

# Penentuan Aktivitas dan Potensi Senyawa Kalkon Daun Jambu Air (*Eugenia aquea* Burm f) Terhadap Sel T47D Kanker Payudara Secara *In Silico*

Resti Wulan Dari<sup>1</sup>, Rosario Trijuliamos Manalu<sup>1</sup>, Erwi Putri Setyaningsih<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional  
Jl. Moh Kahfi II, Jagakarsa, Jakarta Selatan, 12640 DKI Jakarta

\*corresponding author: erwi@istn.ac.id

## ABSTRAK

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang disebabkan oleh ekspresi berlebihan dari salah satu atau ketiga protein estrogen (ER) dan progesteron (PR) dan *Human Epidermal Growth Factor Receptor* (HER2). Pengobatan kanker payudara saat ini umumnya menggunakan kemoterapi, radioterapi, terapi hormon dan pembedahan. Meningkatnya kebutuhan obat baru dengan selektivitas tinggi, toksisitas rendah, dan stabilitas metabolisme yang baik terhadap kanker payudara, membuat banyak peneliti mengeksplorasi kekayaan alam Indonesia untuk mendapatkan obat yang memiliki aktivitas antikanker. Kalkon merupakan metabolit sekunder golongan flavonoid yang memiliki aktivitas farmakologis sebagai antikanker. Terdapat empat senyawa kalkon dalam daun jambu air (*Eugenia aquea* Burm f) yang telah memenuhi syarat uji kemiripan obat. Penelitian *in silico* merupakan langkah awal dalam perancangan penemuan obat baru karena relatif lebih cepat dan mampu menangani ribuan senyawa. Tujuan penelitian ini untuk menentukan aktivitas dan potensi senyawa kalkon daun jambu air (*Eugenia aquea* Burm f) dalam menghambat protein target sel T47D kanker payudara secara *in silico* dan prediksi ADMET nya. Metode penelitian berbasis *in silico*, dengan teknik *molecular docking* menggunakan aplikasi YASARA View, MarvinSketch, PubChem, PLANTS, dan Discovery Studio 2021. Hasil analisis *molecular docking* terhadap protein target yaitu, senyawa Myrigalon-b berpotensi dalam menghambat protein HER2, Myrigalon-g berpotensi menghambat ER $\alpha$ , dan phloretin berpotensi menghambat ER $\beta$ . Hasil prediksi ADMET senyawa Myrigalon-g dan phloretin memiliki nilai paling baik.

**Kata Kunci:** ADMET, Daun Jambu Air, Kalkon, Kanker Payudara, Molecular Docking

## *Determination of the Activity and Potential of Chalcone Compounds from Jambu Air Leaves (*Eugenia aquea* Burm f) Against T47D Breast Cancer Cells In Silico*

### ABSTRACT

Breast cancer is a malignant tumor caused by excessive expression of one or all three estrogen (ER) and progesterone (PR) proteins and Human Epidermal Growth Factor Receptor (HER2). Current breast cancer treatment generally uses chemotherapy, radiotherapy, hormone therapy, and surgery. The increasing need for new drugs with high selectivity, low toxicity, and good metabolic stability against breast cancer has led many researchers to explore Indonesia's natural resources to obtain drugs that have anticancer activity. Chalcone is a secondary metabolite of the flavonoid group with pharmacological activity as an anticancer. Four chalcone compounds in jambu air leaves (*Eugenia aquea* Burm f) have met the requirements for drug similarity testing. *In silico* research is the initial step in designing new drug discoveries because it is relatively faster and can handle thousands of compounds. This study aimed to determine the activity and potential of jambu air (*Eugenia aquea* Burm f) leaf chalcone compounds in inhibiting the target protein of breast cancer T47D cells *in silico* and its ADMET prediction. The research method is *in silico*, with molecular docking techniques using the YASARA View, MarvinSketch, PubChem, PLANTS, and Discovery Studio 2021 applications. The results of the molecular docking analysis of the target protein, namely, Myrigalon-b have the potential to inhibit HER2 protein, Myrigalon-g has the potential to inhibit ER $\alpha$ , and phloretin has the potential to inhibit ER $\beta$ . The ADMET prediction results of the Myrigalon-g and phloretin compounds have the best values.

**Keywords:** ADMET, Breast Cancer, Chalcone, Molecular Docking, Jambu Air Leaves.

## PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang dimulai di sel-sel payudara (Rajagopal et al., 2023). Terdapat sekitar 84 lini sel yang telah dikarakterisasi berdasarkan status tiga protein target yang penting digunakan untuk subtype kanker payudara, yaitu Protein Estrogen (ER), Protein Progesteron (PR), dan Protein *Human Epidermal Growth Factor Protein 2* (HER2) (Liambo et al., 2022). Sel kanker payudara T47D merupakan *continous cell lines* yang mirip dengan sel epitel yang diambil dari jaringan payudara seorang wanita berumur 54 tahun yang terkena *ductal carcinoma* (Subeki & Muhartono, 2015). Lini sel T47D sering digunakan untuk membuat model hewan tumor *xenografi*, karena sifat tumorigenik yang ideal untuk subtype luminal A kanker payudara yang responsif terhadap progesteron (Yu et al., 2017).

Pengobatan kanker saat ini umumnya menggunakan kemoterapi, radioterapi, terapi hormon dan pembedahan. Beberapa obat sintesis telah digunakan secara komersial untuk menghambat pertumbuhan sel kanker, namun obat tersebut memiliki beberapa efek samping yang berbahaya bagi tubuh (Fauziah et al., 2023). Meningkatnya kebutuhan obat baru dengan selektivitas tinggi, toksisitas rendah, dan stabilitas metabolisme yang baik terhadap kanker payudara, membuat banyak peneliti mengeksplorasi kekayaan alam Indonesia untuk mendapatkan obat yang memiliki aktivitas antikanker (Bustos et al., 2022).

Jambu air (*Eugenia aquea* Burm.f) merupakan anggota famili Myrtaceae yang saat ini tersebar luas di daerah tropis, merupakan tanaman asli Indonesia dan Malaysia. Senyawa kimia yang paling banyak ditemukan pada daun jambu air yaitu flavonoid, fenolik, dan tanin yang diketahui mempunyai aktivitas farmakologi sebagai antimikrob, antioksidan, antikanker, antidiabetes dan antihiperlipidemik (Anggrawati & Ramadhania, 2018). Salah satu turunan flavonoid yang terdapat pada jambu air adalah kalkon yang memiliki aktivitas antikanker yang telah diteliti pada berbagai tipe kanker, dengan berbagai mekanisme penghambatan sel kanker yaitu MCF-7, HeLa, HepG2, dan sel HT-29 (Almattin et al., 2022).

Untuk mengetahui potensi senyawa kalkon pada daun jambu air sebagai kandidat obat antikanker, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengkaji aktivitas antiproliferasinya terhadap sel-sel kanker lain, termasuk kanker payudara, karena setiap sel kanker mempunyai karakteristik dan spesifisitas yang berbeda (Johan et al., 2024). Penelitian ini menargetkan tiga jenis protein yaitu ER, PR, dan HER2 yang berpengaruh pada perkembangan sel T47D kanker payudara (Gote et al., 2021). Tujuan utama dari terapi yang ditargetkan adalah untuk memperpanjang kelangsungan hidup, mengendalikan gejala, dan menurunkan toksisitas yang terkait dengan obat sitotoksik, serta meningkatkan kualitas hidup.

Penelitian *in silico* dengan metode *molecular docking* dianggap sebagai langkah awal perancangan penemuan obat baru, yang kemudian dapat dilanjutkan ke tahap uji *in vitro* maupun *in vivo*, atau dapat digunakan

sebagai data pembandingan pada penelitian *in vitro* dan *in vivo* (Almattin et al., 2022). Metode *in silico* relatif lebih cepat dan mampu menangani ribuan senyawa bergantung pada senyawa yang diuji serta kecepatan komputer (Fauziah et al., 2023). PLANTS (*Protein-Ligand Ant System*) merupakan program aplikasi *molecular docking* gratis yang memiliki kualitas seperti aplikasi berbayar. Kelebihan menggunakan PLANTS adalah sederhana dan mudah diaplikasikan (Korb et al., 2006), namun PLANTS tidak menyediakan fungsi preparasi *database* protein, ligan, dan visualisasi sehingga dibutuhkan aplikasi tambahan dalam penggunaannya, seperti YASARA View, MarvinSketch, PubChem, dan Discovery Studio 2021. Penelitian ini penting dilakukan sebagai salah satu metode yang digunakan untuk skrining awal dan untuk mendesain obat yang sesuai dengan karakteristik pasien kanker payudara serta berpotensi menambah informasi khasiat farmakologis dari bahan alam khususnya daun jambu air (Gote et al., 2021).

## METODOLOGI PENELITIAN

**Bahan.** Penelitian ini berbasis *in silico* dengan teknik molekuler *docking* yang menggunakan aplikasi YASARA View, MarvinSketch, PubChem, PLANTS, dan Discovery Studio 2021. *Web server* yang digunakan yaitu pkCSM <http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsfm> dan SwissADME <http://www.swissadme.ch>. Protein target yang digunakan yaitu tujuh protein yang mempunyai peranan signifikan dalam pengobatan kanker payudara sebagai target terapi yang terdiri dari: ER $\alpha$  agonis (PDB ID 1QKU) dan antagonis (PDB ID 3ERT), ER $\beta$  agonis (PDB ID 5TOA) dan antagonis (PDB ID 1QKM), PR agonis (PDB ID 3D90) dan antagonis (PDB ID 2OVM), serta HER2/PDB ID 3PP0 diperoleh dari *website* Protein Data Bank (PDB) <http://www.rcsb.org>. Ligan uji yang digunakan yaitu empat senyawa kalkon yang dilaporkan diisolasi dari daun jambu air (*Eugenia aquea*, Burm.f) yaitu 2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon, Myrigalon-b, Myrigalon-g, dan phloretin, serta senyawa pembandingan Lapatinib diperoleh dari *website* PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

**Preparasi Protein Target.** Protein target diunduh dalam format .pdb melalui *website* PDB (<https://www.rcsb.org>), kemudian dilakukan preparasi protein target menggunakan perangkat lunak YASARA dengan cara memisahkan ligan asli dan residu seperti air hingga menyisakan protein target saja. Protein target kemudian ditambahkan hidrogen yang bertujuan untuk optimasi nilai *docking* yang dihasilkan sebab resolusi struktur kristal tidak dapat memprediksi keberadaan hidrogen. Setelah itu, disimpan dalam format mol2-sybyl Mol2 dengan file "Protein.mol2" (Arifin et al., 2023).

**Preparasi Struktur Ligan.** Preprasi ligan asli menggunakan perangkat lunak YASARA dengan cara memisahkan protein dan residu seperti air dari ligan asli kemudian ditambahkan hidrogen dan disimpan dalam format mol2-sybyl.mol2 dengan nama "ref\_ligand.mol2". Ligan uji dan pembandingan yang diperoleh dari basis data pada *website* PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), kemudian

dipreparasi dengan perangkat lunak MarvinSketch. Ligan diatur dalam bentuk 2D dan dikondisikan pada pH 7,4 kemudian *file* disimpan sebagai "ligand\_2D.mrv". Selanjutnya dilakukan pencarian konformasi dengan membuka *file* ligand\_2D.mrv, lalu dipilih jumlah konformasi dan disimpan sebagai ligand.mol2 (Arifin et al., 2023).

**Analisis Kemiripan Obat.** Senyawa uji dianalisis kemiripan obat berdasarkan aturan Lipinski *rule of five* menggunakan *web server* swissADME dengan cara menyalin canonical SMILES senyawa aktif tersebut kemudian diunggah pada *web server* tersebut (<http://www.swissadme.chindex.php>) (Riyaldi et al., 2022).

**Validasi Metode Docking.** Sebelum dilakukan aksi penambatan, perlu dilakukan validasi untuk menentukan nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) menggunakan perangkat lunak YASARA antara ligan asli dengan ligan hasil *docking* yang memiliki skor *docking* terendah. Validasi yang diterima adalah nilai RMSD kurang dari 2,00 Å (Cole et al., 2005).

**Analisis dan Visualisasi Docking.** Analisis skor *docking* senyawa uji dan senyawa pembanding diperoleh dari hasil skor *docking* pada masing-masing senyawa yang dapat dilihat pada konformasi dengan skor *docking* yang paling rendah. Jika skor *docking* senyawa uji lebih rendah dibandingkan senyawa pembanding maka senyawa uji dapat dianggap berpotensi sebagai obat. Visualisasi *docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak Discovery Studio 2021 (Ningrat, 2022).

**Prediksi ADMET.** Prediksi sifat farmakokinetik (ADME: Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi) dan toksisitas dilakukan menggunakan *web server* pkCSM dengan cara menyalin Canonical SMILES dari senyawa aktif dari *website* PubChem kemudian dimasukkan pada *web server* pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>) (Azzam, 2023).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis kemiripan obat (*drug-likeness*) merupakan kriteria utama dalam menyaring kandidat obat pada tahap awal penemuan dan pengembangan obat. Parameter ini dapat digambarkan sebagai sarana untuk mengkorelasikan aspek fisikokimia suatu senyawa dengan aspek biofarmasinya dalam tubuh manusia, terutama pengaruhnya terhadap bioavailabilitas per oral (Suhud et al., 2019). Analisis ini berdasarkan lima aturan Lipinski (*Lipinski rule of five*), dimana aturan tersebut menyatakan bahwa suatu senyawa mempunyai sifat absorpsi atau permeabilitas yang baik apabila berat molekul (BM) kurang dari 500 Da, nilai log P kurang dari 5 (atau MLogP kurang dari 4,15), jumlah akseptor ikatan hidrogen (AIH) kurang dari 10, jumlah donor ikatan hidrogen (DIH) kurang dari 5, dan refraksi molar (RM) diantara 40-130 (Karim et al., 2023). Berdasarkan hasil skrining yang terlihat pada **Tabel 1**, ligan-ligan uji yang digunakan menunjukkan bahwa semua senyawa yang digunakan memenuhi lima aturan Lipinski, sehingga cenderung aktif secara klinis jika diberikan secara oral karena penyerapannya yang baik.

**Tabel 1.** Hasil kemiripan obat senyawa aktif kalkon dari daun jambu air

Senyawa	BM (g/mol)	Log P	AIH	DIH	RM	PL
2,4 Dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon	298,33	2,64	4	2	86,72	0
Myrigalon-b	300,35	2,22	4	2	66,76	0
Myrigalon-g	286,32	2,51	4	2	81,43	0
Phloretin	273,26	0,95	5	3	72,13	0

Keterangan : LogP: Lipofilisitas, PL: Pelanggaran Lipinski.

Validasi *molecular docking* dilakukan dengan melakukan *docking* ulang terhadap ligan asli dengan ligan asli hasil *docking* ulang yang memiliki skor terendah seperti pada **Gambar 1**. Nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) ketujuh kode PDB kurang dari 2,0 Å dan pose yang dihasilkan mendekati konformasi ligan asli. Proses

validasi metode *molecular docking* berhasil jika nilai RMSD yang diperoleh < 2Å. Semakin kecil nilai RMSD maka pose ligan yang diprediksi semakin mendekati konformasi asli dan dapat digunakan untuk proses *docking* tahap selanjutnya (Arifin et al., 2023).



1QKU  
RMSD 0,8417



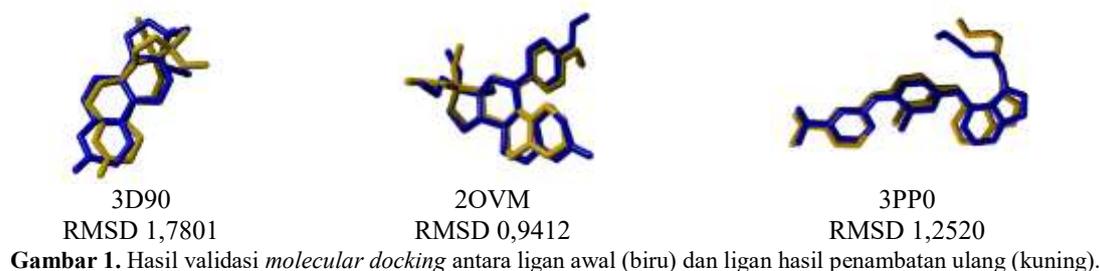
3ERT  
RMSD 1,6326



5TOA  
RMSD 0,4829



1QKM  
RMSD 0,3718



Skor *docking* menunjukkan interaksi yang terjadi antara ligan dengan protein. Data yang dihasilkan dari *molecular docking* mencakup energi ikatan, jenis ikatan, dan asam amino yang terikat akibat interaksi antara ligan dan struktur protein target (Almattin *et al.*, 2022). Untuk mengetahui apakah senyawa uji kalkon pada daun jambu

air (*Eugenia aquea* Burm f) cenderung bersifat antagonis atau agonis maka dapat dilihat dari skor *docking*, persentase kemiripan asam amino antara senyawa uji dan senyawa pembanding, serta jumlah ikatan hidrogen yang terjadi (**Tabel 2**).

**Tabel 2.** Skor *docking* ligan asli, senyawa uji dan senyawa pembanding terhadap tujuh protein target

PDB ID	Ligan	Skor <i>Docking</i>	Jumlah Asam Amino Terikat	Kemiripan Asam Amino (%)	Jumlah Ikatan Hidrogen
1QKU	Phloretin	-87,3209	5	50	0
	Asli ligan (Estradiol)	-85,1298	8	-	-
	Myrigalon-g	-73,2884	9	50	1
	Myrigalon-b	-66,7993	10	62,6	1
	2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon	-61,5876	7	37,5	0
3ERT	Asli ligan (4-Hydroxytamoxifen)	-101,971	5	-	-
	Phloretin	-82,799	5	16,67	1
	Myrigalon-g	-73,9839	11	66,67	3
	2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon	-69,1356	8	50	3
	Myrigalon-b	-68,0702	10	50	3
5TOA	Phloretin	-90,5402	6	57,14	1
	Asli ligan (Estradiol)	-88,3291	7	-	-
	Myrigalon-g	-72,3902	8	71,43	1
	Myrigalon-b	-63,1434	6	57,14	0
	2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon	-57,0424	9	71,43	2
1QKM	Asli ligan (Genistein)	-94,8635	9	-	-
	Phloretin	-89,4189	8	80	3
	Myrigalon-g	-78,1412	9	50	1
	Myrigalon-b	-68,7201	7	40	2
	2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon	-62,5201	11	70	3
3D90	Asli ligan (Levonogestrel)	-85,7404	7	-	-
	Phloretin	-82,014	5	57,14	0
	Myrigalon-g	-74,2333	7	71,43	1
	Myrigalon-b	-67,0142	8	100	0
	2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon	-66,2844	8	71,43	0
2OVM	Asli ligan (Asoprisnil)	-103,872	8	-	-
	Phloretin	-79,3129	5	37,5	0
	Myrigalon-g	-73,8765	8	37,5	0
	Myrigalon-b	-65,674	8	37,5	1
	2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon	-63,8933	10	75	1
3PP0	Lapatinib	-132,961	14	-	-

Asli ligan (O3Q)	-120,944	15	-	-
Phloretin	-85,966	6	35,71	0
Myrigalon-g	-85,0962	10	50	0
2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon	-76,8249	10	42,86	1
Myrigalon-b	-74,7564	8	42,86	1

Senyawa Myrigalon-g merupakan senyawa yang paling berpotensi menghambat protein target ER $\alpha$  (3ERT) dengan skor *docking* -73,9839 dan persentase kemiripan 66,67% dengan ligan asli. Phloretin merupakan senyawa yang paling berpotensi menghambat protein target Erb $\beta$  antagonis (1QKM) dengan menunjukkan skor *docking* paling rendah dari 4 senyawa uji lain yaitu -89,4189 dengan 3 ikatan hidrogen dimana satu ikatan hidrogen tersebut sama dengan ikatan hidrogen ligan asli, yaitu GLU276 dengan jarak ikatan 2,62413 lebih dekat dibandingkan ligan asli dan persentase kemiripan 80%. Pada protein target PR, keempat senyawa uji lebih cenderung menunjukkan sifat agonis (3D90), dimana baik skor *docking* maupun persentase kemiripan asam amino lebih mendekati protein target agonis. Untuk protein target HER2 (PDB ID 3PP0) afinitas ligan ditentukan berdasarkan perbandingan terhadap ligan asli dan obat pembanding HER2 yang telah digunakan secara klinis sebagai pengobatan kanker payudara, yaitu Lapatinib (Pratama *et al.*, 2019). Senyawa 2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon, dan Myrigalon-b memiliki potensi sebagai penghambat protein target HER2 lebih besar dibandingkan Myrigalon-g dan phloretin meskipun skor *docking* dari kedua senyawa tersebut lebih kecil dari

ligan asli, dimana masing-masing senyawa memiliki satu ikatan hidrogen, dan pada senyawa Myrigalon-b memiliki ikatan hidrogen yang sama dengan Lapatinib yaitu ASN850 dengan jarak ikat 2,90226.

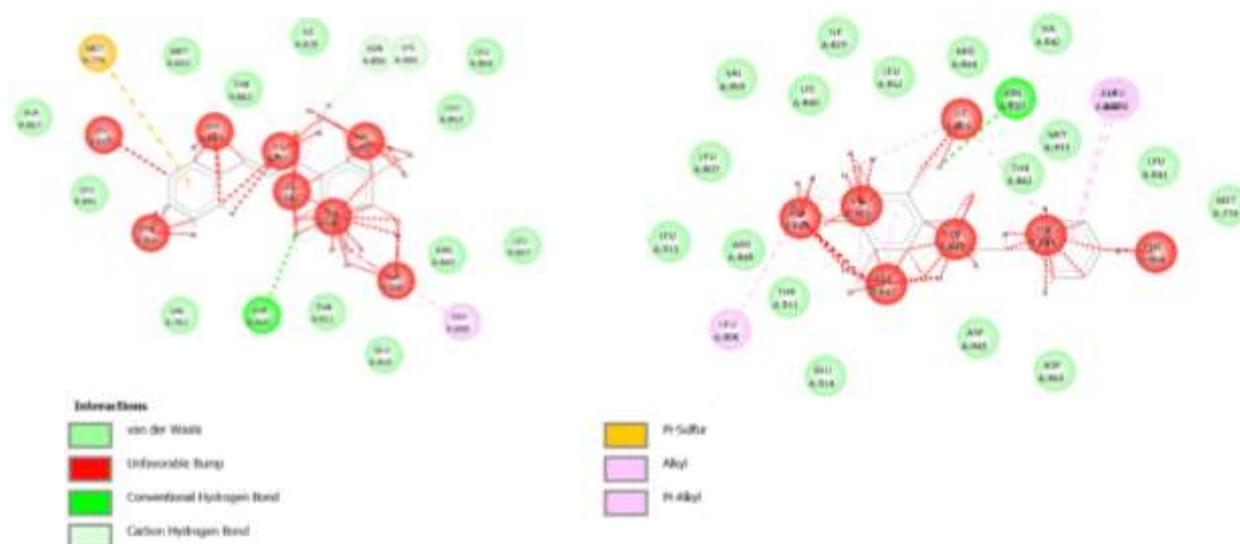
Visualisasi *docking* dilakukan untuk melihat interaksi yang terjadi antara ligan dari senyawa aktif terhadap protein dengan menggunakan perangkat lunak Discovery Studio 2021 (Ningrat, 2022). Sebelum menyimpulkan ligan dengan afinitas tertinggi pada setiap protein target, beberapa hal perlu diperhatikan. ER maupun PR merupakan protein target hormonal sehingga dapat berinteraksi dengan ligan agonis dan antagonis pada tempat pengikat yang sama (Pratama, 2016). Untuk menilai afinitas suatu ligan terhadap ER dan PR melalui metode *docking*, perlu dilakukan perbandingan afinitas dengan protein target yang berikatan dengan ligan agonis dan antagonis (Mirza *et al.*, 2021). Idealnya karena kanker payudara ER/PR positif dihasilkan ekspresi ER dan PR yang berlebihan, ligan uji harus memiliki afinitas yang lebih tinggi sebagai antagonis dibanding ligan agonis (Pratama *et al.*, 2019). Interaksi yang terjadi antara protein dengan ligan asli dan ligan uji dari senyawa aktif kalkon daun jambu air dapat dilihat pada **Gambar 2**, **Gambar 3**, dan **Gambar 4**.



**Gambar 2.** Visualisasi interaksi Myrigalon-g dengan protein ER $\alpha$



**Gambar 3.** Visualisasi interaksi Phloretin dengan protein ER $\beta$



**Gambar 4.** Visualisasi interaksi 2,4-Dihidroksi-6-Metoksi-3,5-Dimetilkalkon (Kiri) dan Myrigalon-b dengan protein HER2

Prediksi ADMET *in silico* dilakukan untuk memperkirakan fitur farmakokinetik *in vivo* senyawa terapeutik prospektif pada manusia hanya dengan menggunakan struktur virtual sehingga penggunaannya dapat mengurangi jumlah waktu dan sumber daya yang

dibutuhkan untuk desain rasional kandidat obat baru (Yeni & Rachmania, 2022). Virtual skrining dilakukan pada penelitian ini bertujuan untuk menemukan senyawa yang memiliki ADMET yang lebih baik pada keempat senyawa yang berpotensi (**Tabel 3**).

**Tabel 3.** Hasil Prediksi absorpsi senyawa aktif kalkon daun jambu air (*Eugenia aquae* Burm.f)

Tes Prediksi	Parameter	Nilai Prediksi				Nilai Persyaratan
		2,4DMD	My-B	My-G	Phlo	
Absorpsi	Kelarutan dalam air (log mol/L)	-3,554	-3,55	-3,312	-3,077	>-6
	Permeabilitas CaCo2 (log Papp dalam 10-6 cm/detik)	1,039	1,153	1,092	-0,325	>0.9
	Penyerapan di usus (manusia) (%)	92,196	91,513	92,55	60,5	>30
	Permeabilitas kulit (log Kp)	-2,846	-2,809	-2,797	-2,735	<-2,5
	Substrat P-glikoprotein	Ya	Ya	Ya	Ya	-
	Inhibitor P-glikoprotein I	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	-
Distribusi	Inhibitor P-glikoprotein II	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	-
	VDss (manusia) (log L/kg)	0,072	0,216	0,224	0,765	>0,45
	Fraksi tidak terikat (manusia) (log Fu)	0,037	0,064	0,109	0,253	Lebih besar lebih baik
	Permeabilitas BBB (log BB)	-0,493	-0,363	-0,09	-0,927	<-1
Metabolisme	Permeabilitas SSP (log SP)	-2,039	-2,157	-2,229	-2,535	<-3
	Substrat CYP2D6	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	-
	Substrat CYP3A4	Ya	Ya	Ya	Tidak	-
	Inhibitor CYP1A2	Ya	Ya	Ya	Tidak	-
	Inhibitor CYP2C19	Ya	Ya	Ya	Tidak	-
	Inhibitor CYP2C9	Ya	Ya	Ya	Tidak	-
	Inhibitor CYP2D6	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	-
Ekskresi	Inhibitor CYP3A4	Ya	Tidak	Ya	Tidak	-
	Total Klirens (log ml/min/kg)	0,223	0,317	0,317	0,213	-
	Substrat OTC2 Renal	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	-
Toksisitas	Toksitas AMES	Ya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
	Maksimal dosis yang ditoleransi (manusia) (log mg/kg/hari)	-0,303	-0,118	-0,404	0,307	≤0,477
	Inhibitor hERG I	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
	Inhibitor hERG II	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak
	Toksitas akut Oral Tikus (LD50) (mol/kg)	2,215	2,082	2,316	2,381	-
	Toksitas kronis tikus oral (LOAEL) (log mg/kg/hari)	1,309	1,187	1,903	3,318	-
	Hepatotoksitas	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
	Sensitisasi kulit	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Toksitas <i>T.pyrififormis</i> (log µg/L)	1,077	1,096	1,019	0,34	<-0,5	

Toksistas Winnow (log mM)	0,912	0,449	0,958	2,484	>-0,3
---------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Keterangan : 2,4DMD = 2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon; My-B = Myrigalon-b; My-G = Myrigalon-g; Phlo = Phloretin

Kelarutan dalam air adalah aspek esensial dalam reaksi farmakologi obat setelah pemberian oral. Obat dengan kelarutan yang kuat akan memiliki absorpsi dan kualitas bioavailabilitas yang baik (Yeni & Rachmania, 2022). Menurut Pires *et al.* (2015), penyerapan di usus bertujuan untuk memperkirakan proporsi senyawa yang diabsorpsi pada usus halus manusia. Sebuah molekul analisis absorpsi terhadap parameter yang memiliki nilai numerik dengan batasan tertentu diketahui bahwa keempat senyawa uji memiliki nilai absorpsi yang memenuhi syarat, meskipun keempat senyawa tersebut tidak memiliki nilai permeabilitas yang baik pada kulit, dengan rata-rata senyawa Myrigalon-g memiliki nilai absorpsi paling baik.

P-glikoprotein (P-gp) adalah transporter *ATP-Binding Cassette* (ABC) yang bertindak sebagai penghalang biologis dalam sel dengan menghilangkan racun dan xenobiotik. Transport skrining P-Glycoprotein menggunakan *MDR transgenic* tikus yang dilumpuhkan dan system sel *in vitro* (Pires *et al.*, 2015). Berdasarkan hasil prediksi keempat senyawa uji merupakan substrat P-glikoprotein dan bukan inhibitor P-gp, baik sebagai inhibitor P-gp I maupun inhibitor P-gp II.

Prediksi VDss (Volume Distribusi pada keadaan tunak) diketahui apabila nilai VDss dikatakan rendah jika  $\log VDss < -0,15$  dan tinggi jika nilai  $\log VDss > 0,45$ , Semakin tinggi nilai volume distribusi, maka obat akan semakin banyak terdistribusi dalam jaringan dibandingkan dalam plasma (Pires *et al.*, 2015). Fraksi tak terikat menunjukkan keterikatan obat pada protein serum karena efikasi obat tertentu dapat dipengaruhi oleh sejauh mana obat tersebut dapat mengikat protein dalam darah, semakin banyak obat yang terikat maka semakin sedikit aktivitas yang dapat melintasi membran sel (Pires *et al.*, 2015). Peningkatan permeabilitas *blood brain barrier*, penghalang fisik dan biokimia yang berperan dalam perlindungan homeostasis serebral, dapat mengubah perkembangan patologis jaringan iskemik (Yeni & Rachmania, 2022). Permeabilitas SSP adalah kemampuan suatu obat untuk menembus Sistem Syaraf Pusat (SSP). Obat dengan nilai permeabilitas SSP  $\log PS > -2$  memungkinkan untuk berpenetrasi ke SSP dan jika  $\log PS < -3$  tidak dapat berpenetrasi ke SSP (Pires *et al.*, 2015). Hasil analisis prediksi distribusi keempat senyawa uji berdasarkan parameter yang memiliki nilai numerik dengan batasan tertentu diketahui bahwa Phloretin merupakan senyawa yang memiliki nilai distribusi paling baik.

Obat merupakan zat asing yang dimetabolisme oleh berbagai enzim menjadi produk lain yang disebut metabolit (Zhong, 2017). Jalur metabolisme obat yang khas adalah oksidasi obat induk (oksidasi fase I), diikuti oleh konjugasi bagian teroksidasi dengan molekul yang sangat polar, seperti glukosa, sulfat, metionin, sistein atau glutathione (konjugasi fase II). Enzim kunci untuk oksidasi fase I adalah isoform dari keluarga sitokrom P450 (CYP). Sitokrom P450 merupakan enzim detoksifikasi yang ada di hati, yang berperan dalam

dengan absorbansi  $< 30\%$  dikategorikan sebagai obat yang terabsorpsi buruk. Log konstanta permeabilitas kulit Kp (cm/h) menyatakan kemungkinan suatu senyawa dapat ditembus kulit. Suatu senyawa diperkirakan memiliki permeabilitas kulit yang relatif rendah apabila memiliki  $\log Kp > -2,5$  (Pires *et al.*, 2015; Yeni & Rachmania, 2022). Berdasarkan hasil

metabolisme banyak obat. Namun, jika sitokrom P450 dihambat oleh inhibitor maka dapat mengubah farmakokinetik suatu obat secara signifikan. Oleh karena itu, penting untuk menentukan apakah suatu obat cenderung menjadi substrat sitokrom P450 atau tidak (Pires *et al.*, 2015; Yeni & Rachmania, 2022). Senyawa 2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon, Myrigalon-b dan Myrigalon-g cenderung menjadi substrat pada sitokrom CYP3A4 dan inhibitor dari model isoform enzim CYP1A2, CYP2C19, dan CYP2C9. 2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon, dan Myrigalon-g juga merupakan inhibitor CYP3A4 sedangkan Phloretin bukan substrat pada CYP2D6 dan CYP3A4 dan bukan juga inhibitor dari CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9 CYP2D6 dan CYP3A4.

Total klirens adalah hasil dari seluruh klirens pada tubuh. Klirens total menunjukkan pengeluaran obat dari kompartemen inti tanpa memperhatikan mekanisme prosesnya (Yeni & Rachmania, 2022). Hasil prediksi total klirens, senyawa Myrigalon-b dan Myrigalon-g memiliki nilai total klirens yang lebih tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut relatif lebih cepat dieksresikan dari tubuh. Substrat OCT2 juga memiliki potensi interaksi yang merugikan jika diberikan bersamaan dengan inhibitorynya. Evaluasi senyawa kandidat yang diangkut oleh OCT2 dapat memberikan informasi yang berguna selain mengenai eliminasi suatu obat melalui ginjal juga untuk mengetahui potensi kontraindikasi (Pires *et al.*, 2015). Berdasarkan hasil prediksi, keempat senyawa yang diuji bukan merupakan substrat OCT2.

Uji toksistas AMES bertujuan untuk melihat apakah suatu senyawa memiliki potensi mutagenik dengan menggunakan bakteri. Diketahui bahwa senyawa uji 2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon memiliki potensi mutagenik dan berpotensi sebagai senyawa karsinogenik yang ditandai dengan hasil positif pada uji AMES. Nilai dosis maksimum yang dapat ditoleransi manusia (MRTD) bertujuan untuk memperkirakan ambang batas toksik bahan kimia pada manusia nilai MRTD  $\log \leq 0,477$  (mg/kg/hari) maka dianggap rendah dan tinggi jika  $\log > 0,477$  (mg/kg/hari) (Pires *et al.*, 2015). Dari hasil prediksi, diketahui bahwa keempat senyawa uji memiliki dosis maksimum toleransi yang rendah yaitu  $\log \leq 0,477$  (mg/kg/hari). Namun senyawa Phloretin memiliki nilai MRTD yang paling besar dan hampir mendekati  $\log 0,477$ .

Penghambatan saluran kalium yang dikodekan oleh Human *Ether-a-go-go Gene* (hERG) I dan II merupakan penyebab utama berkembangnya sindrom QT yang panjang sehingga dapat menyebabkan terjadinya

aritmia ventrikel yang fatal (Pires et al., 2015). Dari hasil prediksi, keempat senyawa uji diketahui tidak termasuk inhibitor hERG I. Namun, senyawa uji yaitu 2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon, Myrigalon-b dan Myrigalon-g dapat menjadi inhibitor hERG II. Sifat inhibitor saluran hERG obat dan senyawa penemuan obat merupakan atribut penting karena senyawa dengan ikatan kuat dapat menyebabkan efek samping kardiotoxik selama uji klinis (Pannindriya et al., 2021).

*Lethal Dose 50* (LD50) merupakan parameter dalam menentukan toksisitas akut dari suatu senyawa. LD50 terjadi jika senyawa yang diberikan sekaligus dapat menyebabkan 50% kematian dari seluruh total hewan uji dalam satu kelompok (Pires et al., 2015). Berdasarkan hasil prediksi yang tercantum pada Tabel 4, diketahui bahwa keempat senyawa aktif kalkon daun jambu air masuk dalam klasifikasi *slightly toxic* atau agak beracun (Erhirhie et al., 2018).

Tabel 4. Kajian toksisitas senyawa aktif kalkon daun jambu air (*Eugenia aquea* Burm.f)

Senyawa	Berat Molekul (g/mol)	LD50 (mol/kg)	LD50 (mg/kg)	Klasifikasi toksisitas
2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon	298,3	2,215	660,734	<i>Slightly toxic</i>
Myrigalon-b	300,3	2,082	624,600	<i>Slightly toxic</i>
Myrigalon-g	286,32	2,316	663,117	<i>Slightly toxic</i>
Phloretin	274,27	2,381	653,036	<i>Slightly toxic</i>

Selain LD50, parameter toksisitas juga memprediksi kemungkinan sifat hepatotoksik, sensitisasi kulit, uji toksisitas terhadap protozoa, serta *Lethal Concentration 50* (LC50). Dari total keseluruhan nilai prediktor dari prediksi toksisitas, senyawa Phloretin merupakan senyawa yang paling sedikit berpotensi toksisitas terhadap tubuh.

## KESIMPULAN

Senyawa kalkon daun jambu air (*Eugenia aquea* Burm.f) memiliki potensi dalam menghambat reseptor yang berpengaruh terhadap sel T47D kanker payudara. Myrigalon-b berpotensi dalam menghambat protein HER2, Myrigalon-g berpotensi menghambat protein target ER $\alpha$ , dan Phloretin berpotensi menghambat protein target ER $\beta$ . Tetapi keempat senyawa tidak berpotensi menghambat protein target PR. Senyawa Myrigalon-g dan Phloretin merupakan senyawa yang memiliki nilai ADMET paling baik dibandingkan senyawa 2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon, dan Myrigalon-b. Senyawa 2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon tidak berpotensi dalam menghambat reseptor sel T47D kanker payudara karena memiliki potensi mutagenik dan berpotensi sebagai senyawa karsinogenik yang ditandai dengan hasil positif pada uji AMES.

## SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut senyawa 2,4-dihidroksi-6-metoksi-3,5-dimetilkalkon, Myrigalon-b, Myrigalon-g, dan Phloretin terhadap protein target kanker payudara lain dan penelitian terkait dosis, absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan juga toksisitas secara *in vitro* dan *in vivo* untuk dijadikan kandidat obat baru antikanker payudara.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Farmasi Institut Sains dan Teknologi Nasional Jakarta yang telah mendukung penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Almattin, B. N., Lia Aulifa, D., & Aly Al Shofwan, A. (2022). Kalkon dan potensinya sebagai antikanker: literatur review. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia*, 11(4), 360–375. <https://doi.org/10.15416/ijcp.2022.11.4.360>
- Anggrawati, P. S. & Ramadhania, Z. M. (2018). Review Artikel: Kandungan senyawa kimia dan bioaktivitas dari jambu air (*Syzygium aqueum* Burn. f. Alston). *Farmaka*, 14(2), 331–334.
- Arifin, I., Sabandar, H. W. P., & Purnomo, H. (2023). Molecular docking senyawa jambu biji (*Psidium guajava* L.) terhadap reseptor estrogen alfa sebagai model kandidat antikanker payudara. *Jurnal Ilmu Farmasi Dan Farmasi Klinik*, 1(1), 19–27. <https://doi.org/10.31942/jiffk.v0i1.9379>
- Azzam, K. AL. (2023). SwissADME and pkCSM Webservers predictors: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions for in silico ADMET properties of artemisinin and its derivatives. *Complex Use of Mineral Resources*, 325(2), 14–21. <https://doi.org/10.31643/2023/6445.13>
- Bustos, L., Echiburú-Chau, C., Castro-Alvarez, A., Bradshaw, B., Simirgiotis, M. J., Mellado, M., Parra, C., & Cuellar, M. (2022). Cytotoxic effects on breast cancer cell lines of chalcones derived from a natural precursor and their molecular docking analysis. *Molecules*, 27(14), 1–10. <https://doi.org/10.3390/molecules27144387>
- Cole, J. C., Murray, C. W., Nissink, J. W. M., Taylor, R. D., & Taylor, R. (2005). Comparing protein-ligand docking programs is difficult. *Proteins: Structure, Function and Genetics*, 60(3), 325–332. <https://doi.org/10.1002/prot.20497>
- Erhirhie, E. O., Ihekwereme, C. P., & Ilodigwe, E. E. (2018). Advances in acute toxicity testing: Strengths, weaknesses and regulatory acceptance. *Interdisciplinary Toxicology*, 11(1), 5–12. <https://doi.org/10.2478/intox-2018-0001>
- Fauziah, A., Fatharani, A., Nurawaliah, C. M., Rivianto,

- F. A., Sakina, I. V., Rahmawati, M., & Nurfadhila, L. (2023). Molecular docking senyawa yang berpotensi sebagai antikanker payudara: literature review. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(2), 416–427. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v6i2.34>
- Gote, V., Nookala, A. R., Bolla, P. K., & Pal, D. (2021). Drug resistance in metastatic breast cancer: tumor targeted nanomedicine to the rescue. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9). <https://doi.org/10.3390/ijms22094673>
- Johan, A., Atjaya, S. P., & Kurniawan, J. (2024). Sejarah dan Kemajuan dalam Imunoterapi Kanker Memahami Karakteristik Sel Imun yang Menyusup ke Tumor dan Implikasi Terapeutiknya. *Journal of Genetic and Optimal Immunology*, 1(1), 1–7.
- Karim, B. K., Tsamarah, D. F., Zahira, A., Rosandi, N. F., Swarga, K. F., Aulifa, D. L., Elaine, A. A., & Sitinjak, B. D. P. (2023). In-silico study of active compounds in guava leaves (*Psidium guajava* L.) as candidates for breast anticancer drugs. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3(3), 194–209.
- Korb, O., Stützel, T., & Exner, T. E. (2006). PLANTS: Application of ant colony optimization to structure-based drug design. *Lecture Notes in Computer Science*, 4150, 247–258. [https://doi.org/10.1007/11839088\\_22](https://doi.org/10.1007/11839088_22)
- Liambo, I. S., Frisitiohady, A., & Malaka, M. H. (2022). Payudara review: pathophysiology, epidemiology, and cell line of breast cancer. *Jurnal Farmasi, Sains, dan Kesehatan*, 8(1), 17–22. <https://doi.org/10.33772/pharmauho.v8i>
- Mirza, D.M., Ma'arif, B., Purbosari, I., Hardjono, S., & Agil, M. (2021). Prediksi aktivitas fitoestrogenik senyawa golongan flavonoid terhadap receptor estrogen  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) dengan pendekatan In Silico. *Jurnal Sains Kesehatan*, 3(4), 508–515.
- Ningrat, A.W.S., (2022). Docking molekuler senyawa brazilin herba *Caesalpinia Sappanis* lignum pada *Mycobacterium Tuberculosis* inha sebagai antituberkulosis. *Inhealth: Indonesian Health Journal*, 1(1), 29–34. <https://doi.org/10.56314/inhealth.v1i1.19>
- Pannindriya, P., Safithri, M., & Tarman, K. (2021). Analisis in silico senyawa aktif *Spirulina platensis* sebagai inhibitor tirosinase. *Jurnal Pengolahan Hasil Perikanan Indonesia*, 24(1), 70–77. <https://doi.org/10.17844/jphpi.v24i1.33122>
- 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>
- Pratama, M. R. F. (2016). Studi docking molekular senyawa turunan kuinolin terhadap reseptor estrogen- $\alpha$ . *Jurnal Surya Medika*, 2(1), 1–7. [www.rscb.org](http://www.rscb.org).
- 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.
- Rajagopal, K., Kalusalingam, A., Bharathidasan, A. R., Sivaprakash, A., Shanmugam, K., Sundaramoorthy, M., & Byran, G. (2023). In silico drug design of anti-breast cancer agents. *Molecules*, 28(10), 1–27. <https://doi.org/10.3390/molecules28104175>
- Riyaldi, M. R., Fatiya, N. U., Dipadharma, R. H. F., Kusnadi, I. F., Hidayat, S., Suhandi, C., & Muchtaridi. (2022). Studi in-silico senyawa pada ekstrak bawang putih (*Allium Sativum* L.) sebagai inhibitor neuraminidase pada influenza. *Farmaka*, 20(3), 1–11. <http://www.swissadme.ch/index.php>
- Subeki, & Muhartono. (2015). Senyawa brucein-a dari buah makasar (*Brucea javanica* (L.) Merr.) sebagai antiproliferasi terhadap sel kanker payudara T47D. *Majalah Kedokteran Bandung*, 47(1), 22–28. <https://doi.org/10.15395/mkb.v47n1.394>
- Suhud, F., Tjahjono, D. H., Yuniarta, T. A., Putra, G. S., & Setiawan, J. (2019). Molecular docking, drug-likeness, and ADMET study of 1-benzyl-3-benzoylurea and its analogs against VEGFR-2. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 293(1). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/293/1/012018>
- Yeni, Y., & Rachmania, R. A. (2022). The prediction of pharmacokinetic properties of compounds in *Hemigraphis alternata* (Burm.F.) T. Ander leaves using pkCSM. *Indonesian Journal of Chemistry*, 22(4), 1081–1089. <https://doi.org/10.22146/ijc.73117>
- Yu, S., Kim, T., Yoo, K. H., & Kang, K. (2017). The T47D cell line is an ideal experimental model to elucidate the progesterone-specific effects of a luminal A subtype of breast cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 486(3), 752–758. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.03.114>
- Zhong, H. (2017). ADMET properties: Overview and current topics. In *Drug Design: Principles and Applications* (Issue June 2017, pp. 113–133). <https://doi.org/10.1007/978-981-10-5187-6>