MASALIQ
Jurnal Pendidikan dan Sains

e-ISSN: 2808-8115
p-ISSN: 2809-1051

Terindeks: Sinta 5, Copernicus, Dimensions, Scilit, Lens, Crossref, Garuda, Google Scholar, Base, etc

https://doi.org/10.58578/masaliq.v6i3.9742

STUDI *IN SILICO* SENYAWA AKTIF GAMBIR (*Uncaria gambir*) SEBAGAI INHIBITOR KRAS G12D PADA KANKER PANKREAS

In Silico Study of Active Compounds of Gambir (*Uncaria gambir*) as KRAS G12D Inhibitors in Pancreatic Cancer

Vioni Yulianti & Okta Suryani
Universitas Negeri Padang
vioniyulianti@gmail.com; okta.suryani.os@fmipa.unp.ac.id

Article Info:

Submitted:	Revised:	Accepted:	Published:
Mar 13, 2026	Apr 10, 2026	Apr 22, 2026	Apr 27, 2026

Abstract

Although pancreatic cancer, particularly PDAC with the KRAS G12D mutation, has been the focus of various studies, research specifically evaluating the potential of active compounds from *Uncaria gambir* as KRAS G12D inhibitors through an *in silico* approach remains limited. This study aimed to analyze the binding affinity, drug-likeness profile, and ADMET parameters of active compounds from *Uncaria gambir* against the KRAS G12D protein. This study used a computational approach through molecular docking and virtual screening designs involving seven test compounds with the KRAS G12D protein structure (PDB ID: 7RPZ), using MRTX1133 as a positive control. The data were analyzed based on binding affinity, RMSD, Lipinski's Rule of Five, Veber parameters, and ADMET evaluation. The results showed that roxburghine had the highest affinity (−6.7780 kcal/mol), but did not meet Lipinski's criteria and was indicated to be hepatotoxic. Gambirine and isogambirine were detected as mutagenic and hepatotoxic, whereas quercetin was considered the most prospective because it had a binding affinity of −5.1256 kcal/mol, an RMSD of 1.0570 Å, and interactions with

Masaliq Journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

GLU63, HIS95, and GLN99 residues through H-acceptor bonds, accompanied by a superior pharmacokinetic and safety profile. The conclusion of this study confirms that active compounds from *Uncaria gambir*, particularly quercetin, have the potential to be further explored as candidate KRAS G12D inhibitors in pancreatic cancer, while also providing an initial contribution to the development of natural compounds based on computational approaches in anticancer research.

Keywords: *Uncaria gambir*; KRAS G12D; Molecular Docking; Drug-Likeness; ADMET

Abstrak: Meskipun kanker pankreas, khususnya PDAC dengan mutasi KRAS G12D, telah menjadi perhatian dalam berbagai penelitian, kajian yang secara khusus mengevaluasi potensi senyawa aktif *Uncaria gambir* sebagai inhibitor KRAS G12D melalui pendekatan *in silico* masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis afinitas pengikatan, profil *drug-likeness*, dan parameter ADMET senyawa aktif *Uncaria gambir* terhadap protein KRAS G12D. Studi ini menggunakan pendekatan komputasional melalui desain *molecular docking* dan *virtual screening* terhadap tujuh senyawa uji dengan struktur protein KRAS G12D (PDB ID: 7RPZ), serta menggunakan MRTX1133 sebagai kontrol positif. Data dianalisis berdasarkan parameter *binding affinity*, RMSD, *Rule of Five* Lipinski, parameter Veber, dan evaluasi ADMET. Hasil menunjukkan bahwa roxburghine memiliki afinitas tertinggi (−6,7780 kcal/mol), tetapi tidak memenuhi kriteria Lipinski dan terindikasi hepatotoksik. Gambirine dan isogambirine terdeteksi bersifat mutagenik dan hepatotoksik, sedangkan quercetin dinilai paling prospektif karena memiliki *binding affinity* −5,1256 kcal/mol, RMSD 1,0570 Å, serta interaksi dengan residu GLU63, HIS95, dan GLN99 melalui ikatan H-acceptor, disertai profil farmakokinetik dan keamanan yang lebih unggul. Simpulan studi ini menegaskan bahwa senyawa aktif *Uncaria gambir*, khususnya quercetin, berpotensi untuk dieksplorasi lebih lanjut sebagai kandidat inhibitor KRAS G12D pada kanker pankreas, sekaligus memberikan kontribusi awal bagi pengembangan senyawa alam berbasis pendekatan komputasional dalam riset antikanker.

Kata Kunci: *Uncaria gambir*; KRAS G12D; *Molecular Docking*; *Drug-Likeness*; ADMET

PENDAHULUAN

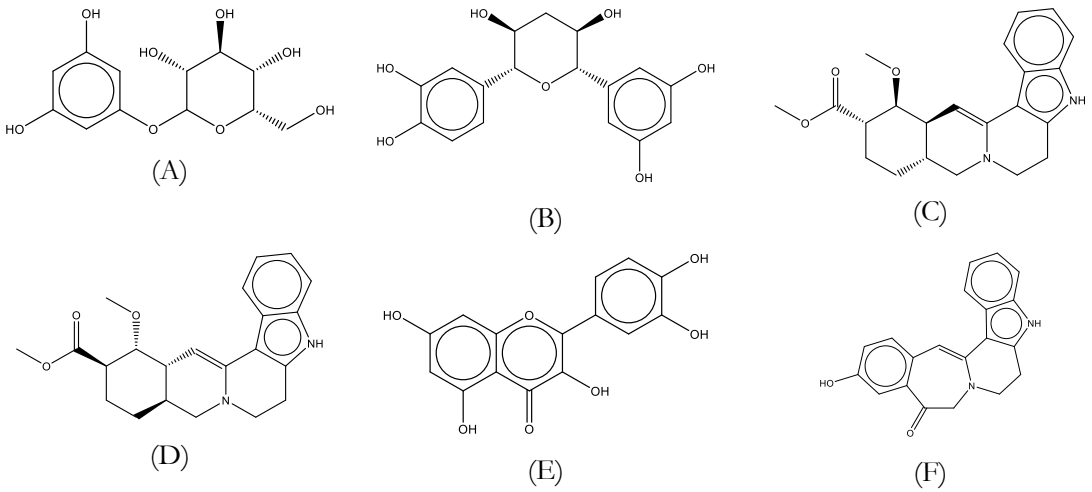
Kanker pankreas merupakan salah satu keganasan yang bersifat agresif dan berpotensi mengancam jiwa, yang timbul akibat terjadinya mutasi abnormal pada DNA sel pankreas. Mutasi tersebut menyebabkan sel-sel pankreas mengalami pertumbuhan dan pembelahan secara tidak terkendali, sehingga pada akhirnya membentuk massa tumor yang bersifat ganas dan dikategorikan sebagai kondisi medis yang sangat berbahaya (Rahmi et al., 2025).

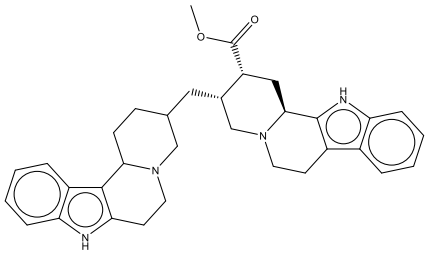
Pada tingkat molekuler, subtipe kanker pankreas yang paling umum adalah *pancreatic ductal adenocarcinoma* (PDAC), yang ditandai oleh *canonical mutations*. Mutasi pada gen *KRAS* tercatat paling dominan, ditemukan pada lebih dari 90% kasus PDAC, umumnya pada kodon 12 dengan varian G12D, G12V, dan G12R. Mutasi ini menyebabkan protein KRAS aktif

secara permanen sehingga jalur sinyal *MAPK* dan *PI3K* teraktivasi terus-menerus tanpa mekanisme penghentian yang memadai (Magfirah & Hala, 2025).

KRAS (*Ki-ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog*) adalah onkogen yang menyandikan protein *GTPase* kecil sebagai transduktor sinyal intraseluler, tersusun atas 188–189 asam amino (Huang et al., 2021; Radzioch, 2010). Mutasi patogenik paling sering terjadi pada posisi asam amino ke-12 dan diklasifikasikan berdasarkan jenis substitusi nukleotida yang terjadi. Subtipe KRAS G12D dihasilkan dari substitusi G→A yang mengunci protein dalam konformasi aktif, mengaktifkan jalur *MAPK* dan *PI3K* secara berkelanjutan, serta mendorong akumulasi *GTP-bound KRAS* yang pada akhirnya memacu proliferasi sel kanker tak terkontrol (Choucair & El-rayes, 2025; Kargbo, 2025).

Oleh karena itu, penelitian mengenai agen inhibitor yang mampu menghambat aktivitas protein KRAS G12D menjadi sangat penting. Salah satu pendekatan yang dapat dilakukan adalah *molecular docking* senyawa aktif dari bahan alam terhadap protein KRAS G12D sebagai strategi penemuan kandidat inhibitor potensial. Bahan alam diketahui mengandung beragam senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai agen terapeutik, salah satunya adalah tumbuhan gambir (*Uncaria gambir*) yang kaya akan senyawa golongan flavonoid, meliputi *(+)-Catechin, (-)-epicatechin, Quercetin* serta golongan alkaloid, meliputi *Gambirine, Isogambirine, Gambirtannine,* dan *Roxburghine* dengan berbagai aktivitas farmakologis yang telah terbukti secara ilmiah (Faiz et al., 2020; Munggari et al., 2022).



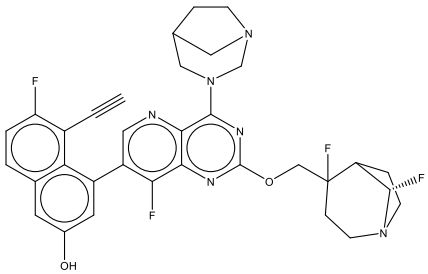


(G)

Gambar 1. (A) *(+)-catechin*, (B) (-)-*epicatechin*, (C) *gambirine*, (D) *isogambirine*, (E) *quercetin*, (F) *gambirtannine*, dan (G) *roxburghine*

Sumber: (Faiz et al., 2020; Munggari et al., 2022)

Penilaian potensi senyawa aktif gambir secara komparatif memerlukan suatu inhibitor referensi yang telah terbukti berikatan secara poten dan selektif terhadap KRAS G12D sebagai pembanding dalam simulasi *molecular docking*. Inhibitor referensi yang dimaksud adalah MRTX1133, yang dipilih sebagai kontrol positif berdasarkan statusnya sebagai inhibitor KRAS G12D non-kovalen pertama yang poten dan selektif, yang dikembangkan oleh Mirati Therapeutics melalui pendekatan *structure-based drug design* (Wang et al., 2022). MRTX1133 telah menunjukkan afinitas pengikatan pikomolar, aktivitas seluler pada rentang nanomolar, serta efikasi antitumor yang bermakna secara *in vitro* maupun *in vivo* terhadap sel kanker mutan KRAS G12D, khususnya pada kanker pankreas duktus adenokarsinoma (PDAC), sehingga mendorong dimulainya uji klinis fase I/II.



Gambar 2. MRTX1133

Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian penggunaan senyawa alami dalam pengobatan kanker pankreas semakin berkembang, ditandai dengan identifikasi berbagai senyawa bioaktif yang mampu menghambat pertumbuhan sel kanker pankreas, seperti *lycorine* dari *Lycoris radiata* (Qi et al., 2023), *isoliquiritigenin* dari tumbuhan *Glycyrrhiza glabra* (Zhang et al., 2022), dan *nimbolide* dari tumbuhan *Azadirachta indica* (Subramani et al., 2020). Meskipun demikian, hingga saat ini belum terdapat penelitian yang secara khusus menginvestigasi

potensi senyawa flavonoid dan alkaloid dari gambir (*Uncaria gambir*), meliputi *(+)-catechin, (-)-epicatechin, gambirine, isogambirine, quercetin, gambirtannine,* dan *roxburghine*, sebagai inhibitor protein KRAS G12D dalam memblokir sinyal proliferasi sel kanker pankreas. Oleh karena itu, studi komputasi melalui pendekatan *molecular docking* perlu dilakukan untuk mengevaluasi potensi ketujuh senyawa tersebut sebagai inhibitor KRAS G12D sekaligus menganalisis interaksi antarmolekulnya serta parameter farmakokinetiknya, sehingga diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan terapi baru yang efektif untuk penanganan kanker pankreas (Ajmal et al., 2024; Saha et al., 2024). Struktur senyawa yang digunakan ditunjukkan pada Gambar 1, di mana (A) *(+)-catechin*, (B) *(-)-epicatechin*, (C) *gambirine*, (D) *isogambirine*, (E) *quercetin*, (F) *gambirtannine*, dan (G) *roxburghine*.

Penelitian ini memberikan kebaruan dalam mengeksplorasi potensi senyawa aktif gambir (*Uncaria gambir* (W.Hunter) Roxb.) sebagai inhibitor protein KRAS G12D pada kanker pankreas secara komputasional, sekaligus menganalisis mekanisme penghambatan yang terlibat melalui interaksi antarmolekul antara senyawa uji dengan protein target tersebut (Kappan & George, 2023).

METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan komputasi untuk menyelidiki senyawa *(+)-catechin*, *(-)-epicatechin*, *gambirine*, *isogambirine*, *quercetin gambirtannine*, dan *roxburghine* sebagai inhibitor dalam menghambat penyakit kanker pankreas.

Preparasi Protein

Persiapan protein dilakukan dengan mengambil struktur kristal tiga dimensi protein KRAS G12D (PDB ID: 7RPZ) yang diperoleh dari *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB) *Protein Data Bank* (https://www.rcsb.org/structure/7RPZ) (Suyal et al., 2025). Persiapan protein dilakukan dengan perangkat lunak MOE. Preparasi diawali dengan menghapus semua molekul air, ligan ko-kristal, dan ion dari kompleks protein yang tidak diperlukan. Kemudian, dilakukan penambahan atom hidrogen melalui fitur Protonate 3D dan sesuai dengan kondisi pH fisiologis (pH 7) dan memperbaiki kesalahan struktur. Protein distabilkan melalui proses minimisasi energi menggunakan medan gaya Amber 10-EHT. Situs aktif pada protein ditentukan dengan menggunakan fitur Site Finder pada MOE, sehingga diperoleh konformasi protein yang stabil dan sesuai untuk doking.

Preparasi Ligan

Senyawa yang digunakan dalam penelitian ini meliputi tujuh senyawa aktif dari ekstrak gambir (*Uncaria gambir*), yaitu *(+)-catechin*, *(-)-epicatechin*, *gambirine*, *isogambirine*, *quercetin*, *gambirtannine*, dan *roxburghine* (Gambar 1) serta MRTX1133 sebagai kontrol positif (Gambar 2). Struktur 2D setiap senyawa digambarkan menggunakan *ChemDraw* yang diperoleh dari basis data *PubChem* (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) dalam format kode SMILES, kemudian dikonversi menjadi struktur 3D menggunakan MOE. Preparasi ligan meliputi penambahan muatan parsial, protonasi pada suhu 300 K dan pH 7, serta minimisasi energi dengan medan gaya *Amber* 10-EHT hingga diperoleh konformasi paling stabil. Ligan yang telah terpreparasi selanjutnya disimpan dalam basis data dan siap digunakan untuk *molecular docking*.

Validasi Metode (Reocking)

Sebelum proses *molecular docking* dilakukan, validasi metode dilakukan melalui *redocking* ligan ko-kristal ke dalam reseptor KRAS G12D (PDB ID: 7RPZ) menggunakan parameter yang sama. Ligan yang terikat pada struktur kristal dilepaskan terlebih dahulu dari situs aktif protein, kemudian ditambatkan kembali ke dalam kantung pengikatan yang sama. Keberhasilan validasi ditunjukkan oleh nilai RMSD kurang dari 2,0 Å antara pose hasil *redocking* dengan posisi ligan asli dalam struktur kristal

Docking

Molecular docking dilakukan menggunakan perangkat lunak MOE untuk memprediksi interaksi antara ligan dan protein target KRAS G12D (PDB ID: 7RPZ). Situs aktif protein ditentukan berdasarkan posisi ligan MRTX1133 yang terkristalisasi bersama protein. Proses *docking* menghasilkan 40 pose untuk setiap ligan, kemudian dipilih 5 pose terbaik berdasarkan nilai energi ikatan (*binding energy*) menggunakan fungsi penilaian *London dG*. Pose optimal ditentukan berdasarkan nilai *S-score* terendah dan divalidasi menggunakan nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*), di mana pose dengan nilai RMSD kurang dari 2,0 Å dipilih sebagai konformasi paling optimal. Interaksi yang terbentuk, meliputi ikatan hidrogen, ikatan ionik, dan interaksi-π, selanjutnya dianalisis untuk menentukan kestabilan dan potensi aktivitas biologis senyawa.

Prediksi Drug-Likeness dan ADMET

Prediksi *drug-likeness* dilakukan berdasarkan aturan Lipinski (*Rule of Five*) yang mencakup parameter jumlah donor hidrogen (<5), akseptor hidrogen (<10), nilai log P (<5), bobot molekul (<500 g/mol), jumlah ikatan yang dapat berotasi (≤10), nilai TPSA <140 Å,

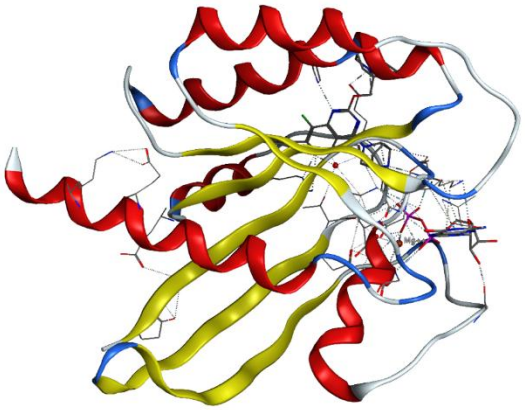
serta skor bioavailabilitas. Molekul yang memenuhi aturan ini cenderung memiliki bioavailabilitas oral yang baik (Mckerrow et al., 2017). Prediksi *drug-likeness* dilakukan menggunakan server *SwissADME* (https://www.swissadme.ch/) (Daina et al., 2017).

Analisis ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*) merupakan bagian penting dalam evaluasi farmakokinetik senyawa kandidat obat. Parameter yang dianalisis meliputi absorpsi (Caco-2 dan HIA), metabolisme (inhibisi CYP3A4), ekskresi (*clearance*), serta toksisitas (uji Ames, hepatotoksisitas, dan LD50). Analisis ADMET dilakukan menggunakan server *pkCSM* dengan memasukkan data SMILES setiap senyawa ke dalam laman (Pires et al., 2015).

HASIL

Protein KRAS G12D

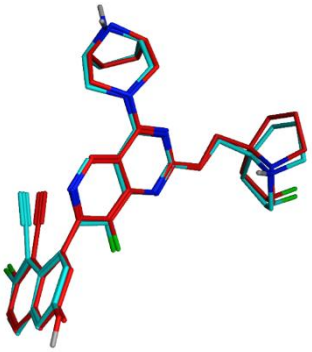
Gambar 3 menunjukkan visualisasi protein KRAS G12D dari berbagai posisi menggunakan perangkat lunak MOE. Struktur protein tersebut diperoleh dari *Research Collaboratory for Structural Bioinformatics* (RCSB) Protein Data Bank melalui tautan https://www.rcsb.org/structure/7RPZ dalam format berkas PDB dengan kode 7RPZ, kemudian diproses dan divisualisasikan menggunakan MOE (Suyal et al., 2025).



Gambar 3. Struktur 3D Protein KRAS G12D

Validasi Docking

Validasi metode docking dilakukan melalui proses redoking ligan asli ke dalam situs aktif protein. Nilai RMSD yang diperoleh sebesar 1.3571 Å, yang menunjukkan kesesuaian antara posisi ligan hasil redoking dengan struktur kristal (gambar 4).

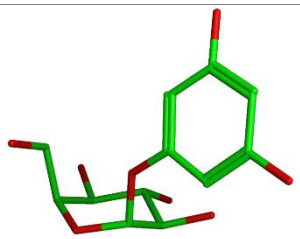
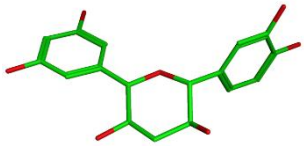


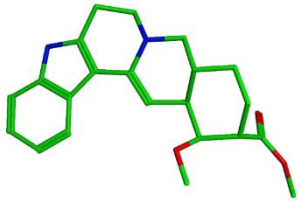
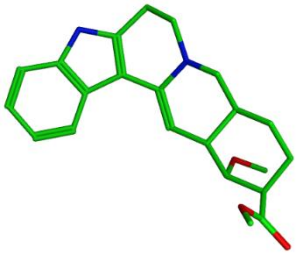
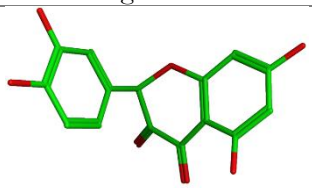
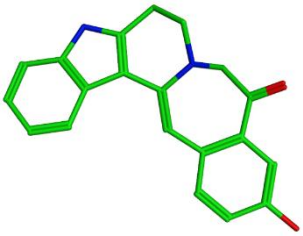
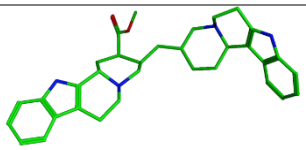
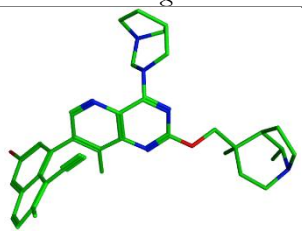
Gambar 4. Visualisasi Hasil Redoking Native Ligan

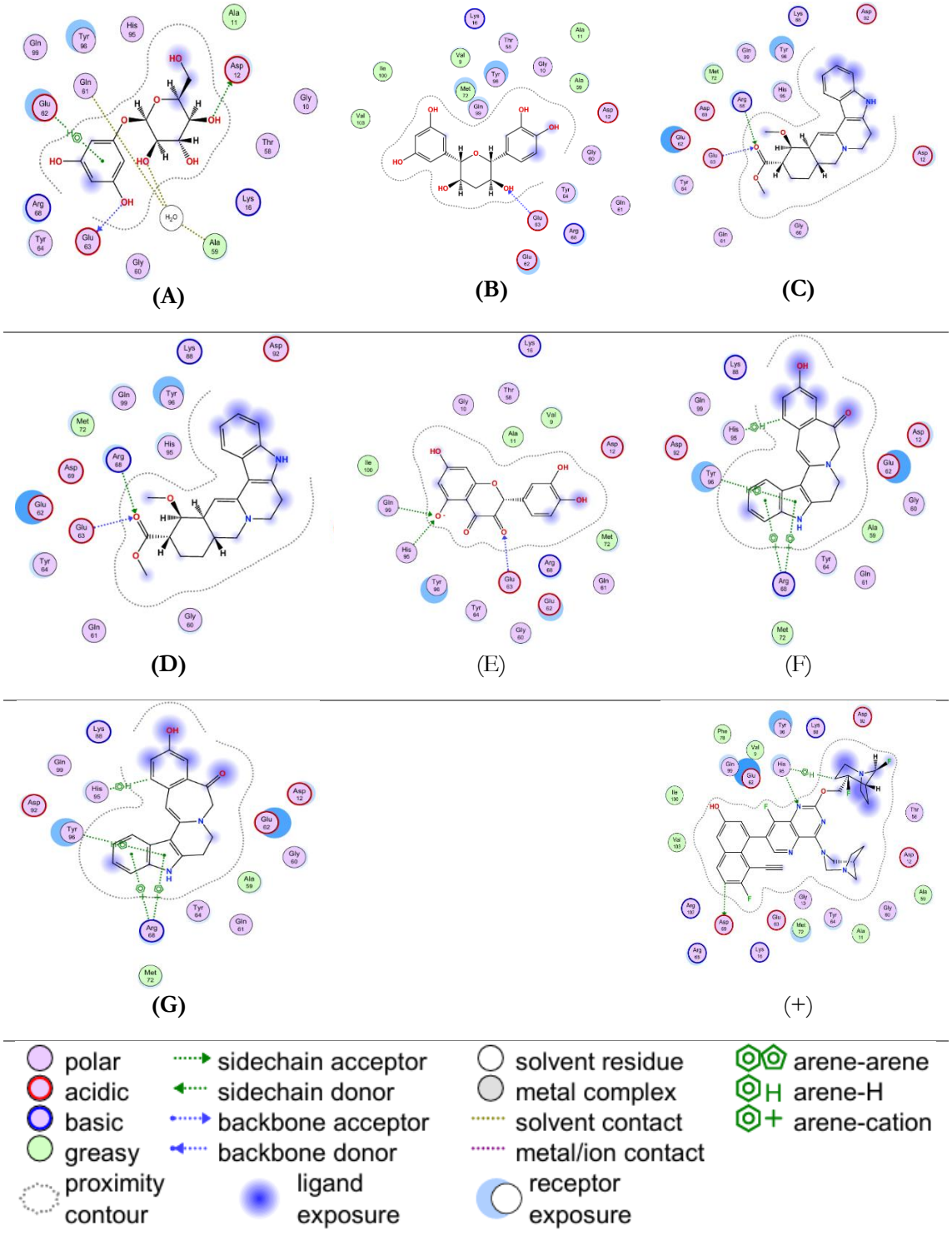
Molekular Doking

Hasil *molecular docking* menunjukkan nilai afinitas pengikatan masing-masing senyawa uji terhadap protein KRAS G12D (PDB ID: 7RPZ), dengan MRTX1133 sebagai kontrol positif. Senyawa uji yang digunakan merupakan senyawa aktif dari tumbuhan gambir, di mana struktur dua dimensi masing-masing senyawa beserta kontrol positif disajikan pada Gambar 1 dan Gambar 2. Hasil *molecular docking* yang meliputi senyawa dalam struktur tiga dimensi, nilai afinitas pengikatan (kkal/mol), RMSD, residu asam amino, dan jenis interaksi yang terbentuk disajikan secara lengkap pada Tabel 1. Interaksi antara ligan dan residu asam amino pada situs aktif protein selanjutnya divisualisasikan dalam bentuk diagram 2D sebagaimana ditampilkan pada Gambar 5.

Table 1. Hasil *Molecular Docking* Senyawa Aktif Tumbuhan Gambir (*Uncaria gambir*) terhadap Protein KRAS G12D (PDB ID: 7RPZ)

No	Nama Senyawa	Binding Afinitas (Kcal/mol)	RMSD	Residu asam amino	Interaksi
1.	 (+)-*Catechin*	-6.2624	1.7343	GLU63 HOH374 ASP12 GLU62	H-donor H-donor H-donor Pi-H
2.	 (-)-*Epicatechin*	-6.2741	0.9127	GLU63	H-acceptor

3.	 *Gambirine*	-6.3128	1.3430	GLU63 ARG68	H-acceptor H-acceptor
4.	 *Isogambirine*	-6.0052	0.9023	TYR96 GLU62	H-donor Pi-H
5.	 *Quercetin*	-5.1256	1.0570	GLU63 HIS95 GLN99	H-acceptor H-acceptor H-acceptor
6.	 *Gambirtannine*	-5.6280	1.5551	HIS95 ARG68 ARG68 TYR96	H-pi pi-cation pi-cation pi-H
7.	 *Roxburghine*	-6.7780	1.6415	GLU62 HOH395 GLU62 GLU62 LYS88	H-donor H-donor Ionic Ionic pi-cation
8.	 MRTX1133 (Kontrol +)	-8.2840	1.2643	ASP69 HIS95 HIS95	H-donor H-acceptor H-pi



Gambar 5. Visualisasi 2D ligand-protein interaction hasil *molecular docking* terhadap KRAS G12D: (A) (+)-*catechin*, (B) (-)-*epicatechin*, (C) *gambirine*, (D) *isogambirine*, (E) *quercetin*, (F) *gambirtannine*, (G) *roxburghine*, dan MRTX1133 (kontrol +)

Analisis Drug-Likeness (Lipinski dan Veber)

Parameter drug-likeness berdasarkan aturan Lipinski dan Veber disajikan pada Tabel 2. Secara umum, seluruh senyawa menunjukkan nilai bioavailability score sebesar 0.55, yang mengindikasikan profil farmakokinetik yang setara. Namun, senyawa 1 (*Catechin*) dan senyawa 2 (*Epicatechin*) memiliki beberapa parameter yang melampaui batas, terutama pada jumlah H Donor yang melebihi nilai 5, sedangkan senyawa 7 (*Roxburghine*) melampaui batas pada berat molekul yang melebihi 500 g/mol. Nilai Log P tertinggi ditunjukkan oleh senyawa 7 dengan nilai 5.757, sedangkan senyawa 1 memiliki nilai Log P terendah yakni -1.7235, yang mencerminkan perbedaan tingkat lipofilisitas antar senyawa. Adapun nilai TPSA pada senyawa 1 dan 2 relatif tinggi mendekati batas 140 Å², sementara senyawa 3, 4, 6, dan 7 menunjukkan nilai TPSA yang jauh lebih rendah, sehingga berpotensi lebih baik dalam penetrasi membran sel.

Table 2. Profil *Drug-likeness* Senyawa Aktif Gambir Berdasarkan Parameter Lipinski Ro5 dan Veber

No	Nama Senyawa	Lipinski Ro5				Veber		Bioavailability Score
		H Donor (<5)	H-Acceptor (<10)	Log P (<5)	Mw (g/mol) (<500)	Rotable Bonds (≤10)	TPSA Å (<140)	
1.	(+)-*Catechin*	6	7	-1.7235	288.252	3	130.61 Å²	0.55
2.	(-)-*Epicatechin*	6	7	1.4335	334.324	2	130.61 Å²	0.55
3.	*Gambirine*	1	4	3.2109	366.461	2	54.56 Å²	0.55
4.	*Isogambirine*	1	4	3.2109	366.461	2	54.56 Å²	0.55
5.	*Quercetin*	5	7	1.988	302.238	1	131.36 Å²	0.55
6.	*Gambirtannine*	2	3	3.426	316.36	0	56.33 Å²	0.55
7.	*Roxburghine*	2	4	5.757	522.693	3	64.36 Å²	0.55
8.	MRTX1133	1	8	5.0178	618.635	5	77.85 Å²	0.55

Analisis ADMET

Profil ADMET senyawa uji disajikan pada Tabel 3. Seluruh senyawa menunjukkan nilai HIA yang memadai dengan sebagian besar tidak berperan sebagai inhibitor CYP3A4, kecuali *Gambirtannine* dan MRTX1133. Berdasarkan parameter toksisitas, (+)-*Catechin*, (-)-*Epicatechin*, dan *Quercetin* tidak menunjukkan potensi toksisitas AMES maupun

hepatotoksisitas, sedangkan *Gambirine* dan *Isogambirine* terprediksi positif pada kedua parameter tersebut.

Table 3. Hasil Prediksi Profil ADMET Senyawa Aktif Tumbuhan Gambir (*Uncaria gambir*)

No	Nama Senyawa	Pharmacokinetic Prediction		Meta bolism	Excretion	Toxicity		
		Caco-2 (nm/sec)	HIA	CYP3A4 inhibitior	Clearance	Ames	Hepatotoxicity	LD50 (mol/kg)
1.	(+)-*Catechin*	0.358	41.268	No	0.675	No	No	2.334
2.	(-)-*Epicatechin*	-0.424	63.38	No	0.062	No	No	2.592
3.	*Gambirine*	1.236	93.291	No	0.89	Yes	Yes	2.906
4.	*Isogambirine*	1.236	93.291	No	0.89	Yes	Yes	2.906
5.	*Quercetin*	0.286	74.9	No	0.555	No	No	2.437
6.	*Gambirtannine*	1.242	90.855	Yes	0.555	No	Yes	2.469
7.	*Roxburghine*	0.709	83.733	No	0.971	No	Yes	2.302
8.	MRTX1133	1.273	92.706	Yes	0.144	No	Yes	2.854

PEMBAHASAN

Molecular docking merupakan salah satu metode komputasi yang dimanfaatkan untuk mengevaluasi kestabilan dan kekuatan interaksi biologis antara ligan dan protein target melalui pendekatan *in silico*. Metode ini berperan penting dalam perancangan obat berbasis komputer (*computer-aided drug design*/CADD) dengan mengidentifikasi kecocokan terbaik antara dua molekul pada tingkat koordinat atom (Ma et al., 2025). Parameter utama yang digunakan dalam analisis ini meliputi energi ikatan (*binding affinity*) dan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Prediksi *binding affinity* antara protein dan ligan berperan dalam mendukung proses penapisan virtual berdaya tinggi (*virtual high-throughput screening*) guna mengidentifikasi kandidat senyawa aktif secara lebih efisien (Kim et al., 2025).

Energi ikatan mencerminkan kekuatan afinitas antara senyawa uji dan protein target; nilai yang semakin negatif menunjukkan kekuatan ikatan yang semakin besar. Adapun nilai RMSD menggambarkan deviasi posisi ligan hasil *docking* terhadap *native ligand* pada situs aktif protein. Metode *docking* dinyatakan valid apabila nilai RMSD kurang dari 2 Å, di mana nilai

yang lebih rendah mencerminkan kesesuaian konformasi yang lebih baik terhadap struktur eksperimental (Shamsian et al., 2024). Guna memvalidasi kembali metode yang digunakan, dilakukan perlakuan *re-docking* terhadap ligan asli (*native ligand*) dari protein target. Hasil *re-docking* menghasilkan nilai RMSD sebesar 1,3571 Å, yang menunjukkan bahwa metode yang diterapkan telah memenuhi kriteria validitas yang dipersyaratkan.

Berdasarkan hasil *docking*, seluruh senyawa uji dari tumbuhan gambir (*Uncaria gambir*) menunjukkan nilai *binding afinitas* berkisar antara −5,1256 hingga −6,7780 kcal/mol, dengan *Roxburghine* (7) sebagai senyawa paling aktif (−6,7780 kcal/mol), diikuti Gambirine (3) sebesar −6,3128 kcal/mol dan (−)-*Epicatechin* (2) sebesar −6,2741 kcal/mol. Meskipun nilai *binding afinitas* seluruh senyawa uji belum melampaui kontrol positif MRTX1133 (−8,2840 kcal/mol), analisis tidak hanya bergantung pada energi ikatan, melainkan juga pada pola interaksi dengan residu kunci protein. Pada target KRAS G12D (PDB ID: 7RPZ), residu-residu seperti E62, E63, R68, H95, Y96, dan Q99 merupakan residu penting yang berperan dalam pengenalan dan pengikatan ligan pada kantong *switch II* (Tu et al., 2024).

Roxburghine (7) menunjukkan profil interaksi paling optimal karena mampu berikatan dengan GLU62 melalui *H-donor* dan interaksi *ionic* (dua kali), serta LYS88 melalui *pi-cation*, sehingga kombinasi gaya ikatan tersebut berkontribusi pada tingginya afinitas pengikatannya. Residu GLU62 merupakan salah satu *hotspot* polar dominan pada situs ikatan KRAS G12D yang berkontribusi besar terhadap kestabilan pengikatan inhibitor. Selain itu, *Quercetin* (5) dan *Gambirtannine* (6) turut melibatkan HIS95 dalam pola interaksinya, yang merupakan residu penting dalam selektivitas inhibitor terhadap KRAS G12D, sebagaimana yang juga ditunjukkan oleh kontrol positif MRTX1133. Meskipun begitu, senyawa terbaik tersebut perlu dikaji lebih lanjut kelayakannya sebagai kandidat obat melalui analisis *Lipinski's Rule of Five* dan evaluasi parameter *ADMET* guna memastikan profil farmakokinetik dan keamanannya.

Aturan Lima Lipinski (*Rule of Five*) merupakan pedoman utama dalam menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat oral yang mencakup kriteria *log*P <5, berat molekul <500 Da, donor ikatan hidrogen <5, dan akseptor ikatan hidrogen <10 (Lipinski et al., 2001). Hasil analisis menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memenuhi batas berat molekul, kecuali *Roxburghine* (522,693 g/mol) dan MRTX1133 (618,635 g/mol) yang melebihi batas yang dipersyaratkan sehingga berpotensi memiliki permeabilitas membran rendah. Seluruh senyawa, kecuali *Roxburghine* (*log*P = 5,757) dan MRTX1133 (*log*P = 5,018), memiliki nilai *log*P di bawah 5 yang mengindikasikan kelarutan dan permeabilitas yang memadai untuk absorpsi

oral. Rentang optimal nilai *log*P berkisar antara 1 hingga 3 karena mencerminkan keseimbangan antara sifat *lipophilic* dan *hydrophilic* yang diperlukan agar senyawa mampu menembus membran sel sekaligus mempertahankan kelarutannya dalam cairan biologis (Daina et al., 2017). Adapun senyawa (+)-*Catechin*, (-)-*Epicatechin*, dan *Quercetin* melanggar parameter donor ikatan hidrogen (>5), sementara *Gambirine*, *Isogambirine,* dan *Gambirtannine* memenuhi seluruh kriteria *Rule of Five* Lipinski sehingga memiliki profil *drug-likeness* yang paling unggul.

Berdasarkan parameter *Veber*, seluruh senyawa memiliki nilai *Topological Polar Surface Area* (TPSA) di bawah 140 Å² dan jumlah *rotatable bonds* dalam rentang yang diperbolehkan (≤10), yang mendukung kemampuan difusi melalui membran biologis serta fleksibilitas molekul yang sesuai untuk berinteraksi dengan target biologis (Veber et al., 2002). Nilai TPSA yang rendah pada *Gambirine*, *Isogambirine*, dan *Gambirtannine* (54,56–56,33 Å²) mencerminkan potensi absorpsi dan penetrasi membran yang lebih tinggi dibandingkan senyawa dengan TPSA mendekati batas, seperti (+)-*Catechin*, (-)-*Epicatechin* (130,61 Å²), dan *Quercetin* (131,36 Å²). Keseluruhan senyawa memperoleh *Bioavailability Score* sebesar 0,55 yang mengindikasikan peluang ketersediaan hayati oral yang cukup baik sebagai kandidat obat. Dengan demikian, *Gambirine*, *Isogambirine*, dan *Gambirtannine* memenuhi seluruh kriteria Lipinski maupun *Veber* sehingga ketiga senyawa ini paling berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat oral.

Evaluasi *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity* (ADMET) menunjukkan bahwa seluruh senyawa aktif *Uncaria gambir* memiliki variasi permeabilitas yang beragam, di mana *Gambirine*, *Isogambirine*, *Gambirtannine*, dan MRTX1133 menunjukkan nilai Caco-2 di atas 1,0 nm/detik serta *Human Intestinal Absorption* (HIA) di atas 90% yang mengindikasikan absorpsi usus yang sangat baik, sedangkan (+)-*Catechin* dan (-)-*Epicatechin* memiliki absorpsi yang lebih rendah (Besson-bard & Wendehenne, 2009). Pada aspek metabolisme, hanya *Gambirtannine* dan MRTX1133 yang bertindak sebagai inhibitor enzim CYP3A4, sementara senyawa lainnya tidak menghambat enzim CYP utama sehingga risiko interaksi obat tergolong rendah (Zanger & Schwab, 2013). Nilai *clearance* seluruh senyawa bervariasi antara 0,062 hingga 0,971, dengan *Roxburghine* memiliki nilai tertinggi yang mengindikasikan eliminasi lebih cepat dari tubuh (Daina et al., 2017). Ditinjau dari toksisitas, uji *Ames* menunjukkan bahwa hanya *Gambirine* dan *Isogambirine* yang bersifat mutagenik, sedangkan hepatotoksisitas terdeteksi pada *Gambirine*, *Isogambirine*, *Gambirtannine*, *Roxburghine,* dan MRTX1133 sehingga kelima senyawa tersebut memerlukan perhatian lebih lanjut terkait

keamanan jangka panjang; adapun nilai LD50 seluruh senyawa berkisar antara 2,302 hingga 2,906 mol/kg yang secara umum mengindikasikan tingkat toksisitas akut yang relatif rendah dan masih dalam kategori aman (Ayad et al., 2018).

Secara keseluruhan, hasil studi *in silico* menunjukkan bahwa kedelapan senyawa aktif *Uncaria gambir* memiliki profil yang berbeda-beda ditinjau dari parameter *drug-likeness* dan ADMET. *Gambirine* dan *Isogambirine* menunjukkan keseimbangan paling baik antara pemenuhan seluruh kriteria *Rule of Five* Lipinski, nilai TPSA rendah, serta absorpsi usus yang sangat tinggi, namun kedua senyawa ini terdeteksi bersifat mutagenik dan hepatotoksik sehingga lebih tepat dikategorikan sebagai *lead compound* yang memerlukan optimasi struktur lebih lanjut. Sebaliknya, *Quercetin* menunjukkan keseimbangan yang lebih baik antara profil farmakokinetik dan keamanan karena tidak bersifat mutagenik, tidak hepatotoksik, serta memiliki nilai LD50 yang tergolong aman, meskipun masih memerlukan modifikasi struktural untuk memenuhi seluruh kriteria Lipinski. Dengan demikian, *Quercetin* dinilai paling prospektif sebagai kandidat obat dari senyawa aktif *Uncaria gambir* yang dianalisis dalam studi ini.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil studi *in silico* yang telah dilakukan, *Roxburghine* menunjukkan afinitas pengikatan tertinggi terhadap target KRAS G12D dengan nilai *binding affinity* sebesar −6,7780 kcal/mol melalui interaksi dengan residu kunci GLU62, namun tidak memenuhi kriteria *Rule of Five* Lipinski dan menunjukkan hepatotoksisitas sehingga lebih tepat dikategorikan sebagai *lead compound* yang memerlukan optimasi struktur. *Gambirine* dan *Isogambirine* memenuhi seluruh kriteria Lipinski dan memiliki profil absorpsi yang sangat baik, tetapi terdeteksi bersifat mutagenik dan hepatotoksik sehingga masih memerlukan kajian toksikologi lebih mendalam. *Quercetin* dinilai sebagai senyawa paling prospektif sebagai kandidat obat karena menunjukkan keseimbangan yang baik antara afinitas pengikatan, profil farmakokinetik yang memadai, serta profil keamanan yang lebih unggul dibandingkan senyawa lainnya, meskipun masih memerlukan modifikasi struktural untuk memenuhi seluruh parameter Lipinski. Dengan demikian, senyawa-senyawa aktif *Uncaria gambir*, khususnya *Quercetin*, berpotensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat inhibitor KRAS G12D melalui pendekatan optimasi struktur dan uji praklinis.

DAFTAR PUSTAKA

Ajmal, A., Danial, M., Zulfat, M., Numan, M., Zakir, S., Hayat, C., Alabbosh, K. F., Zaki, M. E. A., Ali, A., & Wei, D. (2024). In silico prediction of new inhibitors for Kirsten rat sarcoma G12D cancer drug target using machine learning-based virtual screening, molecular docking, and molecular dynamic simulation approaches. *Pharmaceuticals, 17*(5), 551. https://doi.org/10.3390/ph17050551

Ayad, L. A. K., Pissis, S. P., & Polychronopoulos, D. (2018). CNEFinder: Finding conserved non-coding elements in genomes. *Bioinformatics, 34*(17), i743–i747. https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty601

Besson-Bard, A., & Wendehenne, D. (2009). NO contributes to cadmium toxicity in Arabidopsis thaliana by mediating an iron deprivation response. *Plant Signaling & Behavior, 4*(3), 252–254. https://doi.org/10.4161/psb.4.3.8032

Choucair, K., Imtiaz, H., Uddin, M. H., Nagasaka, M., Al-Hallak, M. N., Philip, P. A., El-Rayes, B., Pasche, B. C., & Azmi, A. S. (2025). Targeting KRAS mutations: Orchestrating cancer evolution and therapeutic challenges. *Signal Transduction and Targeted Therapy, 10*, 385. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02473-8

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports, 7*, 42717. https://doi.org/10.1038/srep42717

Huang, L., Guo, Z., Wang, F., & Fu, L. (2021). KRAS mutation: From undruggable to druggable in cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy, 6*, 386. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00780-4

Jančík, S., Drábek, J., Radzioch, D., & Hajdúch, M. (2010). Clinical relevance of KRAS in human cancers. *Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2010*, 150960. https://doi.org/10.1155/2010/150960

Kappan, M. M., & George, J. (2023). In silico pharmacokinetic and molecular docking studies of natural plants against essential protein KRAS for treatment of pancreatic cancer. *Journal of Natural Remedies, 23*(3), 1108–1122. https://doi.org/10.18311/jnr/2023/31947

Kargbo, R. B. (2025). Targeting KRAS G12D and G10 mutations with novel small molecule inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters, 16*(6), 939–941. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.5c00264

Kim, H., Shim, H., Ranganath, A., He, S., Stevenson, G., & Allen, J. E. (2025). Protein-ligand binding affinity prediction using multi-instance learning with docking structures. *Frontiers in Pharmacology, 15*, 1518875. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1518875

Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews, 46*(1–3), 3–26. https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0

Ma, Z., Ajibade, A., & Zou, X. (2024). Docking strategies for predicting protein-ligand interactions and their application to structure-based drug design. *Communications in Information and Systems, 24*(3), 199–230. https://doi.org/10.4310/CIS.241021221101

Magfirah, N., & Hala, Y. (2025). CRISPR/Cas9 untuk Canonical Mutations pada Kanker Pankreas: Harapan Baru Terapi Presisi. *Empiricism Journal, 6*(4), 1855–1870. https://doi.org/10.36312/ej.v6i4.3594

Mat Saad, M. F., Goh, H.-H., Rajikan, R., Tuan Yusof, T. R., Baharum, S. N., & Bunawan, H. (2020). *Uncaria gambir* (W. Hunter) Roxb: From phytochemical composition to pharmacological importance. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research, 19*(8), 1767–1773. https://doi.org/10.4314/tjpr.v19i8.28

McKerrow, J. H., & Lipinski, C. A. (2017). The rule of five should not impede anti-parasitic drug development. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance, 7*(2), 248–249. https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2017.05.003

Munggari, I. P., Kurnia, D., Deawati, Y., & Julaeha, E. (2022). Current research of phytochemical, medicinal and non-medicinal uses of *Uncaria gambir* Roxb.: A review. *Molecules, 27*(19), 6551. https://doi.org/10.3390/molecules27196551

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. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104

Prinsa, Saha, S., Bulbul, M. Z. H., Ozeki, Y., Alamri, M. A., & Kawsar, S. M. A. (2024). Flavonoids as potential KRAS inhibitors: DFT, molecular docking, molecular dynamics simulation and ADMET analyses. *Journal of Asian Natural Products Research, 26*(8), 955–992. https://doi.org/10.1080/10286020.2024.2343821

Qi, J., Meng, M., Liu, J., Song, X., Chen, Y., Liu, Y., Li, X., Zhou, Z., Huang, X., Wang, X., Zhou, Q., & Zhao, Z. (2023). Lycorine inhibits pancreatic cancer cell growth and neovascularization by inducing Notch1 degradation and downregulating key vasculogenic genes. *Biochemical Pharmacology, 217*, 115833. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115833

Rahmi, N., & Hutagaol, H. (2025). Tinjauan Pustaka: Kanker Pankreas. *Mutiara: Jurnal Penelitian dan Karya Ilmiah, 3*(3), 297–308. https://doi.org/10.59059/mutiara.v3i3.2608

Shamsian, S., Sokouti, B., & Dastmalchi, S. (2024). Benchmarking different docking protocols for predicting the binding poses of ligands complexed with cyclooxygenase enzymes and screening chemical libraries. *BioImpacts, 14*(2), 29955. https://doi.org/10.34172/bi.2023.29955

Subramani, R., Gonzalez, E., Arumugam, A., Nandy, S., Gonzalez, V., Medel, J., Camacho, F., Ortega, A., Bonkoungou, S., Narayan, M., Dwivedi, A. K., & Lakshmanaswamy, R. (2016). Nimbolide inhibits pancreatic cancer growth and metastasis through ROS-mediated apoptosis and inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition. *Scientific Reports, 6*, 19819. https://doi.org/10.1038/srep19819

Suyal, C., Shenoy, K. M., Kishore, A., & Kini, S. G. (2025). Structure–activity relationships of KRAS-G12D inhibitors for pancreatic cancer. *Drug Discovery Today, 30*(7), 104396. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2025.104396

Tu, G., Gong, Y., Yao, X., Liu, Q., Xue, W., & Zhang, R. (2024). Pathways and mechanism of MRTX1133 binding to KRAS G12D elucidated by molecular dynamics simulations and Markov state models. *International Journal of Biological Macromolecules, 274*, 133374. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.133374

Veber, D. F., Johnson, S. R., Cheng, H.-Y., Smith, B. R., Ward, K. W., & Kopple, K. D. (2002). Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates.

Journal of Medicinal Chemistry, 45(12), 2615–2623. https://doi.org/10.1021/jm020017n

Wang, X., Allen, S., Blake, J. F., Bowcut, V., Briere, D. M., Calinisan, A., Dahlke, J. R., Fell, J. B., Fischer, J. P., Gunn, R. J., Hallin, J., Laguer, J., Lawson, J. D., Medwid, J., Newhouse, B., Nguyen, P., O'Leary, J. M., Olson, P., Pajk, S., … Marx, M. A. (2022). Identification of MRTX1133, a noncovalent, potent, and selective KRASG12D inhibitor. *Journal of Medicinal Chemistry, 65*(4), 3123–3133. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c01688

Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics, 138*(1), 103–141. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

Zhang, Z., Chen, W.-Q., Zhang, S.-Q., Bai, J.-X., Liu, B., Yung, K. K. L., & Ko, J. K. S. (2022). Isoliquiritigenin inhibits pancreatic cancer progression through blockade of p38 MAPK-regulated autophagy. *Phytomedicine, 106*, 154406. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154406