoles linked Schiff bases as PARP-1 inhibitors targeting breast cancer. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(174), 1–10.
- Djeujo, F. M., Stablum, V., Pangrazzi, E., & Ragazzi, E. (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(1541), 1–14.
- Drouin, M., Saenz, J., & Chiffolleau, E. (2020). C-Type Lectin-Like Receptors : Head or Tail in Cell Death Immunity. *Frontiers in Immunology*, 11(251), 1–10.
- Du, X., Li, Y., Xia, Y., Ai, S., Liang, J., Sang, P., & Ji, X. (2016). Insights into

Protein – Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods. *International Journal of Molecular*, 17(144), 1–34.

- Dwivedi, P. S. R., & Shastry, C. S. (2023). Anti-tumor potential and mode of action of karanjin against breast cancer; an in-silico approach. *Arabian Journal of Chemistry*, 16(6), 1–19.
- Elmi, A., McDonald, E. S., & Mankoff, D. (2019). Imaging Tumor Proliferation in Breast Cancer: Current Update on Predictive Imaging Biomarkers. *PET Clin*, 13(3), 445–457.
- Esquivel-Velazquez, M., Ostoa-saloma, P., Palacios-Arreola, M. I., Nava-Castro, K. E., Castro, J. I., & Morales-montor, J. (2015). The Role of Cytokines in Breast Cancer Development and Progression. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 35(1), 1–16.
- Frey, R., Hayashi, T., & Buller, R. M. (2019). Directed evolution of carbon–hydrogen bond activating enzymes. *Current Opinion in Biotechnology*, 60, 29–38.
- Frimayanti, N., Lukman, A., & Nathania, L. (2021). Studi molecular docking senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease. *Chempublish Journal*, 6(1), 54–62.
- Garcia-Moreno, A., & Carmona-Saez, P. (2020). Computational methods and software tools for functional analysis of mirna data. *Biomolecules*, 10(9), 1–16.
- Gatza, M. L., Silva, G. O., Parker, J. S., Fan, C., & Perou, C. M. (2014). An integrated genomics approach identifies drivers of proliferation in luminal subtype human breast cancer. *Nat Genet*, 46(10), 1–24.
- Govindarao, K., Srinivasan, N., Suresh, R., Raheja, R. K., Annadurai, S., Bhandare, R. R., & Shaik, A. B. (2022). Quinoline conjugated 2-azetidinone derivatives as prospective anti-breast cancer agents: In vitro antiproliferative and anti-EGFR activities, molecular docking and in-silico drug likeliness studies. *Journal of Saudi Chemical Society*, 26(3), 1–11.
- Grinshpun, A., Chen, V., Sandusky, Z. M., Fanning, S. W., & Jeselsohn, R. (2023). ESR1 activating mutations: From structure to clinical application. *BBA - Reviews on Cancer*, 1878(1), 1–8.
- Grover, A., Shandilya, A., Punetha, A., Bisaria, V. S., & Sundar, D. (2010). Inhibition of the NEMO / IKK b association complex formation, a novel mechanism associated with the NF- B activation suppression by *Withania somnifera*'s key metabolite withaferin A. *BMC Genomics*, 11(Suppl 4), 1–11.
- Guedes, I. A., de Magalhães, C. S., & Dardenne, L. E. (2014). Receptor-ligand

- molecular docking. *Biophysical Reviews*, 6(1), 75–87.
- Guo, L., Shao, W., Zhou, C., Yang, H., Yang, L., Cai, Q., Wang, J., & Shi, Y. (2023). Neratinib for HER2-positive breast cancer with an overlooked option. *Molecular Medicine*, 29(134), 1–23.
- Hähnke, V. D., Kim, S., & Bolton, E. E. (2018). PubChem chemical structure standardization. *Journal of Cheminformatics*, 10(1), 1–40.
- Hariono, M., Rollando, R., Karamoy, J., Hariyono, P., Salin, N., & Wahab, H. (2020). Bioguided Fractionation of Local Plants against Matrix Metalloproteinase9 and Its Cytotoxicity against Breast. *Molecules*, 25(4691), 1–17.
- Hart, L. R., Lebedenko, C. G., Mitchell, S. M., Daso, R. E., & Banerjee, I. A. (2022). In Silico Studies of Tumor Targeted Peptide-Conjugated Natural Products for Targeting Over-Expressed Receptors in Breast Cancer Cells Using Molecular Docking , Molecular Dynamics and MMGBSA Calculations. *Applied Sciences*, 12(515), 1–41.
- Hsu, J. L., & Hung, M. (2017). The role of HER2, EGFR, and other receptor tyrosine kinases in breast cancer. *Cancer Metastasis*, 35(4), 575–588.
- Hussein, R. K., Marashdeh, M., & El-khayatt, A. M. (2023). Molecular docking analysis of novel quercetin derivatives for combating SARS-CoV-2. *Bioinformation*, 19(2), 178–183.
- Ishikawa, T., Seto, M., Banno, H., Kawakita, Y., Oorui, M., Taniguchi, T., Ohta, Y., Tamura, T., Nakayama, A., Miki, H., Kamiguchi, H., Tanaka, T., Habuka, N., Sogabe, S., Yano, J., Aertgeerts, K., & Kamiyama, K. (2011). Design and Synthesis of Novel Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)/Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Dual Inhibitors Bearing a Pyrrolo[3,2- d]pyrimidine Scaffold. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54, 8030–8050.
- Ismail, N. Z., Toha, Z. M., Muhamad, M., Kamal, N. N. S. N. M., Zain, N. N. M., & Arsad, H. (2020). Antioxidant Effects, Antiproliferative Effects, and Molecular Docking of Clinacanthus nutans Leaf Extracts. *Molecules*, 25(2067), 1–18.
- Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-szatan, K., Miotła, P., & Starosławska, E. (2015). Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny*, 14(3), 196–202.
- Khalid, I., Jafar, T. H., & Unar, A. (2021). In-Silico Identification of Anticancer Compounds ; Ligand-Based Pharmacophore Approach against EGFR Involved in Breast Cancer. *Advances in Breast Cancer Research*, 10, 120–132.
- Kong, Q., Ma, Y., Yu, J., & Chen, X. (2017). Predicted molecular targets and

- pathways for germacrone, curdione, and furanodiene in the treatment of breast cancer using a bioinformatics approach. *Scientific Reports*, 7(1), 1–11.
- Kumaran, A. K., Sahu, A., Chatterjee, N. S., Ravindran, N. A., Verma, S., Singh, A., & Mathew, S. (2023). Proteoglycans in breast cancer, identification and characterization by LC-MS / MS assisted proteomics approach: A review. *Proteomics*, 17(4), 1–16.
- Kurnia, D., Putri, S. A., Tumilaar, S. G., Zainuddin, A., Dharsono, H. D. A., & Amin, M. F. (2023). In silico Study of Antiviral Activity of Polyphenol Compounds from *Ocimum basilicum* by Molecular Docking, ADMET, and Drug-Likeness Analysis. *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, 16(1), 37–47.
- Lagunin, A. A., Goel, R. K., Gawande, D. Y., Pahwa, P., Glorizova, T. A., Dmitriev, A. V., Ivanov, S. M., Rudik, A. V., Konova, V. I., Pogodin, P. V., Druzhilovsky, D. S., & Poroikov, V. V. (2014). Chemo- and bioinformatics resources for in silico drug discovery from medicinal plants beyond their traditional use: A critical review. *Natural Product Reports*, 31(11), 1585–1611. <https://doi.org/10.1039/c4np00068d>
- Lapins, M., Worachartcheewan, A., Spjuth, O., Georgiev, V., Prachayasittikul, V., Nantasenamat, C., & Wikberg, J. E. S. (2013). A Unified Proteochemometric Model for Prediction of Inhibition of Cytochrome P450 Isoforms. *PLoS ONE*, 8(6), 1–8.
- Lee, Y. S., & Dutta, A. (2010). MicroRNAs in Cancer. *Annual Review of Pathology*, 4, 199–227.
- Li, J., Bian, W. H., Wan, J., Zhou, J., Lin, Y., Wang, J. R., Wang, Z. X., Shen, Q., & Wang, K. M. (2014). Curdione inhibits proliferation of MCF-7 cells by inducing apoptosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(22), 9997–10001. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.22.9997>
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341.
- Liu, S., Hu, X., Fan, X., Jin, R., Yang, W., Geng, Y., & Wu, J. (2020). A Bioinformatics Research on Novel Mechanism of Compound Kushen Injection for Treating Breast Cancer by Network Pharmacology and Molecular Docking Verification. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1–14.
- Liu, Z., Fang, H., Reagan, K., Xu, X., Mendrick, D. L., Slikker, W., & Tong, W. (2013). In silico drug repositioning-what we need to know. *Drug Discovery Today*, 18(3–4), 110–115.
- Lu, J., Peng, J., Wang, J., Shen, Q., Bi, Y., Gong, L., Zheng, M., Luo, X., Zhu, W., Jiang, H., & Chen, K. (2014). Estimation of acute oral toxicity in rat

- using local lazy learning. *Journal of Cheminformatics*, 6(26), 1–11.
- Lu, Y., Bi, J., Li, F., Wang, G., Zhu, J., Jin, J., & Liu, Y. (2022). Differential Gene Analysis of Trastuzumab in Breast Cancer Based on Network Pharmacology and Medical Images. *Frontiers in Physiology*, 13(942049), 1–7.
- Lv, Y., Mou, Y., Su, J., Liu, S., Ding, X., Yuan, Y., & Li, G. (2023). The inhibitory effect and mechanism of Resina Draconis on the proliferation of MCF - 7 breast cancer cells: a network pharmacology - based analysis. *Nature*, 13(3816), 1–16.
- Majid, M. H. A., Laurence, Y. M., Khan, M. S., & Sarjadi, M. S. (2018). Total flavonoid content and antioxidant activity by different drying and extraction methods of Clinacanthus nutans leaves. *Borneo Science*, 39(2), 72–85.
- Maslikah, S. I., Lestari, S. R., Handayani, N., Malek, N. A. N. N., Jemon, & Afifah. (2020). Study on molecular docking of Red Betel (Piper crocatum Ruiz & Pav.) active compound and tamoxifen drug as an inhibitor of Estrogen receptor- α (ER- α) that plays a role in breast cancer. *AIP Publishing*, 2231(1), 1–7.
- Masoud, V., & Pagès, G. (2017). Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World Journal of Clinical Oncology*, 8(2), 120–135.
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided Drug*, 7(2), 146–157.
- Muegge, I. (2002). Pharmacophore features of potential drugs. *Chemistry - A European Journal*, 8(9), 1976–1981.
- Munir, A., Azam, S., Mehmood, A., Khan, Z., Mehmood, A., & Fazal, S. (2016). Drug Designing : Open Access Structure-Based Pharmacophore Modeling , Virtual Screening and Molecular docking for the Treatment of ESR1 Mutations in Breast Cancer. *Drug Designing*, 5(3), 1–10.
- Myles, J., Cruz, D. Dela, Dones, S. A. A., Villanueva, R. C., Labrador, A. M., & Santiago-bautista, M. R. (2022). Molecular Docking and in silico Pharmacological Screening of Oleosin from Cocos Nucifera Complexed with Tamoxifen in Developing Potential Breast Chemotherapeutic Leads. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 23, 2421–2430.
- Narasimhan, H., Ferraro, F., Bleilevens, A., Weiskirchen, R., Stickeler, E., & Maurer, J. (2022). Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) Stimulate Triple-Negative Breast Cancer Stem Cells to Promote Intratumoral Invasion and Neovasculogenesis in the Liver of a Xenograft Model. *Biology*, 11(1481), 1–20.

- Nur, S., Azzahra, A., Hanif, N., & Hermawan, A. (2022). MDM2 is a Potential Target Gene of Glycyrrhizic Acid for Circumventing Breast Cancer Resistance to Tamoxifen : Integrative Bioinformatics Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 23, 2341–2350.
- Olatunde, O. Z., Yang, Y., Yong, J., & Lu, C. (2021). Advance of the Chemical Components and Biological Activities of *Ajuga Decumbens* Thunb. *Biomedical*, 12(5), 9545–9552.
- Pathan, M., Keerthikumar, S., Ang, C., Gangoda, L., Ryan, M. T., Agbinya, J. I., Mariadason, J. M., & Burgess, A. W. (2015). FunRich : An Open Access Standalone Functional Enrichment and Interaction Network Analysis Tool. *Proteomics*, 15(15), 2597–2601.
- Penault-Llorca, F., & Radosevich-Robin, N. (2017). Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology*, 49(2), 166–171.
- Pinero, J., Ramirez-Anguita, J. M., Sauch-Pitarch, J., Ronzano, F., Centeno, E., Sanz, F., & Furlong, L. I. (2020). The DisGeNET knowledge platform for disease genomics : 2019 update. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), 845–855.
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072.
- Pirhadi, S., Shiri, F., & Ghasemi, J. B. (2013). Methods and Applications of Structure Based Pharmacophores in Drug Discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13(9), 1036–1047.
- Prabhavathi, H., Dasegowda, K. R., Renukananda, K. H., Karunakar, P., Lingaraju, K., & Raja Naika, H. (2022). Molecular docking and dynamic simulation to identify potential phytochemical inhibitors for EGFR and HER2 as anti-breast cancer agents. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(10), 4713–4724.
- Pratama, M. R. F., Poerwono, H., & Siswandono, S. (2019). Design and molecular docking of novel 5-O-Benzoylpinostrobin derivatives as anti-breast cancer. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(4), 201–212.
- Putra, A. (2019). *Basic Molecular Stem Cell*. Unisula Press.
- Rakha, E., & Green, A. (2016). Molecular classification of breast cancer : what the pathologist needs to know. *Pathology*, 49(2), 1–9.
- Ren, Y., Shen, L., Zhang, D., & Dai, S. (2009). Two New Sesquiterpenoids from *Solanum lyratum* with Cytotoxic. *Chem. Pharm. Bull.*, 57(4), 408–410.
- Rollando. (2017). *Kimia Medisinal*. Seribu Bintang.
- Rosignoli, S., & Paiardini, A. (2022). Boosting the Full Potential of PyMOL with

Structural Biology Plugins. *Biomolecules*, 12(12), 1–16.

- Sachdev, K., & Gupta, M. K. (2019). A comprehensive review of feature based methods for drug target interaction prediction. *Journal of Biomedical Informatics*, 93(103159), 1–19.
- Saikarthik, J., Ilango, S., Vijayakumar, J., & Vijayaraghavan, R. (2017). Phytochemical Analysis of Methanolic Extract of Seeds of *Mucuna Pruriens* By Gas Chromatography Mass Spectrometry. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(7), 2916–2921.
- Samarghandian, S., Hadjzadeh, M., Afshari, J. T., & Hosseini, M. (2014). Antiproliferative activity and induction of apoptotic by ethanolic extract of *Alpinia galanga* rhizome in human breast carcinoma cell line. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14(192), 1–9.
- Seeliger, D., & Groot, B. L. De. (2010). Ligand docking and binding site analysis with PyMOL and Autodock / Vina. *Journal of Computer-Aided Molecular Design Volume*, 24(5), 417–422.
- Sepahvand, P., Makvandi, M., Samarbafzadeh, A., Talaei-zadeh, A., Ranjbari, N., Nisi, N., Jalilian, S., Pirmoradi, R., Makvandi, K., & Angali, A. (2019). Human Cytomegalovirus DNA among Women with Breast Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20, 2275–2279.
- Shaji, S. K., Drishya, G., Sunilkumar, D., Suravajhala, P., Kumar, G. B., & Nair, B. G. (2022). Systematic understanding of anti-tumor mechanisms of Tamarixetin through network and experimental analyses. *Scientific Reports*, 12(1), 1–20.
- Shaker, B., Yu, M., Lee, J., Lee, Y., Jung, C., & Na, D. (2020). User guide for the discovery of potential drugs via protein structure prediction and ligand docking simulation. *Journal of Microbiology*, 58(3), 235–244.
- Shannon, P., Markiel, A., Owen Ozier, Nitin S. Baliga, Jonathan T. Wang, D. R., Amin, N., & Benno Schwikowski, and T. I. (2003). Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models. *Genome Research*, 13(22), 2498–2504.
- Sharma, G., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P., & Sharma. (2010). Various Types and Management of Breast Cancer: An Overview. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, 1(2), 109–126.
- Shukla, A., Sharma, P., Prakash, O., Singh, M., Kalani, K., Khan, F., Bawankule, D. U., Luqman, S., & Srivastava, S. K. (2014). QSAR and Docking Studies on Capsazepine Derivatives for Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Activity. *PLoS ONE*, 9(7), 1–14.
- Sisin, N. N. T., Abdullah, H., & Sulain, M. D. (2017). Antiproliferative , Antioxidative and Compounds Identification from Methanolic Extract of

Passiflora Foetida and Its Fractions. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research Antiproliferative*, 6(1), 1–10.

Siswanono. (2020). *Kimia Medisinal 1* (2nd ed.). Airlangga University Press.

Smart, O. S., Horský, V., Gore, S., Svobodová Vařeková, R., Bendová, V., Kleywegt, G. J., & Velankar, S. (2018). Worldwide Protein Data Bank validation information: Usage and trends. *Acta Crystallographica Section D: Structural Biology*, 74(3), 237–244.

Soraya, I., Sulaiman, C., Basri, M., Chan, K. W., & Ashari, S. E. (2015). In vitro antioxidant, cytotoxic and phytochemical studies of *Clinacanthus nutans* Lindau leaf extracts. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 9(34), 861–874.

Sukandar, E. Y., Andrajati, R., Sigit, J. I., Adnyana, I. K., Setiadi, A. P., & Kusnandar. (2013). *Iso Farmakoterapi Buku 2*. Penerbit Ikatan Apoteker Indonesia.

Susanti, Sundari, R. S., Sarwatiningsih, Y., Yuliawati, S., Kurniawan, R., & Mardianingrum, R. (2020). Pengaruh Pelarut Ultrasound-Assisted Extraction terhadap Aktivitas Antimikroba Umbi Gadung (*Dioscorea hispida* Dennst.) The. *Journal of Pharmacopolium*, 3(3), 144–151.

Syahputra, G., Ambarsari L, & T, S. (2014). Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12-lipoksigenase. *Journal Biofisika*, 10(1), 55–67.

Szklarczyk, D., Morris, J. H., Cook, H., Kuhn, M., Wyder, S., Simonovic, M., Santos, A., Doncheva, N. T., Roth, A., Bork, P., Jensen, L. J., & Von Mering, C. (2017). The STRING database in 2017: Quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible. *Nucleic Acids Research*, 45(D1), 1–7.

Takeshima, M., Ono, M., Higuchi, T., Chen, C., Hara, T., & Nakano, S. (2014). Anti-proliferative and Apoptosis-inducing Activity of Lycopene Against Three Subtypes of Human Breast Cancer Cell Lines. *Cancer Science*, 105(3), 252–257.

Tarkaa, C. T., Oyaniyi, D. A., Salaam, R. A., Ejuh, R. P., Akangbe, O. A., Ebenezer, S., Sowemimo, R. O., & Ajayi, O. F. (2023). Elucidating the molecular targets of *Curcuma longa* for breast cancer treatment using network pharmacology, molecular docking and molecular dynamics simulation. *Precision Medicine Research*, 5(2), 1–16.

Tegar, M., & Purnomo, H. (2013). Tea Leaves Extracted as Anti-Malaria based on Molecular Docking PLANTS. *Procedia Environmental Sciences*, 17, 188–194.

- Vallejos, C. S., Gómez, H. L., Cruz, W. R., Pinto, J. A., Dyer, R. R., Velarde, R., Suazo, J. F., Neciosup, S. P., León, M., Cruz, M. A. De, & Vigil, C. E. (2010). Breast Cancer Classification According to Immunohistochemistry Markers: Subtypes and Association With Clinicopathologic Variables in a Peruvian Hospital Database. *Clinical Breast Cancer*, *10*(4), 294–300.
- Wang, C., Guo, J., & Wu, Z. (2021). Combinative treatment of Curdione and docetaxel triggers reactive oxygen species (ROS)-mediated intrinsic apoptosis of triple-negative breast cancer cells. *Bioengineered*, *12*(2), 10037–10048.
- Wang, X., Liu, Q., Wu, S., Xu, N., Li, H., & Feng, A. (2022). Identifying the Effect of Celastrol Against Ovarian Cancer With Network Pharmacology and In Vitro Experiments. *Frontiers in Pharmacology*, *13*(739478), 1–13.
- Wee, P., & Wang, Z. (2017). Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation. *Cancers*, *9*(52), 1–45.
- Welte, T., & Zhang, X. H. (2015). Interleukin-17 Could Promote Breast Cancer Progression at Several Stages of the Disease. *Mediators of Inflammation*, 1–6.
- Wen, C., Zhang, J., Zhang, H., Dzah, C. S., Zandile, M., Duan, Y., Ma, H., & Luo, X. (2018). Advances in ultrasound assisted extraction of bioactive compounds from cash crops - A review. *Ultrasonics Sonochemistry*, *48*, 538–549.
- Williams, S. ., & Sigler, P. B. (1998). Atomic structure of progesterone complexed with its receptor. *Letters to Nature*, *393*, 3–5.
- Wong, S. E., & Lightstone, F. C. (2011). Accounting for water molecules in drug design. *Expert Opinion on Drug Discovery*, *6*(1), 65–74.
- Wu, V. S., Kanaya, N., Lo, C., Mortimer, J., & Chen, S. (2015). From bench to bedside: what do we know about Hormone Receptor-positive and Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive breast cancer? *J Steroid Biochem Mol Biol*, *153*, 45–53.
- Wu, Y. L., Yang, X., Ren, Z., McDonnell, D. P., Norris, J. D., Willson, T. M., & Greene, G. L. (2005). Structural basis for an unexpected mode of SERM-Mediated ER antagonism. *Molecular Cell*, *18*(4), 413–424.
- Xuhong, J.-C., Qi, X.-W., Zhang, Y., & Jiang, J. (2019). Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer. *American Journal of Cancer Research*, *9*(10), 2103–2119.
- Yuan, F., Liao, X., & Zhang, T. (2021). Study on the mechanism of Erzhi Pill in the treatment of breast cancer based on network pharmacology. *E3S Web of Conferences*, *245*, 1–4.

- Zaragoza, R., Garcia-Trevijano, E. R., Lluch, A., Ribas, G., & Vina, J. R. (2015). Involvement of Different Networks in Mammary Gland Involution After the Pregnancy/Lactation Cycle : Implications in Breast Cancer Mammary Gland in the Pregnancy / Lactation Cycle : A General Overview Intertissue Flux of Substrates to the Gland During the. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 67(4), 227–238. <https://doi.org/10.1002/iub.1365>
- Zha, S., Yegnasubramanian, V., Nelson, W. G., Isaacs, W. B., & Marzo, A. M. De. (2004). Cyclooxygenases in cancer : progress and perspective. *Cancer Letter*, 215, 1–20. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.06.014>
- Zhang, G. B., Li, Q. Y., Chen, Q. L., & Su, S. B. (2013). Network pharmacology: A new approach for Chinese herbal medicine research. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(621423), 1–9.
- Zhao, M., Ma, J., Li, M., Zhang, Y., Jiang, B., Zhao, X., & Huai, C. (2021). Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *International Journal of Molecular*, 22(12808), 1–16.
- Zuhri, U. M., Purwaningsih, E. H., Fadilah, F., & Yuliana, N. D. (2022). Network pharmacology integrated molecular dynamics reveals the bioactive compounds and potential targets of *Tinospora crispa* Linn. as insulin sensitizer. *PLoS ONE*, 17(6 Jun), 1–15.