

## Studi In Silico Jatropone, Jatropolon A, Jatropolon B, dan Turunan Sebagai Anti Kanker Terhadap Reseptor Bcl-2

Ramanda R Syaifullah<sup>1</sup>, Muhammad Sholeh<sup>1</sup>, Wafiq Azizah<sup>1</sup>, Nur F Kasman<sup>1</sup>, Nursamsiar<sup>1</sup>,  
Andi Paluseri<sup>2</sup>, Lukman<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Bagian Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Almarisah Madani, Jl. Perintis Kemerdekaan KM 13,7, Makassar, Sulawesi Selatan

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Almarisah Madani, Jl. Perintis Kemerdekaan KM 13,7, Makassar, Sulawesi Selatan

\*[lukman\\_m01@yahoo.co.id](mailto:lukman_m01@yahoo.co.id); [lukman@univeral.ac.id](mailto:lukman@univeral.ac.id)

### ABSTRACT

*Jatrophone and its congeners jatropholone A and B, have shown potent cytotoxicity by triggering apoptosis through Bcl-2-regulated mechanisms. We evaluated jatrophone, jatropholones A and B and twenty-two related derivatives as Bcl-2-targeting anticancer leads using in silico approaches. Molecular properties and preliminary affinity estimates were obtained with ChemOffice; molecular docking to the Bcl-2 binding site was performed with AutoDock Tools. ADME predictions used PreADMET and toxicity risk assessment applied Toxtree with the Benigni/Bossa rule-base. Twelve compounds violated Lipinski's rule of five, while thirteen displayed identical amino-acid contacts at the receptor, suggesting a conserved binding mode. Predicted plasma protein binding was high for most derivatives except compounds 20 and 22. Six derivatives were flagged as potentially genotoxic; none were predicted mutagenic. Molecular docking analysis identified jatropholone A as the most promising derivative with the strongest binding affinity toward Bcl-2 ( $-8.67$  kcal/mol), supported by favorable interaction profiles. These results prioritize jatropholone A for experimental validation as a promising Bcl-2-targeting anticancer agent.*

**Keywords:** Anticancer, Bcl-2, Derivate, Jatropnone

### ABSTRAK

Senyawa jatropone bersifat sangat toksik terhadap sel kanker dengan cara menginduksi jalur apoptosis melalui jalur Bcl-2. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan aktivitas anti kanker senyawa jatropone, jatropolon A dan B, serta turunannya terhadap reseptor Bcl-2 secara *in silico*. Prediksi afinitas senyawa menggunakan perangkat lunak ChemOffice sedangkan simulasi docking menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools. Kajian keamanan menggunakan program PreADMET® dan prediksi toksisitas menggunakan Toxtree. Hasil simulasi menunjukkan terdapat dua belas senyawa yang tidak memenuhi aturan Lipinski. Terdapat tiga belas senyawa yang memiliki kesamaan ikatan asam amino dengan reseptor. Semua senyawa terikat kuat pada protein plasma kecuali senyawa 20 dan 22. Prediksi toksisitas menunjukkan bahwa ada enam senyawa yang bersifat genotoksik dan tidak ada satu pun yang bersifat mutagen. Akan tetapi senyawa 1 memiliki interaksi antara ligan dan reseptor yang paling stabil ( $-8.67$  kkal/mol). Sehingga dapat disimpulkan bahwa jatropolon A berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat anti kanker.

**Kata kunci:** Anti kanker, Bcl-2, Jatropone, Derivat

Ramanda R Syaifullah, Muhammad Sholeh, Wafiq Azizah, Nur F Kasman, Nursamsiar, Andi Paluseri, Lukman

## Pendahuluan

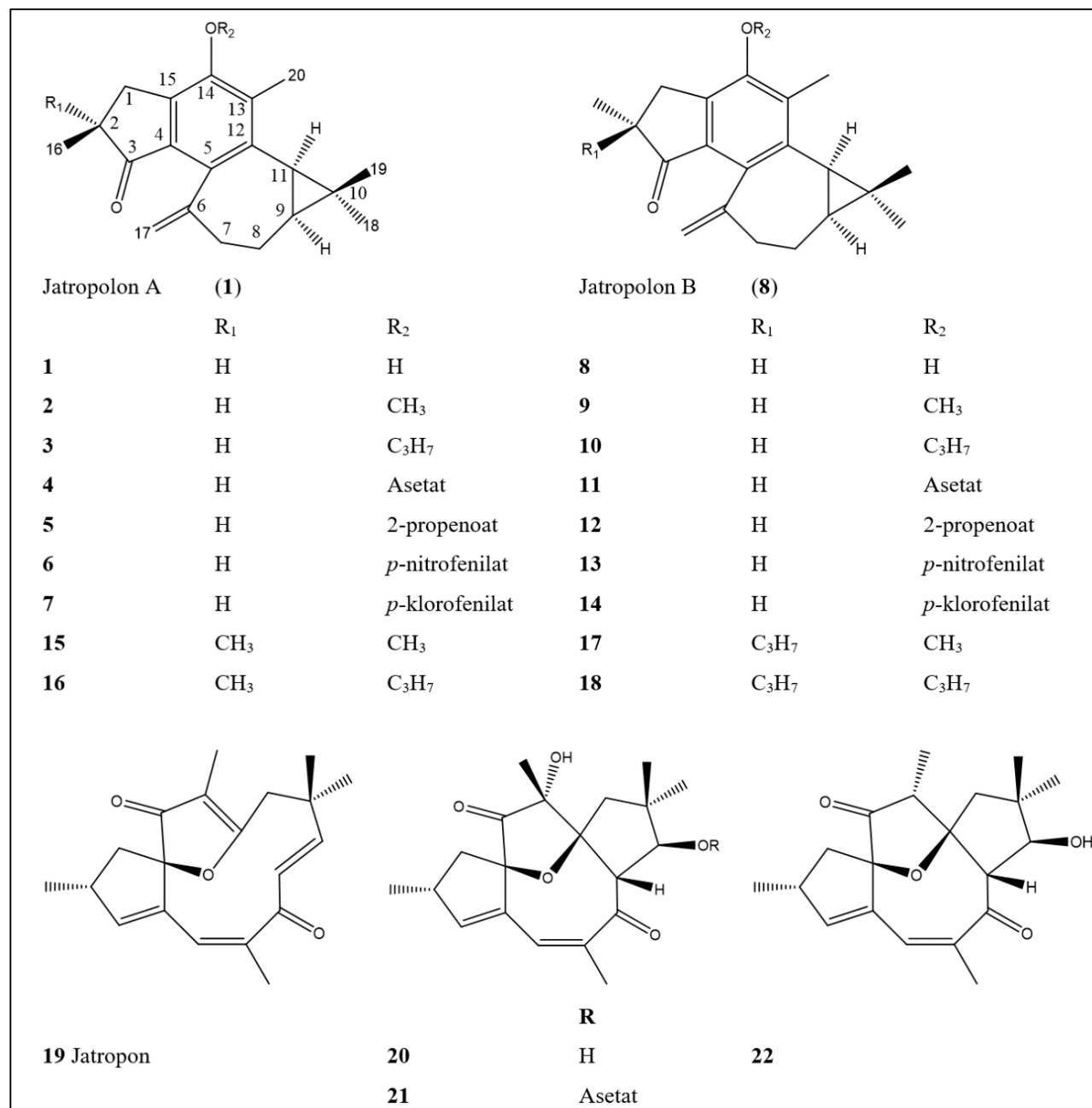
Kanker menempati urutan ketiga penyebab mortalitas di negara-negara berkembang setelah penyakit kardiovaskuler dan infeksi. Kanker ditandai dengan pertumbuhan sel berlebih sebagai akibat dari kerusakan dan atau mutasi gen yang mengkodekan pembelahan dan pertumbuhan sel. Setiap tahunnya diperkirakan kematian akibat kanker sebesar 17 juta orang dari 12 juta orang penderita kanker secara global. Tanpa pencegahan dini, maka diprediksi pada tahun 2030 penderita penyakit kanker akan mencapai 26 juta orang dan diperkirakan 17 juta di antaranya meninggal dunia. Di Indonesia, prevalensi kanker setiap tahun juga mengalami peningkatan (Arafah & Notobroto, 2018; Rosita *et al.*, 2021).

Hingga sekarang ini, belum ditemukan obat kanker yang ideal yaitu membunuh atau menghancurkan sel kanker akan tetapi aman terhadap sel yang normal. Sekarang ini, penanganan kanker umumnya dengan pembedahan, radiasi dan kemoterapi atau gabungan dari dua metode tersebut. Obat-obat kemoterapi memiliki efek samping serius yang sulit ditoleransi oleh pasien seperti mual, muntah, rambut rontok, dan iritasi kandung kemih (Schirmacher, 2019). Hal ini mendorong dilakukannya eksplorasi senyawa bioaktif anti kanker dari bahan alam yang sedikit bahkan tidak ada efek samping akan tetapi memiliki efek terapi yang lebih baik.

Salah satu kandidat senyawa anti kanker yang berasal dari bahan alam yang sekarang banyak dieksplorasi berdasarkan mekanismenya untuk menginduksi apoptosis adalah jarak pagar (*Jatropha curcas* L.). Flavonoid yang terkandung dalam ekstrak metanol daun jarak pagar memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik dibandingkan dengan obat antibiotik seperti klorasasin, ampicilin, dan eritromisin untuk membunuh bakteri *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli* dan *Pseudomonas aeruginosa*. Uji aktivitas antioksidan terhadap ekstrak etanol daun jarak pagar menghasilkan nilai  $IC_{50}$  masing-masing sebesar  $32,83 \pm 0,09 \mu\text{g/mL}$  dan juga bersifat toksik terhadap larva udang, dengan nilai  $LC_{50}$  sebesar  $427 \mu\text{g/mL}$  (Rahman *et al.*, 2023). Selain itu getah jarak pagar juga toksik terhadap pulpa gigi (Tanumihardja *et al.*, 2022; Tanumiharja *et al.*, 2021).

Strategi baru pengembangan anti kanker adalah dengan mempengaruhi transduksi sinyal yang menuju apoptosis sehingga obat anti kanker lebih selektif dan spesifik. Apoptosis memegang peran penting dalam patogenesis berbagai penyakit. Gangguan regulasinya akan menimbulkan berbagai penyakit termasuk kanker di dalamnya. Kelompok gen Bcl-2 dikenal sebagai kelompok gen yang mengatur produksi protein spesifik yang meregulasi apoptosis. Protein ini dalam proliferasi neoplasma dapat bersifat sebagai inhibitor apoptosis (Bcl-2, Bcl-x<sub>L</sub>, Mcl-1) dan merangsang apoptosis (BAK/BAX) (Campbell & Tait, 2018; Zhang, L. *et al.*, 2021). Afinitas dan interaksi suatu senyawa aktif dengan reseptornya dapat diprediksi dengan uji *in silico*.

Uji *in silico* adalah istilah untuk percobaan atau uji melalui simulasi yang dilakukan dengan media komputer. Uji *in silico* dilakukan dengan melakukan penambatan molekul (*molecular docking*) calon obat dengan reseptor terpilih. *Molecular docking* dilakukan untuk menyelaraskan molekul calon obat (ligan = molekul kecil) ke dalam reseptor (makromolekul) yang merupakan molekul besar protein, dengan memperhatikan sifat keduanya (Aamir *et al.*, 2018). Uji *in silico* menjadi penting karena umumnya senyawa hasil isolasi dari bahan alam memiliki aktivitas yang lemah. Oleh karena itu, untuk mengoptimalkan aktivitas terapeutik dari senyawa tersebut, diperlukan modifikasi struktur (Zhang, H. *et al.*, 2021). Seperti yang dikatakan oleh Kumar *et al.*, (2019) produk alam dan turunannya yang dimodifikasi secara sintesis mencakup sekitar 70-80% dari agen bioaktif untuk keperluan klinis di sepanjang tahun 1981 – 2018 (Kumar *et al.*, 2020). Oleh karena itu, uji *in silico* merupakan penapisan awal sebelum senyawa turunan tersebut disintesis dan diujikan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas antara senyawa jatropin, jatropin A, jatropin B, dan turunannya sebagai anti kanker terhadap Bcl-2 dan prediksi keamanannya secara *in silico*.



**Gambar 1.** Jatropolon, jatropolon A, jatropolon B, dan turunannya

## Metode Penelitian

### Alat dan bahan

Alat-alat yang digunakan antara lain Personal Computer Laptop DELL Inspiron 1427 dengan spesifikasi teknis processor Intel®Core™2 DuoT6400 2.0 GHz 2 MB L2 cache, memory (RAM) 2048 MB, Video Graphics Adapter NVIDIA GeForce® 9300M GS 512 MB, Harddisk 250 GB dan sistem Operasi Windows® SEVEN® Home Basic 32-bit. Perangkat lunak yang digunakan yaitu paket program ChemOffice 8.0 ([www.cambridgesoft.com](http://www.cambridgesoft.com)) digunakan untuk menggambar struktur 2D dan 3D ligan. Program HyperChem 8.07 release for Windows (HyperCube Inc.) digunakan untuk optimasi geometri dan analisis sifat ligan. Arguslab v4.0.1 ([www.arguslab.com](http://www.arguslab.com)) digunakan untuk mengonversikan format file.hin dari Hyperchem 8.07 ke format file pdb. Aplikasi Pre-ADMET Toxtree, dan Marvin.

Dalam penelitian ini terdapat 22 jenis senyawa yang diuji yaitu 1: jatropolon A; 2: metil eter jatropolon A; 3: propil eter jatropolon A; 4: jatropolon A asetat; 5: 2-propenil ester jatropolon A; 6: *p*-nitrofenil ester jatropolon A; 7: *p*-klorofenil ester jatropolon A; 8: jatropolon B; 9: metil eter jatropolon B; 10: propil eter jatropolon B; 11: jatropolon B asetat; 12: 2-propenil ester jatropolon B; 13: *p*-nitrofenil ester jatropolon B; 14: *p*-klorofenil ester jatropolon B; 15: 2-metil, eter metil jatropolon; 16: 2-metil jatropolon propil eter; 17: 2-propil jatropolon metil eter; 18: 2-propil jatropolon propil eter; 19: jatropone; 20: 9 $\beta$ , 13 $\alpha$ -dihidroksisabelion; 21: 13 $\alpha$ -dihidro-9 $\beta$ -asetoksisabelion; dan 22: 9 $\beta$ -hidroksisabelion (Gambar 1). Pemilihan turunan senyawa jatropone, jatropolon A, jatropolon B, dan turunannya diadopsi dari penelitian yang dilakukan oleh (Theoduloz *et al.*, 2009).

### **Prediksi afinitas jatropone, jatropolon A, jatropolon B, dan turunannya terhadap Bcl-2**

Persiapan ligan diawali dengan membuat struktur 2D menggunakan program ChemDraw Ultra 8.0.3 dalam perangkat lunak ChemOffice v.8.0.3 kemudian struktur 2D divisualisasikan secara 3D dengan menggunakan Chem3D Ultra 8.0.3 pada perangkat lunak ChemOffice v.8.0.3. Selanjutnya dilakukan optimasi geometri untuk struktur 3D menggunakan program Hyperchem v.8.0.3 Release for Windows (HyperCube Inc.). Persiapan makromolekul target (reseptor) dengan cara struktur kristal (3D) dari reseptor Bcl-2 diunduh dari laman Protein Data Bank (PDB) (<http://www.rscb.org/pdb/home/home.do>). Simulasi *docking* dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak AutoDock Tools 4.2. Sebelum dilakukan simulasi *docking* terlebih dahulu parameter yang akan digunakan divalidasi. Validasi parameter metode *docking* dilakukan dengan cara *redocking* ligan alami ke dalam sisi aktif reseptornya (Bcl-2). Parameter validasi dievaluasi berdasarkan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dan nilai RMSD yang diterima harus berada pada nilai  $\leq 2,0$  Å (Gabriel *et al.*, 2025). Parameter metode *docking* yang telah divalidasi kemudian digunakan untuk memprediksi afinitas senyawa terhadap reseptornya.

### **Kajian keamanan senyawa jatropone dan turunannya**

Parameter keamanan dihitung menggunakan program PreADMET® yang diakses pada situs <http://preadmet.bmdrc.org/>. Struktur kimia dari senyawa jatropone, jatropolon A, jatropolon B, dan turunannya digambar atau diunggah ke dalam format Molfile (\*.mol). Program secara otomatis menghitung nilai prediksi dari parameter-parameter yang dipilih. Prediksi toksisitas menggunakan Toxtree dengan metode Benigni/Bossa rule-base (untuk mutagenisitas dan karsinogenitas), serta memprediksi kelarutan dan permeabilitas jatropone, jatropolon A, jatropolon B, dan turunannya dengan menggunakan kaidah Lipinski.

### **Hasil dan Pembahasan**

Kanker merupakan sejumlah sel yang tumbuh dan berkembang dengan tidak terkendali pada kelenjar, saluran kelenjar, dan jaringan tubuh. Kanker dapat ditangani dengan menggunakan kemoterapi (Falzone *et al.*, 2018; Schirmacher, 2019). Salah kemoterapi dari bahan alam yang menjanjikan adalah jatropone, jatropolon A, B, dan derivatnya (Harfina *et al.*, 2025). Penambatan molekuler dilakukan untuk memprediksi posisi dan orientasi ligan saat terikat dengan protein berdasarkan interaksi antara ligan dan protein (Sibuh *et al.*, 2021). Penelitian ini menggunakan metode *in silico* untuk prediksi afinitas senyawa jatropone, jatropolon A, jatropolon B, dan turunannya terhadap reseptor Bcl-2.

Penelitian ini melakukan uji *in silico* dari 22 senyawa jatropone, jatropolon A, jatropolon B, dan turunannya terhadap reseptor Bcl-2. Ligan uji dianggap memiliki potensi dan dapat berinteraksi dengan reseptor serta mampu diserap oleh tubuh jika memenuhi aturan Lipinski. Adapun aturan Lipinski meliputi berat molekul (BM) <500, jumlah akseptor ikatan hidrogen <10, jumlah donor ikatan hidrogen <5, dan logaritma koefisien partisi dalam air dan 1-oktanol <5 (Faridah *et al.*, 2019).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua senyawa uji memiliki BM lebih kecil dari 500 akan tetapi senyawa 6 dan 15 memiliki jumlah akseptor ikatan hidrogen sebesar 11 (besar dari sepuluh). Akseptor ikatan hidrogen yang besar pada senyawa 6 disebabkan karena adanya penambahan gugus

nitrofenilat. Gugus nitro fenilat akan menambah akseptor ikatan hidrogen (Hanna *et al.*, 2023). Senyawa 3, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 14, 15, 16, 17, dan 18 tidak memenuhi aturan Lipinski karena nilai log P besar dari 5 (Tabel 1). Interaksi melalui ikatan hidrogen antara ligan uji dengan residu asam amino pada sisi aktif reseptor yang sama dengan ligan alami menunjukkan kemiripan jenis interaksi dalam hal ini menggambarkan kemiripan aktivitas. Nilai log P berhubungan dengan hidrofobisitas atau lipofilisitas suatu senyawa. Jika nilai log P lebih dari lima maka suatu senyawa akan lebih lama tinggal di lipid bilayer dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh, sehingga selektivitas ikatan terhadap target berkurang dan menyebabkan toksisitasnya menjadi lebih tinggi (Brandon *et al.*, 2024). Namun nilai log P yang terlalu negatif juga tidak baik karena molekul tersebut tidak dapat melewati membran lipid bilayer dan memungkinkan akan cepat terjadi interaksi dengan pelarut air.

**Tabel 1.** Prediksi afinitas senyawa jatrapon, jatropolon A, jatropolon B, dan turunan

| Senyawa uji | Berat molekul | Jumlah donor ikatan hidrogen |      | Jumlah akseptor ikatan hidrogen |      | Log P |
|-------------|---------------|------------------------------|------|---------------------------------|------|-------|
|             |               | Count                        | Site | Count                           | Site |       |
| 1           | 296,410       | 1                            | 1    | 2                               | 4    | 4,82  |
| 2           | 310,437       | 0                            | 0    | 2                               | 1    | 4,96  |
| 3           | 338,491       | 0                            | 0    | 2                               | 4    | 5,84  |
| 4           | 354,446       | 0                            | 0    | 3                               | 6    | 4,88  |
| 5           | 366,457       | 0                            | 0    | 3                               | 6    | 5,87  |
| 6           | 433,504       | 0                            | 0    | 5                               | 11   | 6,71  |
| 7           | 422,95        | 0                            | 0    | 3                               | 6    | 7,38  |
| 8           | 324,464       | 0                            | 0    | 2                               | 4    | 5,52  |
| 9           | 352,518       | 0                            | 0    | 2                               | 4    | 6,42  |
| 10          | 296,410       | 1                            | 1    | 2                               | 4    | 4,82  |
| 11          | 310,437       | 0                            | 0    | 2                               | 4    | 4,96  |
| 12          | 338,491       | 0                            | 0    | 2                               | 4    | 5,84  |
| 13          | 354,446       | 0                            | 0    | 3                               | 6    | 4,88  |
| 14          | 366,457       | 0                            | 0    | 3                               | 6    | 5,87  |
| 15          | 433,504       | 0                            | 0    | 5                               | 11   | 6,71  |
| 16          | 422,95        | 0                            | 0    | 3                               | 6    | 7,38  |
| 17          | 352,518       | 0                            | 0    | 2                               | 4    | 6,41  |
| 18          | 380,572       | 0                            | 0    | 2                               | 4    | 7,29  |
| 19          | 312,409       | 0                            | 0    | 3                               | 6    | 4,10  |
| 20          | 346,423       | 2                            | 2    | 5                               | 10   | 2,18  |
| 21          | 388,460       | 1                            | 1    | 5                               | 10   | 2,62  |
| 22          | 330,424       | 1                            | 1    | 4                               | 8    | 3,01  |

Semua senyawa uji memiliki kemampuan untuk berikatan dengan reseptor Bcl-2 hal ini terlihat dari nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) yang negatif (Tabel 2). Semakin negatif nilai energi bebas ikatan menunjukkan tingkat kestabilan yang baik antara ligan dan protein target (reseptor) sehingga ikatan yang terbentuk akan semakin kuat (Choudhary *et al.*, 2020). Semakin kecil nilai energi bebas ikatan maka interaksi antara ligan dan reseptor semakin stabil (Fauziah *et al.*, 2023). Sehingga dapat diprediksi bahwa senyawa 1 memiliki interaksi antara ligan dan reseptor yang paling stabil (-8.67 kkal/mol).

**Tabel 2.** Nilai energi bebas ikatan dan residu asam amino yang berikatan dengan reseptor

| Senyawa uji | $\Delta G$<br>(Kkal/mol) | Ki<br>( $\mu M$ ) | Residu                                                                                                             |
|-------------|--------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1           | -8,67                    | 440,54            | PHE147, ASP108, TYR105, PHE101, ARG143, GLY142, GLU133, PHE150, VAL130, LEU134, MET112, PHE109, ALA145             |
| 2           | -6,69                    | 12,48             | ASP100, ARG104, PHE101, TRY105, ALA97, PHE195, GLY142, VAL145, TYR199, TRP141                                      |
| 3           | -6,72                    | 11,92             | ASN140, ARG143, GLY142, ALA146, PHE101, VAL145, ALA97, TRP141, TVR199, TYR105                                      |
| 4           | -                        | -                 |                                                                                                                    |
| 5           | -7,20                    | 5,26              | LEY134, ARG143, GLY142, TRP141, TYR199, ALA146, VAL145, ALA97, PHE101, ARG104, TYR105, ASP100                      |
| 6           | -7,94                    | 1,50              | TYR199, ASN140, GLY142, ARG104, ALA97, PHE101, TYR105, ASP100, TRP141, PHE195, VAL145                              |
| 7           | -8,27                    | -8,27             | PHE147, GLY142, VAL145, ASP108, PHE109, TYR105, ALA146, PHE150, VAL130, LEU134, MET112, ARG143, PHE101             |
| 8           | -6,96                    | 7,87              | Typ105, Phe101, Phe109, Asp106, Phe150, Ala146, Phe147, Val130, Leu134, Glu133, Met112, Arg143                     |
| 9           | -6,59                    | 14,85             | Tyr105, Gly142, Phe195, Tyr199, Trp141, Val145, Ala97, Gln96, Asp100, Arg104, Phe101                               |
| 10          | -6,71                    | 12,15             | GLN96, ASP100, ARG104, PHE101, TYR105, VAL145, GLY142, ALA97, TYR199, PHE195, TRP141                               |
| 11          | -6,82                    | 10,04             | GLN96, ASP100, TYR105, ARF104, PHE101, ALA97, GLY142, VAL145, TRP141, PHE195, TYR199, LEU94                        |
| 12          | -6,99                    | 7,53              | TYR105, ARG104, ASP100, GLN96, ALA97, TYR199, VAL145, PHE195, TRP141, GLY142, PHE101                               |
| 13          | -7,44                    | 3,54              | TYR105, ARG143, ALA146, GLY142, ALA97, PHE101, VAL145, ARG104, TRP141, TYR199                                      |
| 14          | -8,36                    | 745,24            | ASN 140, ARG 143, ALA 146, LEU 134, TYR 199, ALA 97, PHE 195, VAL 145, ARG 104, PHE 101, TYR 105, GLY 142, TRP 141 |

|    |       |       |                                                                                                             |
|----|-------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15 | -6,81 | 10,23 | TRP 141, PHE 195, GLY 142, TYR 105, ARG 104, PHE 101, ASP 100, GLN 06, TYR 199, VAL 145, ALA 97             |
| 16 | -6,58 | 15,05 | ASN 140, GLY 142, TRP 141, PHE 195, TYR 199, ALA 97, PHE 101, TYR 105, ARG 104, VAL 145, ARG 143            |
| 17 | -7,06 | 6,64  | ARG 143, ALA 146, GLY 142, PHE 101, VAL 145, ALA 97, TYR 199, PHE 195, TRP 141, ASP 100, ARG 104, TYR 105   |
| 18 | -6,85 | 9,49  | GLU 133, LEU 134, MET 112, PHE 147, VAL 130, PHE 150, PHE 109, ALA 146, PHE 101, ASP 108, TYR 105, ARG 143, |
| 19 | -8,17 | 1,03  | PHE 147, MET 112, LEU 134, GLU 133, ARG 143, PHE 101, TYR 105, ASP 108, ALA 146, PHE 109, PHE 150, VAL 130  |
| 20 | -7,03 | 7,08  | ASP 108, ARG 143, TYR 105, GLU 133, LEU 134, PHE 150, GLU 149, ALA 146, VAL 130, MET 112, PHE 101, PHE 109  |
| 21 | -6,39 | 20,73 | TRP 141, GLY 142, ARG 143, ALA 146, PHE 101, TYR 105, VAL 145, ALA 97, PHE 195                              |
| 22 | -6,92 | 8,45  | ARG 143, ALA 146, PHE 101, TYR 105, VAL 145, ALA 97, PHE 195, TRP 141, GLY 142, TYR 199                     |

Pengamatan interaksi residu asam amino bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi yang terjadi antara ligan dan reseptor. Interaksi yang terjadi berupa ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatis. Ikatan hidrogen antara ligan uji dengan residu asam amino yang sama pada ligan alami atau ligan pembanding menunjukkan kemiripan jenis interaksi, dalam hal ini menggambarkan kemiripan aktivitas. Interaksi hidrofobik dan interaksi elektrostatis dapat meningkatkan kestabilan konformasi (Alhankawi *et al.*, 2022). Berdasarkan hasil visualisasi afinitas senyawa uji pada Tabel 2 didapatkan bahwa senyawa 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, dan 15 yang memiliki kesamaan ikatan asam amino dengan reseptor seperti yang terdapat pada ligan alami reseptor Bcl-2. Afinitas kuat, interaksi stabil, dan irreversibel dihasilkan oleh adanya ikatan kovalen. Afinitas kuat atau lemah yang bersifat reversibel dihasilkan oleh ikatan elektrostatis (Rahman *et al.*, 2020).

Absorpsi dan distribusi merupakan parameter farmakokinetika yang penting dalam pemilihan suatu senyawa sebagai kandidat obat. Sel Caco-2 merupakan model *in vitro* untuk mengetahui transpor obat melalui epitel intestinal sedangkan *Human Intestinal Absorption* (HIA) merupakan penjumlahan dari bioavailabilitas dan absorpsi yang dievaluasi dari rasio ekskresi melalui urine, empedu dan feses. Sebagai parameter distribusi dihitung prediksi ikatan protein plasma. Hanya obat dalam bentuk tidak terikat yang dapat berdifusi menembus membran sel dan berinteraksi dengan target farmakologi sehingga ikatan protein plasma berperan penting dalam efikasi obat (Stielow *et al.*, 2023; Wanat, 2020).

Berdasarkan data pada Tabel 3 terlihat bahwa semua senyawa uji dapat diabsorpsi dengan baik serta memiliki nilai permeabilitas terhadap Caco-2 antara 4-70 nm/detik yang digolongkan dalam golongan permeabilitas sedang. Sedangkan berdasarkan parameter keterikatan pada protein plasma terlihat bahwa semua senyawa terikat kuat pada protein plasma kecuali senyawa 20 dan 22. *Plasma protein binding* (PPB) merupakan fraksi obat yang tersedia dalam bentuk bebas untuk didistribusikan

ke berbagai jaringan. Prediksi jumlah molekul yang terikat pada protein plasma merupakan langkah yang penting dalam pengembangan obat karena mempengaruhi metabolisme, klirens dan keamanan obat (Abdullah *et al.*, 2021).

**Tabel 3.** Parameter Keamanan Senyawa Menggunakan Program PreADMET

| Senyawa uji | HIA                 | Sel Caco-2 (nm/detik) | Sel MDCK (nm/detik)  | Plasma Protein Binding (%) |
|-------------|---------------------|-----------------------|----------------------|----------------------------|
| 1           | 95.929 <sup>a</sup> | 24.945 <sup>b</sup>   | 89.908 <sup>a</sup>  | 100 <sup>a</sup>           |
| 2           | 100 <sup>a</sup>    | 45.580 <sup>b</sup>   | 86.284 <sup>a</sup>  | 99.182 <sup>a</sup>        |
| 3           | 100 <sup>a</sup>    | 56.260 <sup>b</sup>   | 68.099 <sup>a</sup>  | 99.993 <sup>a</sup>        |
| 4           | 97.786 <sup>a</sup> | 25.169 <sup>b</sup>   | 123.124 <sup>a</sup> | 97.275 <sup>a</sup>        |
| 5           | 97.556 <sup>a</sup> | 26.025 <sup>b</sup>   | 90.312 <sup>a</sup>  | 99.984 <sup>a</sup>        |
| 6           | 92.150 <sup>a</sup> | 12.977 <sup>b</sup>   | 0.073 <sup>a</sup>   | 100 <sup>a</sup>           |
| 7           | 98.954 <sup>a</sup> | 39.984 <sup>b</sup>   | 0.0981 <sup>a</sup>  | 100 <sup>a</sup>           |
| 8           | 100 <sup>a</sup>    | 45.846 <sup>b</sup>   | 73.487 <sup>a</sup>  | 98.533 <sup>a</sup>        |
| 9           | 100 <sup>a</sup>    | 56.199 <sup>b</sup>   | 64.067 <sup>a</sup>  | 99.214 <sup>a</sup>        |
| 10          | 95.929 <sup>a</sup> | 24.945 <sup>b</sup>   | 89.908 <sup>a</sup>  | 100 <sup>a</sup>           |
| 11          | 100 <sup>a</sup>    | 45.580 <sup>b</sup>   | 86.284 <sup>a</sup>  | 99.182 <sup>a</sup>        |
| 12          | 100 <sup>a</sup>    | 56.260 <sup>b</sup>   | 68.099 <sup>a</sup>  | 99.993 <sup>a</sup>        |
| 13          | 97.786 <sup>a</sup> | 25.169 <sup>b</sup>   | 123.124 <sup>a</sup> | 97.275 <sup>a</sup>        |
| 14          | 97.556 <sup>a</sup> | 26.025 <sup>b</sup>   | 90.312 <sup>a</sup>  | 99.984 <sup>a</sup>        |
| 15          | 92.150 <sup>a</sup> | 12.977 <sup>b</sup>   | 0.074 <sup>a</sup>   | 100 <sup>a</sup>           |
| 16          | 98.954 <sup>a</sup> | 39.984 <sup>b</sup>   | 0.098 <sup>a</sup>   | 100 <sup>a</sup>           |
| 17          | 100 <sup>a</sup>    | 49.413 <sup>b</sup>   | 69.960 <sup>a</sup>  | 97.357 <sup>a</sup>        |
| 18          | 100 <sup>a</sup>    | 56.901 <sup>b</sup>   | 66.330 <sup>a</sup>  | 97.954 <sup>a</sup>        |
| 19          | 98.004 <sup>a</sup> | 50.711 <sup>b</sup>   | 203.082 <sup>a</sup> | 100 <sup>a</sup>           |
| 20          | 92.546 <sup>a</sup> | 13.227 <sup>b</sup>   | 8.908 <sup>a</sup>   | 67.379 <sup>b</sup>        |
| 21          | 98.017 <sup>a</sup> | 20.426 <sup>b</sup>   | 0.519 <sup>a</sup>   | 100 <sup>a</sup>           |
| 22          | 95.996 <sup>a</sup> | 18.468 <sup>b</sup>   | 35.657 <sup>a</sup>  | 84.117 <sup>b</sup>        |

#### Klasifikasi:

1. HIA: 70-100% terabsorpsi dengan baik (a), 20-70% rendah (b), 0-20% jelek (c);
2. *In vitro* Caco-2 cell permeability (nm/sec): >70 tinggi (a), 4-70 sedang (b), <4 rendah (c);
3. *In vitro* MDCK cell permeability (nm/sec): >10x10<sup>-6</sup> cm/s tinggi (a), 1-10x10<sup>-6</sup> rendah (b), <1x10<sup>-6</sup> cm/s jelek (c)
4. %Plasma protein binding: >90 kuat (a) < 90% lemah (b).

Salah Satu aspek penting dalam toksikologi dan proses penemuan obat modern adalah prediksi toksisitas. Prediksi toksisitas dapat mengidentifikasi sedini mungkin potensi toksisitas suatu senyawa. Toksisitas yang tidak diinginkan masih menjadi permasalahan yang pelik dalam proses penemuan obat (Zhu *et al.*, 2021). Uji toksisitas dilakukan dengan menggunakan aplikasi PreADMET terhadap semua senyawa jatrapon, jatrapolon A, jatrapolon B dan turunan dapat dilihat pada Tabel 3.

Penelitian tentang pengaruh struktur molekul terhadap aktivitas farmakologis dan toksisitas telah berkembang secara luas sejak beberapa dekade terakhir dan berperan penting dalam perancangan serta optimasi senyawa bioaktif. Prediksi toksisitas senyawa menggunakan Toxtree menunjukkan bahwa ada enam senyawa yang bersifat genotoksik yaitu 6, 15, 19, 20, 21, dan 22 (Tabel 4). Menariknya, tidak ada satu pun senyawa yang bersifat mutagen. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa jatrapon, jatrapolon A, jatrapolon B dan turunannya dianggap tidak terjamin

keamanannya atau memungkinkan terjadi toksisitas yang signifikan atau mempunyai gugus fungsional yang reaktif.

**Tabel 4.** Prediksi toksisitas senyawa menggunakan Toxtree

| Senyawa uji | Genotoksik | Mutagenik |
|-------------|------------|-----------|
| 1           | Negatif    | Negatif   |
| 2           | Negatif    | Negatif   |
| 3           | Negatif    | Negatif   |
| 4           | Negatif    | Negatif   |
| 5           | Negatif    | Negatif   |
| 6           | Positif    | Negatif   |
| 7           | Negatif    | Negatif   |
| 8           | Negatif    | Negatif   |
| 9           | Negatif    | Negatif   |
| 10          | Negatif    | Negatif   |
| 11          | Negatif    | Negatif   |
| 12          | Negatif    | Negatif   |
| 13          | Negatif    | Negatif   |
| 14          | Negatif    | Negatif   |
| 15          | Positif    | Negatif   |
| 16          | Negatif    | Negatif   |
| 17          | Negatif    | Negatif   |
| 18          | Negatif    | Negatif   |
| 19          | Positif    | Negatif   |
| 20          | Positif    | Negatif   |
| 21          | Positif    | Negatif   |
| 22          | Positif    | Negatif   |

Hansch dan Free Wilson dalam penelitiannya berhasil membuat pola hubungan yang linier antara struktur (sifat-sifat fisik kimia dari struktur kimia senyawa) dengan aktivitasnya (Odugbemi *et al.*, 2024; Vasilev & Atanasova, 2025). Adanya substitusi nitrofenilat pada senyawa 6 dan 15 meningkatkan ketoksikan senyawa tersebut. Senyawa turunan nitro fenol bersifat toksik dan banyak digunakan pada pemodelan uji toksisitas secara *in vivo* (Godain *et al.*, 2020).

### Kesimpulan

Hasil studi *in silico* terhadap 22 senyawa jatropone, jatropolon A, jatropolon B, dan turunannya menunjukkan bahwa semua senyawa mampu berikatan dengan reseptor Bcl-2 (nilai  $\Delta G$  negatif), dengan jatropolon A menunjukkan afinitas tertinggi dan interaksi paling stabil ( $\Delta G = -8,67$  kkal/mol). Sebagian besar turunan memiliki parameter farmakokinetika yang menjanjikan seperti penetrasi usus (HIA) tinggi dan permeabilitas Caco-2 dalam kisaran sedang, tetapi banyak senyawa (12 dari 22) tidak memenuhi aturan Lipinski terutama karena log P tinggi yang berpotensi mempengaruhi distribusi dan toksisitas. Prediksi ikatan protein plasma menunjukkan keterikatan yang kuat untuk hampir semua senyawa kecuali senyawa 20 dan 22, yang dapat memengaruhi fraksi bebas dan efikasi *in vivo*. Analisis toksisitas menandai enam senyawa (6, 15, 19, 20, 21, 22) sebagai berpotensi genotoksik sementara tidak ada yang diprediksi mutagenik, sehingga diperlukan kehati-hatian dalam pengembangan lebih lanjut. Hasil ini menegaskan potensi jatropolon A sebagai kandidat anti kanker penarget Bcl-2, yang layak untuk divalidasi lebih lanjut melalui uji *in vitro* dan *in vivo*.

### Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada yang terhormat Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Riset, dan Teknologi, Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Teknologi, Republik Indonesia (No. 2489/E2/KM.05.01/2022) yang telah membantu mendanai penelitian ini.

### Daftar Pustaka

- Aamir M, Singh VK, Dubey MK, Meena M, Kashyap SP, Katari SK, Upadhyay RS, Umamaheswari A, dan Singh S. 2018. *In silico* prediction, characterization, molecular docking, and dynamic studies on fungal SDRS as novel targets for searching potential fungicides against fusarium wilt in tomato. *Front Pharmacol*, 9: e1038.
- Abdullah SS, Putra PP, Antasionasti I, Rundengan G, Suoth EJ, Abdullah RPI, dan Abdullah F. 2021. Analisis sifat fisikokimia, farmakokinetik dan toksikologi pada pericarpium pala (*Myristica fragrans*) secara artificial intelligence. *Chem Prog*, 14(2): 81–92.
- Alhankawi AR, Al-Husseini JK, Spindler A, Baker C, Shoniwa TT, Ahmed M, Chiarelli PA, dan Johal MS. 2022. The relationship between hydrophobicity and drug-protein binding in human serum albumin: A quartz crystal microbalance study. *Biophysica*, 2: 113–120.
- Arafah A, dan Notobroto HB. 2018. Faktor yang berhubungan dengan perilaku ibu rumah tangga melakukan pemeriksaan payudara sendiri (SADARI). *Int J Public Health*, 12(2): 143–153.
- Brandon AM, Baginski SR, Peet C, Dugard P, Green H, Sutcliffe OB, Daéid NN, Nisbet LA, Read KD, dan McKenzie C. 2024. Log D7.4 and plasma protein binding of synthetic cannabinoid receptor agonists and a comparison of experimental and predicted lipophilicity. *Drug Test Anal*, 16(9): 1012–1025.
- Campbell KJ, dan Tait SWG. 2018. Targeting BCL-2 regulated apoptosis in cancer. *Open Biol*, 8(5): e180002.
- Choudhary MI, Shaikh M, Tul-Wahab A, dan Ur-Rahman A. 2020. In silico identification of potential inhibitors of key SARS-CoV-2 3CL hydrolase (Mpro) via molecular docking, MMGBSA predictive binding energy calculations, and molecular dynamics simulation. *PLoS One*, 15(7): e0235030.
- Falzone L, Salomone S, dan Libra M. 2018. Evolution of cancer pharmacological treatments at the turn of the third millennium. *Front Pharmacol*, 9: e1300.
- Faridah, Mumpuni E, dan Yunanto YI. 2019. Analisis in-silico senyawa kimia dalam teh hijau yang bekerja pada aktivator (PPAR- $\gamma$ ) sebagai antiobesitas. *JIFI: J Ilmu Kefarmasian Indon*, 17(2): 251–254.
- Fauziah A, Fatharani A, Nurawaliah C, Rivianto F, Sakina I, Rahmawati M, dan Nurfadhila L. 2023. Molecular docking senyawa yang berpotensi sebagai antikanker payudara: Literature review. *J Pharma Sci*, 6: 416–427.
- Gabriel K, Hidayat NN, Khaerani FA, dan Gaharani PE. 2025. Studi in silico senyawa metabolit sekunder daun kenikir (*Cosmos caudatus* Kunth.) sebagai antikanker ovarium terhadap ESR-1 *Indones J Math Nat Sci*, 47(2): 85–96.
- Godain A, Spurr MWA, Boghani HC, Premier GC, Yu EH, dan Head IM. 2020. Detection of 4-nitrophenol, a model toxic compound, using multi-stage microbial fuel cells. *Front Environ Sci*, 8: 5.
- Hanna F, Root A, dan Hunter C. 2023. Polarisation effects on the H-bond acceptor properties of secondary amides. *Chem Sci*, 14: 11151–11157.
- Harfina FA, Chang SP, Marianti M, Hye-Young Y, dan Dong-Seok K. 2025. Jatropholone B from *Jatropha curcas* inhibits melanin synthesis extracellular signal-regulated kinase activation in Mel-Ab cell. *J Tradit Chin Med*, 45(3): 485–492.
- Kumar G, Singh D, Tali JA, Dheer D, dan Shankar R. 2020. Andrographolide: Chemical modification and its effect on biological activities. *Bioorg Chem*, 95: e103511.

- Odugbemi AI, Nyirenda C, Christoffels A, dan Egieyeh SA. 2024. Artificial intelligence in antidiabetic drug discovery: The advances in QSAR and the prediction of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors. *Comput Struct Biotechnol J*, 23: 2964–2977.
- Rahman M, Browne JJ, Van Crugten J, Hasan MF, Liu L, dan Barkla BJ. 2020. In silico, molecular docking and in vitro antimicrobial activity of the major rapeseed seed storage proteins. *Front Pharmacol*, 11:
- Rahman S, Toepak E, Angga S, dan Ysrafil Y. 2023. Uji aktivitas antioksidan dan sitotoksik ekstrak daun Jarak Pagar (*Jatropha curcas*). *Jurnal SAGO Gizi dan Kesehatan*, 4(2): 237–246.
- Rosita, Binekada IMC, dan Kusnan A. 2021. Pengaruh motivasi kerja, disiplin kerja dan gaya kepemimpinan terhadap kinerja petugas kesehatan dalam penanggulangan kanker payudara tahap deteksi dini. *J Nursing Update*, 12(3): 17–26.
- Schirmacher V. 2019. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int J Oncol*, 54(2): 407–419.
- Sibuh BZ, Gupta PK, Taneja P, Khanna S, Sarkar P, Pachisia S, Khan AA, Jha NK, Dua K, Singh SK, Pandey S, Slama P, Kesari KK, dan Roychoudhury S. 2021. Synthesis, in silico study, and anti-cancer activity of thiosemicarbazone derivatives. *Biomedicines*, 9(10): e1375.
- Stielow M, Witczyńska A, Kubryń N, Fijałkowski Ł, Nowaczyk J, dan Nowaczyk A. 2023. The bioavailability of drugs: The current state of knowledge. *Molecules*, 28(24): e8038.
- Tanumihardja M, Windha AM, Musfirah N, Punggawa GK, Fatima A, Nur Fadhila AHM, Esfandiary, Natsir N, Cangara H, dan Lukman M. 2022. Acute toxicity potential and impact on periodontal and periapical tissue of Pulp Out: A paste contained jatropha, sidaguri, and melittin. *Toxicol Rep*, 9: 1788–1795.
- Tanumiharja M, Hamid AS, Trilaksana AC, Rovani CA, Natsir N, Nugroho JJ, Mattulada IK, dan Muslimin L. 2021. Effect of Pup Out® on caspase 3 and interleukin-1B expression in pulp teeth: A paste contained jatropha, sidaguri, and melittin. *J Dentomaxillofacial Scie*, 6(2): 119–123.
- Vasilev B, dan Atanasova M. 2025. A (comprehensive) review of the application of Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR) in the prediction of new compounds with anti-breast cancer activity. *Appl Sci*, 15(3): e1206.
- Wanat K. 2020. Biological barriers, and the influence of protein binding on the passage of drugs across them. *Mol Biol Rep*, 47(4): 3221–3231.
- Zhang H, Li S, Si Y, dan Xu H. 2021. Andrographolide and its derivatives: Current achievements and future perspectives. *Eur J Med Chem*, 224: e113710.
- Zhang L, Lu Z, dan Zhao X. 2021. Targeting Bcl-2 for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 1876(1): e188569.
- Zhu H, Wang X, Wang X, Pan G, Zhu Y, dan Feng Y. 2021. The toxicity and safety of Chinese medicine from the bench to the bedside. *J Herb Med*, 28: e100450.