

PENYELIDIKAN AKTIVITAS ANTIKANKER PAYUDARA OLEH MINYAK ATSIRI BUNGA MICHELIA ALBA SECARA *IN SILICO*

PAUNDRIZKY PRATAMA¹, FELYSIA ISMAN¹, DAN ARIF FADLAN^{2*}

¹Departemen Teknik Material dan Metalurgi, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Jalan Teknik Kimia, Keputih, Kec. Sukolilo, Surabaya, Jawa Timur 60111, Indonesia

²Departemen Kimia, Institut Teknologi Sepuluh Nopember, Jalan Teknik Kimia, Keputih, Kec. Sukolilo, Surabaya, Jawa Timur 60111, Indonesia

*alamat email korespondensi: afadlan@chem.its.ac.id

Informasi Artikel	Abstrak/Abstract
Riwayat Naskah : Diterima pada 13 Maret 2022 Diterima setelah direvisi pada 28 Juni 2022 Diterbitkan pada 30 Juni 2022	Kanker adalah penyakit mematikan di seluruh dunia. Salah satu jenis kanker dengan angka kejadian tinggi di Indonesia adalah kanker payudara. Secara umum kanker dapat ditangani dengan pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Namun, ketiga teknik ini menunjukkan berbagai kelemahan dan efek samping yang merugikan. Bahan alam selanjutnya dapat menjadi alternatif penanganan kanker karena telah terbukti secara empiris dalam penanganan berbagai penyakit. <i>Michelia alba</i> dari keluarga Magnoliaceae menghasilkan minyak atsiri dan telah digunakan sebagai obat tradisional untuk bronkitis, prostatitis, demam, sifilis, gonorrhoea, malaria, dan kanker. Meskipun demikian, kajian yang mengungkap potensi <i>M. alba</i> dalam penanganan kanker tidak banyak dilaporkan dan sangat terbatas. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki potensi aktivitas antikanker payudara minyak atsiri bunga <i>M. alba</i> secara <i>in silico</i> . Penelitian dilakukan dengan <i>docking</i> molekular senyawa minyak atsiri bunga <i>M. alba</i> terhadap <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> (identitas PDB 3PP0). Penelitian juga dilakukan dengan analisis sifat fisikokimia dan farmakokinetika senyawa minyak atsiri <i>M. alba</i> . Hasil <i>docking</i> molekular menunjukkan α -terpineol, geraniol, β -pinen, limonen, linalool, β -fenil etilalkohol, dan 1,8-cineol memiliki skor <i>docking</i> yang lebih rendah dari kontrol kuersetin. Analisis fisikokimia dan farmakokinetika mengungkap bahwa senyawa minyak atsiri <i>M. alba</i> tidak melanggar aturan Lipinski dan Veber serta memiliki profil penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas yang baik.
Kata Kunci: antikanker; HER2; <i>in silico</i> ; <i>Michelia alba</i> .	
Keywords: <i>anticancer</i> ; HER2; <i>in silico</i> ; <i>Michelia alba</i> .	<i>Cancer is a deadly disease worldwide. Breast cancer is one type of cancer with a high incidence in Indonesia. In general, the treatment of cancer includes surgery, radiotherapy, and chemotherapy. However, these techniques exhibit various drawbacks and adverse side effects. Natural products have been empirically proven in the treatment of various diseases and can be used as an alternative for cancer treatment. Michelia alba of the Magnoliaceae family produces essential oils and has been used as a traditional medicine for bronchitis, prostatitis, fever, syphilis, gonorrhoea, malaria, and cancer. However, studies revealing the potential of M. alba in the treatment of cancer are underreported and very limited. The present study aimed to investigate the potential anti-breast cancer activity of M. alba flower oil in silico. This research was conducted by molecular docking of M. alba flower oil compounds against human epidermal growth factor receptor 2 (PDB ID 3PP0). The research was also included the analysis of physicochemical and pharmacokinetic properties of M. alba oil compounds. Molecular docking results showed that α-terpineol, geraniol, β-pinene, limonene, linalool, β-phenyl ethylalcohol, and 1,8-cineol had lower docking scores compared to quercetin as control. Physicochemical and pharmacokinetic analysis revealed that M. alba oil compounds did not violate Lipinski and Veber rules and had good absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity profiles.</i>

PENDAHULUAN

Kanker adalah penyakit kompleks yang sangat mematikan di seluruh dunia [1]. Di Indonesia, prevalensi tumor/kanker meningkat dari 1,4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018. Kanker payudara adalah salah satu jenis kanker tertinggi di Indonesia dengan angka kejadian mencapai 42,1

per 100.000 penduduk dan dengan rata-rata kematian 17 per 100.000 penduduk [2]. Kanker dapat ditangani dengan pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi. Namun, pembedahan dan radioterapi hanya efektif untuk kanker lokal yang tidak menyebar dan tidak efisien untuk kanker yang telah menyebar. Kemoterapi melalui penggunaan obat-obatan, hormon, dan terapi biologis selanjutnya bagus untuk kanker yang telah

menyebarkan. Akan tetapi, kemoterapi juga dapat membunuh sel normal dan menimbulkan efek samping seperti rambut rontok, mual dan muntah, diare, dan lainnya [3]. Bahan alam yang telah terbukti secara empiris dalam penanganan berbagai penyakit selanjutnya menjadi alternatif dan dimanfaatkan untuk mengatasi hal ini [4].

Tanaman dalam keluarga Magnoliaceae adalah tanaman bunga berkayu yang terdiri dari 223 spesies dan terdistribusi pada daerah tropis dan subtropis [5]. *Michelia alba* adalah salah satu tanaman dalam keluarga Magnoliaceae hasil persilangan antara *Magnolia alba* dan *M. champaca* yang endemik wilayah asia seperti India, Thailand, Indonesia, Malaysia, dan China [6]. Selain kayu, *M. alba* juga menghasilkan minyak atsiri bernilai tinggi yang digunakan sebagai *topnote* kunci pada parfum berharga mahal seperti *Joy* dan *J'adore* [7,8]. Beberapa spesies *Michelia* telah digunakan sebagai obat tradisional untuk berbagai penyakit seperti bronkitis, prostatitis, dan kanker [9-11]. *M. alba* diketahui menunjukkan aktivitas antijamur [12], antibakteri [13], dan telah digunakan dalam pengobatan demam, sifilis, gonorrhoea, malaria, dan aborsi [14]. Meskipun demikian, literatur yang mengungkap potensi *M. alba* dalam penanganan kanker tidak banyak dilaporkan.

Studi *in-silico* termasuk penapisan maya berguna untuk identifikasi kandidat senyawa aktif (*hit identification*) beserta optimasi pengubahannya menjadi obat sesuai sifat fisikokimianya (*identification of active drug candidate*) [15]. Penapisan maya mengidentifikasi senyawa paling menjanjikan dan senyawa yang mungkin beracun dan memiliki farmodinamik (potensi, afinitas, selektivitas) dan farmokinetik (penyerapan, metabolisme, bioavailabilitas) yang merugikan [16]. Penapisan maya mampu memperkirakan toksisitas, aktivitas, bioavailabilitas, serta kemanjuran senyawa aktif sebelum pengujian *in-vitro*, memudahkan perencanaan serta arah penelitian berikutnya, dan mengurangi waktu serta biaya penelitian selanjutnya [15].

Docking molekular memperkirakan interaksi suatu senyawa dengan target protein melalui pemodelan molekul secara komputasi [17]. *Docking* molekular banyak digunakan dalam desain obat berbasis struktur (*structure-based drug design*) karena biaya yang rendah dengan hasil yang bagus, mampu memperkirakan interaksi dengan akurasi yang substansial, dan menghasilkan konformasi senyawa dengan pengikatan target yang sesuai. Interaksi antara senyawa dengan target protein diperoleh dalam bentuk skor *docking* yang menggambarkan besarnya afinitas ikatan senyawa dengan target protein. Nilai afinitas ikatan

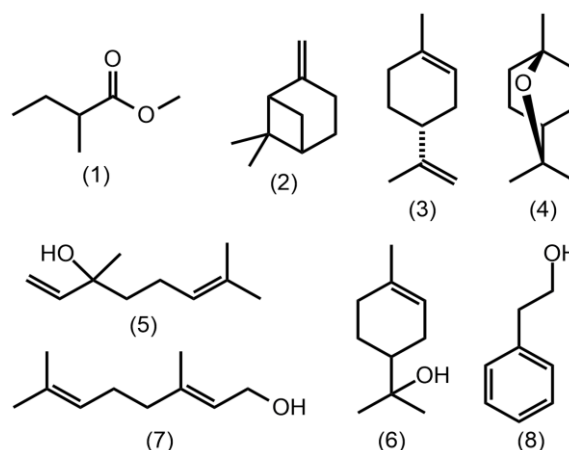
berbanding terbalik dengan kuat ikatan senyawa dan protein, dimana semakin negatif nilai afinitas ikatan maka semakin kuat ikatan [18].

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini bertujuan untuk mempelajari potensi aktivitas antikanker payudara minyak atsiri bunga *M. alba*. Studi dalam penelitian ini dilakukan secara *in silico* dengan simulasi *docking* molekular senyawa-senyawa yang terkandung dalam minyak atsiri bunga *M. alba* terhadap protein target *human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2) yang dilanjutkan dengan analisis sifat fisikokimia dan farmakokinetika (penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas; ADMET).

EKSPERIMEN

Material

Data senyawa yang terkandung dalam minyak atsiri bunga *M. alba* diperoleh dari penelitian yang telah dilaporkan sebelumnya [19]. Senyawa-senyawa tersebut adalah metil 2-metilbutirat, β -pinena, limonena, 1,8-cineol, linalool, α -terpineol, geraniol, dan β -fenil etilalkohol (Gambar 1). Makromolekul protein yang digunakan dalam penelitian ini adalah *human epidermal growth factor receptor 2* (HER-2) dari bank data protein (<https://www.rscb.org/pdb>) dengan identitas kristal PDB 3PP0 dan resolusi sebesar 2,25 Å yang mengandung ligan alami berupa 2-{2-[4-({5-kloro-6-[3-(trifluorometil)fenoksi]piridin-3-il}amino)-5H-pirol[3,2-d]pirimidin-5-il]etok-si}etanol (03Q).



Gambar 1. Struktur senyawa minyak atsiri *M. alba*. metil 2-metilbutirat (1), β -pinena (2), limonena (3), 1,8-cineol (4), linalool (5), α -terpineol (6), geraniol (7), dan β -fenil etilalkohol (8).

Instrumentasi

Penelitian dilakukan dengan perangkat keras berupa Lenovo Legion-520 prosesor Intel® Core™

i7-7700HQ CPU @ 2.80GHz memori RAM 8.00GB Grapics NVIDIA GeForce GTX 1050 Ti 4GB dan sistem operasi Windows 10 64-bit, perangkat penapisan dan penambatan maya berupa MCULE yang didalamnya memuat perangkat Indigo, OpenBabel, ChemAxon, dan AutoDockTools [20], dan perangkat online SwissADME [21] dan pkCSM [22] untuk analisis sifat fisikokimia dan farmakokinetika.

Prosedur

Simulasi docking molekular

Docking molekular senyawa minyak atsiri bunga *M. alba* dilakukan terhadap HER-2 (3PP0) dengan perangkat *docking* molekular MCULE menggunakan pembandingan kuersetin yang diketahui memiliki aktivitas antikanker *in vitro* dan *in vivo* serta mampu menginduksi apoptosis [23]. Struktur senyawa disiapkan dengan konversi struktur masukan dalam format SMILES atau InChI dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> menjadi struktur dua dimensi (2D mol) dengan Indigo atau Openbabel dalam MCULE melalui *canonical* SMILES atau standar InChI. Persiapan struktur senyawa kemudian dilanjutkan dengan konversi struktur 2D mol menjadi struktur tiga dimensi (3D mol) dengan OpenBabel atau ChemAxon dalam MCULE yang kemudian disimpan dalam bentuk PDBQT dengan AutoDockTools (*default*) dalam MCULE. Persiapan makromolekul 3PP0 dilakukan dengan penghapusan molekul pelarut (air) dan ligan alami 03Q yang dilanjutkan dengan penambahan muatan Gasteiger dan atom-atom hidrogen polar [24]. 3PP0 yang telah disiapkan kemudian dimasukkan kedalam MCULE. Simulasi *docking* molekular dijalankan dengan koordinat yang diatur pada X 16,6963 Å, Y 15,9923 Å, Z 27,1085 Å. AutoDock Vina dalam MCULE (*default*) digunakan untuk evaluasi hasil penambatan dengan empat *pose* terbaik.

Analisis sifat fisikokimia dan farmakokinetika

Sifat fisikokimia senyawa minyak atsiri daun *M. alba* yang meliputi berat molekul (BM), akseptor ikatan hidrogen (HBA), donor ikatan hidrogen (HBD), koefisien partisi etanol/air (MLogP), *rotatable bond* (RB), *topological polar surface area* (TPSA) dievaluasi dengan SwissADME [21]. Evaluasi sifat farmakokinetika yang meliputi parameter penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas dilakukan dengan pkCSM [22].

HASIL DAN PEMBAHASAN

Docking Molekular

Bunga *M. alba* dilaporkan mengandung senyawa metil 2-metilbutirat, β -pinen, limonen, 1,8-cineol, linalool, α -terpineol, geraniol, β -fenil etilalkohol [19]. Studi *docking* molekular dalam penelitian ini dilakukan terhadap protein target 3PP0 (resolusi 2,25 Å) yang mengandung ligan alami 03Q dengan kontrol kuersetin. Hasil *docking* molekular dievaluasi berdasarkan interaksi dan mode ikatan antara senyawa dengan protein target. *Docking* molekular delapan senyawa dalam bunga *M. alba* dengan MCULE [20] dilakukan pada koordinat X 16,6963 Å, Y 15,9923 Å, Z 27,1085 Å dan menghasilkan skor *docking* sebesar -4,6; -6,3; -6,2; -5,4; -6,2; -6,6; -6,5; -5,9 kkal/mol berturut-turut untuk metil 2-metilbutirat, β -pinen, limonen, 1,8-cineol, linalool, α -terpineol, geraniol, dan β -fenil etilalkohol (Tabel 1). Kontrol kuersetin memberikan skor *docking* sebesar -5,3 kkal/mol.

Hasil *docking* molekular sebagaimana dalam **Tabel 1** menunjukkan bahwa senyawa α -terpineol, geraniol, β -pinen, limonen, linalool, β -fenil etilalkohol, dan 1,8-cineol merupakan kandidat antikanker yang baik karena memiliki skor *docking* yang lebih rendah dari kontrol kuersetin. Sebaliknya, metil 2-metilbutirat dengan skor *docking* yang lebih besar dari kontrol kuersetin tidak berpotensi sebagai agen antikanker. Skor *docking* berhubungan dengan kekuatan interaksi antara senyawa dengan protein target dimana interaksi yang kuat dinyatakan dengan nilai skor *docking* yang lebih rendah [25].

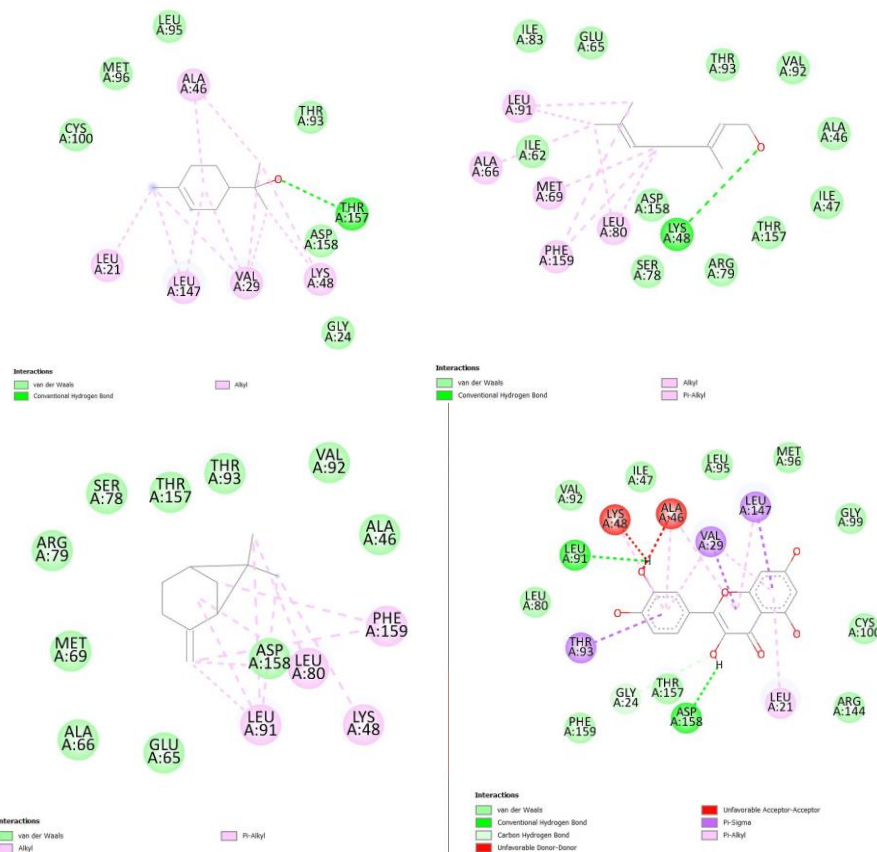
Docking molekular geraniol memberikan skor sebesar -6,3 kkal/mol yang sesuai dengan studi *in silico* geraniol sebagai senyawa *top hit* dalam *Houttuynia cordata* Thunb. terhadap HER2 (PDB ID: 3PP0) menggunakan AutoDock 4.1 dengan energi ikat sebesar -5,79 kkal/mol [26]. Perangkat *docking* molekular yang berbeda menyebabkan perbedaan skor yang dihasilkan, namun hal ini tidak berhubungan dengan sifat fisikokimia dan farmakokinetika. Uji *in vitro* aktivitas antikanker *Cinnamomum zeylanicum* L. yang mengandung senyawa α -terpineol sebanyak 1,5% berdasarkan hasil analisis kromatografi gas-spektrometer massa terhadap sel kanker payudara MCF-7 dan MDA-MB-231 menunjukkan efek antikanker. Uji *in vivo* terhadap model tikus memberikan data bahwa *C. zeylanicum* pada konsentrasi yang lebih tinggi (1%) secara signifikan menurunkan volume tumor sebanyak 44% dibandingkan hewan uji kontrol [27]. Pengujian *in vitro* juga melaporkan α - dan β -pinen dapat bekerja secara sinergis dengan paklitasel pada sel kanker paru-paru A549.

Kombinasi α - atau β -pinen dengan paklitaksel dapat menginduksi perubahan morfologi inti yang berhubungan dengan apoptosis [28]. Efek antiproliferasi linalool juga diteliti terhadap sel

kanker payudara dan menunjukkan penahanan pada siklus sel sub G1 [29].

Tabel 1. Hasil *docking* molekular senyawa minyak atsiri bunga *M. alba* terhadap 3PP0

Senyawa	Skor <i>docking</i> (kkal/mol)	Ikatan hidrogen	Interaksi	
			Van der Walls	Alkil/ π -alkil (π - π stacking)
metil 2-metilbutirat	-4,6	-	Ser-78, Arg-79, Asp-158, Thr-157, Thr-93, Val-92, Glu-65, Ala-66	Leu-80, Leu-91, Phe-159, Met-69, Lys-48
β -pinena	-6,3	-	Asp-158, Ala-46, Val-92, Thr-93, Thr-157, Ser-78, Arg-79, Met-69, Ala-66, Glu-65	Leu-91, Leu-80, Lys-48, Phe-159
limonena	-6,2	-	Gly-22, Ser-23, Asn-145, Gly-24, Thr-157, Asp-158, Cys-100, Thr-93	Leu-21, Leu-147, Val-29, Ala-46, Lys-48
1,8-cineol	-5,4	-	Asp-103, Ala-46, Asn-145, Thr-157, Arg-144, Asp-158, Ser-23, Gly-24, Gly-22, Gly-99, Asp-103	Val-29, Leu-21, Lue-147, Cys-100
linalool	-6,2	Thr-157	Gly-24, Leu-147, Asp-158, Thr-93, Arg-79, Ser-78, Glu-65	Leu-91, Leu-80, Met-69, Lys-48, Phe-159, Ala-46, Val-29
α -terpineol	-6,6	Thr-157	Leu-95, Met-96, Cys-100, Thr-93, Asp-158, Gly-24	Ala-46, Lys-48, Val-29, Leu-147, Leu-21
geraniol	-6,5	Lys-48	Ile-83, Glu-65, Thr-93, Val-92, Ala-46, Ile-62, Asp-158, Ile-47, Thr-157, Arg-79, Ser-78	Leu-91, Ala-66, Met-69, Leu-80, Phe-159
β -fenil etilalkohol	-5,9	Glu-65, Ala-66	Ile-62, Lys-48, Asp-158, Thr-157, Thr-93, Ser-78, Arg-79	Met-69, Leu-91, Leu-80
Kuersetin	-5,3	Leu-91, Asp-158	Leu-80, Val-92, Ile-47, Leu-95, Met-96, Gly-99, Cys-100, Arg-144, Thr-157, Gly-24, Phe-159	Thr-93, Val-29, Leu-147



Gambar 2. Visualisasi hasil *docking* molekular α -terpineol, geraniol, β -pinen, dan kuersetin.

Evaluasi hasil *docking* molekular selanjutnya dilakukan dengan melihat interaksi dan mode ikatan metil 2-metilbutirat, β -pinen, limonen, 1,8-cineol, linalool, α -terpineol, geraniol, β -fenil etilalkohol terhadap protein target 3PP0. **Tabel 1** menunjukkan bahwa residu treonin-157, treonin-93, asam aspartat-158, serin-78, arginin-79, leusin-147, dan lisin-48 secara umum terlibat dalam interaksi senyawa-senyawa tersebut dengan 3PP0 melalui ikatan hidrogen, Van der Walls, interaksi alkil/ π -alkil, dan π - π *stacking*. Visualisasi interaksi tiga senyawa dengan skor *docking* terendah berupa α -terpineol (-6,6 kkal/mol), geraniol (-6,5 kkal/mol), dan β -pinen (-6,3 kkal/mol) dapat dilihat pada **Gambar 2**. α -Terpineol berinteraksi dengan residu treonin-157 melalui ikatan hidrogen, residu treonin-93 dan asam aspartat-158 secara Van der

Walls, dan residu lisin-48 dan leusin-147 melalui interaksi alkil/ π -alkil dan π - π *stacking*. Selanjutnya, residu-residu treonin-93, asam aspartat-158, treonin-157, arginin-79, dan serin-78 dalam 3PP0 berinteraksi dengan geraniol melalui interaksi Van der Walls. β -Pinen berhubungan dengan 3PP0 melalui ikatan Van der Walls menggunakan residu asam aspartat-158, treonin-93, treonin-157, serin-78, dan arginin-79 serta dengan residu lisin-48 melalui interaksi alkil/ π -alkil dan π - π *stacking*. Kontrol kuersetin dengan skor *docking* sebesar -5,3 kkal/mol berinteraksi secara ikatan hidrogen dengan residu asam aspartat-158 dalam 3PP0, dengan residu treonin-157 melalui interaksi Van der Walls, dan dengan residu treonin-93 dan leusin-147 melalui interaksi alkil/ π -alkil dan π - π *stacking* (Gambar 2).

Tabel 2. Hasil analisis sifat fisikokimia senyawa minyak atsiri bunga *M. alba*

Senyawa	BM (<500)	HBA (<10)	HBD (<5)	MLogP (<5)	RB (<10)	TPSA (<140 Å ²)
metil 2-metilbutirat	116,16	2	0	1,27	3	26,3
β -pinena	136,23	0	0	4,29	0	0,00
limonena	136,23	0	0	3,27	1	0,00
1,8-cineol	154,25	1	0	2,45	0	9,23
linalool	154,25	1	1	2,59	4	20,23
α -terpineol	154,25	1	1	2,30	1	20,23
geraniol	154,25	1	1	2,59	4	20,23
β -fenil etilalkohol	122,16	1	1	1,87	2	20,23

BM = berat molekul, HBA = akseptor ikatan hidrogen, HBD = donor ikatan hidrogen, MLogP = koefisien partisi oktanol/air, RB = ikatan yang dapat diputar, TPSA = *topological polar surface area*

Analisis Sifat Fisikokimia dan Farmakokinetika

Metil 2-metilbutirat, β -pinen, limonen, 1,8-cineol, linalool, α -terpineol, geraniol, β -fenil etilalkohol tidak melanggar aturan Lipinski dan merupakan kandidat obat yang potensial berdasarkan analisis sifat fisikokimia (Tabel 2) [30]. Berat molekul (BM) seluruh senyawa bernilai 116,16-154,25 Dalton dengan jumlah akseptor ikatan hidrogen (HBA) 0-2, donor ikatan hidrogen (HBD) 0-1, dan koefisien partisi (LogP) 1,27-4,29. Berdasarkan hal ini, seluruh senyawa diperkirakan memiliki penyerapan yang baik [31]. Kriteria Veber melalui *rotatable bond* yang bernilai kurang dari 10 dan *topological surface area* kurang dari 140 Å² juga menyatakan seluruh senyawa tidak melanggar aturan Veber [32].

Hasil analisis farmakokinetika metil 2-metilbutirat, β -pinen, limonen, 1,8-cineol, linalool, α -terpineol, geraniol, dan β -fenil etilalkohol menggunakan pkCSM ditampilkan dalam **Tabel 3**. Kriteria penyerapan (Tabel 3) menyatakan bahwa seluruh senyawa memiliki kelarutan yang baik dalam air kecuali metil 2-metilbutirat, permeabilitas kulit yang baik (<-2,5) kecuali β -pinen, limonen, dan geraniol dengan nilai >-2,5, permeabilitas Caco-2 tinggi (>0,90) yang

mengindikasikan penyerapan yang baik secara oral, dan dapat terserap dengan baik dalam saluran intestinal dengan persentase 88% hingga 100% (>30%) sebagaimana ditunjukkan oleh parameter penyerapan intestinal (IA). Selanjutnya, senyawa limonen, 1,8-cineol, dan α -terpineol dapat dikeluarkan dari sel karena menjadi substrat P-glikoprotein (Pgp). Namun, seluruh senyawa tidak menjadi inhibitor Pgp I dan II [33].

Kriteria distribusi sebagaimana ditampilkan dalam **Tabel 3** menginformasikan bahwa distribusi seluruh senyawa adalah moderat. Meskipun demikian, β -pinen dapat terdistribusi dengan sangat baik (nilai VD_{ss} >0,45), sedangkan metil 2-metilbutirat tidak dapat terdistribusi (nilai VD_{ss} <-0,15). Hal ini berkaitan dengan parameter fraksi tak terikat yang menggambarkan kesetimbangan antara keadaan tak terikat atau terikat pada serum protein. Semakin besar komponen terikat, maka semakin rendah efisiensi untuk melintasi membran sel. Nilai VD_{ss} pada rentang 0,152 hingga 0,491 untuk seluruh senyawa mengindikasikan efisiensi distribusi yang moderat. Lebih lanjut, seluruh senyawa memiliki nilai permeabilitas BBB lebih besar dari 0,3 yang berarti seluruh senyawa dapat menembus sawar darah otak dengan baik. Seluruh senyawa secara umum juga dapat menembus

sistem saraf pusat dengan moderat yang ditunjukkan oleh nilai permeabilitas CNS yang lebih besar dari -3. β -Pinen dan β -fenil etilalkohol

memiliki kemampuan menembus sistem saraf pusat yang sangat baik dengan nilai CNS lebih besar dari -2 [33].

Tabel 3. Hasil analisis sifat farmakokinetika senyawa minyak atsiri bunga *M. alba*

Parameter	Senyawa							
	1	2	3	4	5	6	7	8
WS	-0,643	-4,191	-3,568	-2,630	-2,612	-2,039	-2,866	-1,198
Permeabilitas Caco2	1,615	1,385	1,401	1,485	1,493	1,489	1,490	1,605
IA (human, %)	100	95,525	95,898	96,505	93,163	94,183	92,788	88,073
SP (log Kp)	-2,594	-1,653	-1,721	-2,437	-1,737	-2,418	-1,511	-1,830
Pgp subtrat	tidak	tidak	ya	ya	tidak	ya	tidak	tidak
Pgp I inhibitor	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
Pgp II inhibitor	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
VD _{ss} (log L/kg)	-0,138	0,685	0,396	0,491	0,152	0,207	0,170	0,202
BBB (logBB)	0,070	0,818	0,732	0,368	0,598	0,305	0,606	-0,089
FU (human)	0,657	0,350	0,480	0,553	0,484	0,565	0,447	0,434
CNS (log PS)	-2,446	-1,857	-2,370	-2,972	-2,339	-2,807	-2,159	-1,857
CYP2D6 substrat	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
CYP3A4 substrat	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
CYP1A2 inhibitor	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	ya
CYP2C19 inhibitor	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
CYP2C9 inhibitor	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
CYP2D6 inhibitor	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
CYP3A4 inhibitor	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
TC (log ml/min/kg)	0,422	0,030	0,213	1,009	0,446	1,219	0,437	0,325
Renal OCT2 substrat	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
Toksitas Ames	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
LD ₅₀ (mg/kg)	1,964	1,673	1,880	2,010	1,704	1,923	1,636	1,881
hERG I inhibitor	tidak	tidak	tidak	Tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
hERG II inhibitor	tidak	tidak	tidak	Tidak	tidak	tidak	tidak	tidak
Hepatotoksitas	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak	tidak

WS = kelarutan dalam air; IA = penyerapan intestinal, SP = permeabilitas kulit, Pgp = P-glycoprotein; VD_{ss} = volume distribusi *steady state*, BBB = sawar darah otak, FU = *fraction unbound*; CNS = *central nervous system*; CY = sitokrom, TC = *total clearance*, Renal OCT2 = *renal organic cation transporter 2*; LD₅₀ = *oral rat acute toxicity*; CT = *oral rat chronic toxicity*

Tabel 3 yang menampilkan profil metabolisme terhadap sitokrom P450 dalam hati menyatakan bahwa seluruh senyawa tidak berpengaruh terhadap isoform CYP. Hal ini mengindikasikan bahwa seluruh senyawa tidak mempengaruhi metabolisme dan tidak menyebabkan kontraindikasi. Evaluasi parameter ini cukup penting karena detoksifikasi dengan oksidasi dan ekskresi senyawa asing dilakukan oleh sitokrom P450. Enzim ini juga diketahui dapat mengaktivasi dan mendeaktivasi obat. Jus anggur yang berperan sebagai inhibitor enzim ini dapat mempengaruhi metabolisme dan menimbulkan kontraindikasi [33].

Metabolisme seluruh senyawa selanjutnya didukung oleh data *organic cation transporter 2* (OCT2) dalam Tabel 3 yang menyatakan bahwa seluruh senyawa tidak bertindak sebagai substrat. OCT2 berperan dalam ekskresi dan disposisi obat pada bagian renal, sehingga seluruh senyawa tidak berpotensi menimbulkan interaksi samping. Seluruh senyawa juga mempunyai *total clearance*

yang cukup baik (0,03-1,219), tidak bersifat toksik berdasarkan uji toksitas AMES, bukan inhibitor *human ether-a-go-go* (hERG) yang terkait dengan saluran kalium, memiliki toksitas akut per oral pada rodensia (LD₅₀) yang cukup aman (<300-1300 mg/kg), dan tidak hepatotoksik [33].

Hasil studi memperkirakan bahwa α -terpineol adalah kandidat ideal diantara seluruh senyawa yang dipelajari dari minyak atsiri bunga *M. alba*. α -Terpineol memiliki skor *docking* -6,6 kkal/mol dan berinteraksi dengan residu asam amino dalam HER-2 melalui ikatan hidrogen, Van der Waals, dan interaksi alkil/ π -alkil dan π - π *stacking*. α -Terpineol memenuhi aturan Lipinski, memiliki sifat fisikokimia yang baik, dan menunjukkan sifat farmakokinetika yang ideal (memiliki kelarutan yang baik dalam air, permeabilitas kulit yang memadai, penyerapan oral dan intestinal yang baik, menjadi substrat Pgp yang berarti dapat dikeluarkan dari sel, menunjukkan distribusi yang moderat, dapat menembus sawar darah otak, tidak mempengaruhi metabolisme dan

menjadi penyebab kontraindikasi, tidak berpotensi menimbulkan interaksi samping, mempunyai *total clearance* yang baik, tidak toksik terhadap manusia dan rodensia, aman bagi saluran kalium, dan tidak hepatotoksik.

SIMPULAN

Potensi aktivitas antikanker payudara senyawa dalam minyak atsiri bunga *M. alba* telah dipelajari secara *in silico*. *Docking* molekular terhadap protein target 3PP0 memberikan skor *docking* α -terpineol (-6,6 kkal/mol), geraniol (-6,5 kkal/mol), β -pinen (-6,3 kkal/mol), limonen (-6,2 kkal/mol), linalool (-6,2 kkal/mol), β -fenil etilalkohol (-5,9 kkal/mol), dan 1,8-cineol (-5,4 kkal/mol) yang lebih rendah dari kontrol kuersetin (-5,3 kkal/mol). Interaksi senyawa secara umum terjadi melalui ikatan hidrogen, Van der Waals, interaksi alkil/ π -alkil, dan π - π *stacking* dengan residu treonin-157, treonin-93, asam aspartat-158, serin-78, arginin-79, leusin-147, dan lisin-48 dalam 3PP0. Senyawa dalam minyak atsiri *M. alba* diketahui tidak melanggar aturan Lipinski dan Veber berdasarkan analisis sifat fisikokimia. Profil ADMET seluruh senyawa cukup baik berdasarkan analisis farmakokinetika. Kajian *in silico* dengan *molecular dynamics* diperlukan untuk mendukung hasil studi *docking* molekular. Pengujian sitotoksitas *in vitro* terhadap sel kanker payudara dengan metoda MTT selanjutnya dapat digunakan untuk memastikan hasil studi *in silico*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pembelajaran dan Kemahasiswaan, Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia.

REFERENSI

- [1] N. Li, Y. Deng, L. Zhou, T. Tian, S. Yang, W. Wu, Y. Zheng, Z. Zhai, Q. Hao, D. Song, and D. Zhang, "Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017." *Journal of Hematology & Oncology*, vol. 12, no. 1, pp.140, 2019.
- [2] P. Pangribowo, "Beban kanker di Indonesia." Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Indonesia, Jakarta. 2019.
- [3] M. Zhang, X. Bai, X. Zeng, J. Liu, F. Liu, and Z. Zhang, "circRNA-miRNA-mRNA in breast cancer." *Clinica Chimica Acta*, Vol. 523, pp. 120, 2021.
- [4] H. Sukiman, and N. Nuriyanah, "Potensi bakteri endofitik dari tanaman keladi tikus sebagai penghasil zat antimikroba dan antioksidan." *Biopropal Industri*, vol. 7, no. 1, pp.27, 2016.
- [5] S. Maesaroh, and C.A. Ozel, "Biotechnological approaches for the improvement of Magnolia genus grown in Indonesia." *OKU Journal of Natural and Applied Sciences*, vol. 4, no. 2, pp. 186, 2021.
- [6] K-K. Cheng, M.H. Nadri, N.Z. Othman, S.N.A.A. Rashid, Y-C. Lim and H-Y. Leong, "Phytochemistry, bioactivities and traditional uses of *Michelia* \times *alba*." *Molecules*, vol. 27, no. 3450, pp. 1, 2022.
- [7] L.T.T. Hoai, N.T. Anh, N.T. Luu, N.V. Hieu, P.T. Ninh, T.V. Loc, N.L. Chi, N.X. Nam, and T.T.P. Thao, "Sesquiterpenoids from the barks and roots of *Michelia* lab collected in Xuan Mai town, Hanoi City, Vite Nam." *Vietnam Journal of Chemistry*, vol. 59, no. 1, pp. 120, 2021.
- [8] S.H. I. Tan, T.L. Abdullah, and R. Go, "Effect of Plant growth regulators on cutting propagation of cempaka putih (*Magnolia alba*) and cempaka kuning (*Magnolia champaca*)." *Transaction of Malaysian Society Plant Physiology*, vol. 25, pp. 124, 2018.
- [9] I.G.A.G. Bawa, and N.W. Bogoriani, "Antifungal activity of the bark extract of *Michelia alba* against *Curvularia verruculosa* fungal the cause of leaf spot disease on rice." *Biomedical and Pharmacology Journal*, vol. 14, no.3, pp. 1655, 2021.
- [10] T. Liao, J. Cao, Z. Yang, J. Cheng, and J. Lu, "Leaf and flower Extracts of six *Michelia* L.: Polyphenolic composition, antioxidant, antibacterial activities and *in vitro* inhibition of α -amylase and α -glucosidase." *Chemistry & Biodiversity*, vol. 19, pp. e202100894, 2022.
- [11] C-C. Wu, S-L. Huang, C-H. Ko, and H-T. Chang, "Antifungal sesquiterpenoids from *Michelia formosa*-na leaf essential oil against wood-rotting fungi." *Molecules*, vol. 27, no. 7, pp. 2136, 2022.
- [12] S. Songsamoe, N. Matan, and N. Matan, "Antifungal activity of *Michelia alba* oil in the vapor phase and the synergistic effect of major essential oil components against *Aspergillus flavus* on brown rice." *Food Control*, vol. 77, pp. 150, 2017.
- [13] S. Songsamoe, K. Khunjan, and N. Matan, "The application and mechanism of action of *Michelia alba* oil vapour in GABA enhancement and microbial growth control of

germinated brown rice.” *Food Control*, vol. 130, pp. 108401, 2021

- [14] M.R. Asaruddin, G. Honda, A. Tsubouchi, J. Nakajima-Shimada, T. Aoki, and F. Kiuchi, “Pediculicidal activity of cem-ceman white cempaka flower (*Michelia alba* DC.) against *Pediculus humanus capitis*.” *Ad-Dawaa’ Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 4, no. 1, pp. 9, 2021.
- [15] E.H.B. Maia, L.C. Assis, T.A. de Oliveira, A.M. da Silva, and A.G. Taranto, “Structure-Based virtual screening: from classical to artificial intelligence.” *Frontiers in Chemistry*, vol. 8, no. 343, pp. 1, 2020.
- [16] N.A. Murugan, G.R. Priya, G.N. Sastry, and S. Markidis, “Artificial intelligence in virtual screening: Models versus experiments.” *Drug Discovery Today*, vol. 27, no. 7, pp. 1913, 2022.
- [17] J. Li, A. Fu, and L. Zhang, “An overview of scoring functions used for protein–ligand interactions in molecular docking.” *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, vol. 11, no. 2, pp. 320, 2019.
- [18] L.G. Ferreira, R.N. Dos Santos, G. Oliva, and A.D. Andricopulo, “Molecular docking and structure-based drug design strategies.” *Molecules*, vol. 20, issue 7, pp. 13384, 2015.
- [19] Y. Ueyama, S. Hashimoto, H. Nii, and K. Furukawa, “The chemical composition of the flower oil and the leaf oil of *Michelia alba* D.C.” *Journal of Essential Oil Research*, vol. 4, pp. 15, 1992.
- [20] V.T.N. Ha, and N.T.H. Le, “Extraction of anthocyanins from *Clitoria ternatea* L. petals in Vietnam and determination of its antioxidant and antimicrobial activities.” *Jordan Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 15, no. 2, pp. 145, 2022.
- [21] A. Daina, O. Michielin, and V. Zoete, “SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules.” *Scientific Reports*, vol. 7, pp. 42717, 2016.
- [22] D.E.V. Pires, T.L. Blundell, and D.B. Ascher, “pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures.” *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 58, pp. 4066, 2015.
- [23] M. Hashemzaei, A.D. Far, A. Yari, R.E. Heravi, K. Tabrizian, S.M. Taghdisi, S.E. Sadegh, K. Tsarouhas, D. Kouretas, G. Tzanakakis, D. Nikitovic, N.Y. Anisimov, D.A. Spandidos, A.M. Tsatsakis, and R. Rezaee, “Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin *in vitro* and *in vivo*.” *Oncology Reports*, vol. 38, no. 2, pp. 819, 2017.
- [24] G.M. Morris, R. Huey, W. Lindstrom, M.F. Sanner, R.K. Belew, D.S. Goodsell, and A.J. Olson, “AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility.” *Journal of Computational Chemistry*, vol. 30, pp. 2785, 2009.
- [25] A.A. Elfiky, S.M. Mahdy, and W.M. Elshemey, “Quantitative structure-activity relationship and molecular docking revealed a potency of anti-hepatitis C virus drugs against human corona viruses.” *Journal of Medicinal Virology*, vol. 89, pp. 1040, 2017.
- [26] S.K. Das, S.J. Deka, D. Paul, D.D. Gupta, T.J. Das, D.K. Maravi, H. Tag, and P.K. Hui, “In-silico based identification of phytochemicals from *Houttuynia cordata* Thunb. as potential inhibitors for overexpressed HER2 and VEGFR2 cancer genes.” *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, vol. 39, no. 2, pp. 1, 2021.
- [27] P. Kubatka, M. Kello, K. Kajo, M. Samec, K. Jasek, D. Vybohova, S. Uramova, A. Liskova, V. Sadlonova, L. Koklesova, R. Murin, M. Adamkov, K. Smejkal, E. Svajdlenka, P. Solar, S.M. Samuel, M. Kassayova, T.K. Kwon, P. Zubor, M. Pec, J. Danko, D. Büsselberg, and J. Mojzis, “Chemopreventive and therapeutic efficacy of *cinnamomum zeylanicum* l. bark in experimental breast carcinoma: mechanistic *in vivo* and *in vitro* analyses.” *Molecules*, vol. 25, no. 6, pp. 1399, 2020.
- [28] Z. Zhang, S. Guo, X. Liu, and X. Gao, “Synergistic antitumor effect of α -pinene and β -pinene with paclitaxel against non-small-cell lung carcinoma (NSCLC).” *Drug Research (Stuttg)*, vol. 65, no. 4, pp. 214, 2015.
- [29] M.-Y. Chang, and Y.-L. Shen, “Linalool exhibits cytotoxic effects by activating antitumor immunity.” *Molecules*, vol. 19, pp. 6694, 2014.
- [30] C.A. Lipinski, “Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability.” *Journal of Pharmacology Toxicology Methods*, vol. 44, pp. 235, 2000.
- [31] C.A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P.J. Feeney, “Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings.” *Advanced in Drug Delivery Review*, vol. 23 (SUPPL.), pp. 3, 1997.

- [32] D.F. Veber, S.R. Johnson, H.-Y. Cheng, B.R. Smith, K.W. Ward, and K.D. Kopple, "Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates." *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, pp. 2615, 2002.
- [33] D.E.V. Pires, T.L. Blundell, and D.B. Ascher, "pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures." *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 58, pp. 4066, 2015.