

**MOLECULAR DOCKING AND MOLECULAR DYNAMICS  
SIMULATION OF TANGERETIN DERIVATIVES ON  
EXTRACELLULAR SIGNAL-REGULATED KINASE 2 AS ANTI-  
BREAST CANCER CANDIDATES**

Caecilia Sonia Cordi  
21/472645/PA/20316

**ABSTRACT**

This study explored the inhibitory potential of tangeretin derivatives against extracellular signal-regulated kinase 2 (ERK2) using in silico approaches. The aim was to identify the strongest inhibitor of ERK2 amongst the tangeretin derivatives using molecular docking methods and study the stability of the best tangeretin derivative as an ERK2 inhibitor using molecular dynamics simulation methods.

The ERK2 structure (PDB ID: 1TVO) and designed derivatives were prepared, energy minimized, and examined to docking validation through redocking of the native ligand FRZ. Molecular docking was performed with YASARA to predict binding energies and interaction profiles, focusing on hydrogen bonding and key residue interactions. Among the derivatives, TGN-6 demonstrated the highest docking score, whereas TGN-5 exhibited a slightly lower yet comparable score and formed more favorable hydrogen bonding key interactions. To further validate stability, a 100 ns molecular dynamics (MD) simulation was conducted on the ERK2 and TGN-5 complex under physiological conditions using the AMBER14 force field.

Molecular docking validated TGN-5 as the most promising candidate due to its strong binding affinity (−7.846 kcal/mol) and crucial hydrogen bonding with Lys54. Based on MD simulation, RMSD analysis revealed induced-fit conformational adjustments with the complex stabilizing near 1.7 Å. Meanwhile, RMSF analysis indicated reduced flexibility of catalytic residues (Lys54, Arg67, Lys151, and Ser153), confirming persistent interactions throughout the simulation. These findings suggest that TGN-5 derivative represent promising candidate for further experimental evaluation as ERK2 inhibitors.

**Keywords:** ERK2, molecular docking, molecular dynamics, tangeretin

***PENAMBATAN MOLEKUL DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER  
SENYAWA TURUNAN TANGERETIN TERHADAP EXTRACELLULAR  
SIGNAL-REGULATED KINASE 2 SEBAGAI KANDIDAT ANTIKANKER  
PAYUDARA***

Caecilia Sonia Cordi  
21/472645/PA/20316

**INTISARI**

Penelitian ini mengeksplorasi potensi penghambatan turunan tangeretin terhadap *extracellular signal-regulated kinase 2* (ERK2) menggunakan pendekatan *in silico*. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi penghambat ERK2 yang terkuat di antara turunan tangeretin menggunakan metode penambatan molekul dan mempelajari stabilitas turunan tangeretin yang terbaik sebagai penghambat ERK2 menggunakan metode simulasi dinamika molekuler.

Struktur ERK2 (PDB ID: 1TVO) dan turunannya dirancang, dilakukan minimalisasi energi, dan diuji validasi penambatan melalui redocking ligan alami FRZ. Penambatan molekul dilakukan dengan YASARA untuk memprediksi energi pengikatan dan profil interaksi yang berfokus pada ikatan hidrogen dan interaksi residu utama. Di antara turunan tersebut, TGN-6 menunjukkan nilai penambatan tertinggi, sedangkan TGN-5 menunjukkan skor yang sedikit lebih rendah namun memiliki interaksi ikatan hidrogen yang lebih menguntungkan. Untuk memvalidasi stabilitas lebih lanjut, simulasi dinamika molekuler (MD) dilakukan selama 100 ns pada kompleks ERK2 dan TGN-5 dalam kondisi fisiologis menggunakan AMBER14.

Penambatan molekul memvalidasi TGN-5 sebagai kandidat utama karena ikatan afinitas yang kuat (-7,846 kcal/mol) dan ikatan residu krusial dengan Lys54. Berdasarkan simulasi MD, analisis RMSD menghasilkan penyesuaian konformasi *induced-fit*, dengan kompleks stabil pada sekitar 1.7 Å. Sedangkan, analisis RMSF menunjukkan penurunan fleksibilitas residu katalitik (Lys54, Arg67, Lys151, dan Ser153), mengonfirmasi interaksi yang konsisten sepanjang simulasi. Temuan ini menunjukkan bahwa turunan TGN-5 merupakan kandidat terbaik untuk evaluasi eksperimental lanjutan sebagai inhibitor ERK2.

Kata kunci : ERK2, penambatan molekul, simulasi dinamika molekuler, tangeretin