

ANALISIS LC-MS/MS SENYAWA METABOLITE EKSTRAK DAUN PUTAT (*Planchonia valida*) DAN PREDIKSI POTENSINYA SEBAGAI KANDIDAT OBAT ANTIKANKER

Tribuana Tungga Dewi¹, Anisa Bela², Satria Prabawa³, Madyawati Latief⁴,
Indra Lasmana Tarigan^{5*}

^{1,2,3,4,5}Program Studi S1 Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Jambi

^{4,5}Natural Product and Bioactive Compound Laboratory, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Jambi

Email¹: tribuanatunggadewi@gmail.com

Email²: Anisabela1509@gmail.com

Email³: satriaprabawaaaaa@gmail.com

Email⁴: madyawatilatief@unja.ac.id

*Email⁵: indratarigan@unja.ac.id

Artikel diterima: 28 Oktober 2023; Disetujui: 11 Oktober 2024

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v9i2.1629>

ABSTRAK

Senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam tumbuhan merupakan zat bioaktif yang berkaitan dengan kandungan kimia dalam tumbuhan, sehingga sebagian tumbuhan dapat digunakan sebagai bahan obat. Putat (*Planchonia valida*) adalah tanaman obat yang memiliki senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antikanker. Telah dilakukan analisis senyawa hasil uji LC-MS yang menunjukkan beberapa senyawa metabolite yang terkandung didalam putat. Metode yang digunakan yaitu menganalisis senyawa yang diperoleh dari hasil LC-MS, menskrining senyawa menggunakan website pChEMBL dan ChemSpiders. Dan menggunakan webserver pChEMBL untuk mengetahui bioaktivitas dari senyawa-senyawa tersebut. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui dan memprediksi potensi dari bioaktivitas senyawa yang terkandung didalam sebagai kandidat obat baru. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini yaitu senyawa metabolite yang ada didalam putat berpotensi sebagai antikanker berdasarkan hasil skrining yang dilakukan menggunakan webserver pChEMBL dengan melihat nilai pIC50 yang tertinggi dan juga protein target yang digunakan yaitu Serine/threonin mTOR dan Cholinesterase yang merupakan molekul target yang memiliki aktivitas antikanker.

Kata kunci: Putat, Metabolit, Prediksi, LCMS, Antikanker, pChEMBL, Serine/threonin mTOR

ABSTRACT

Secondary metabolite compounds contained in plants are bioactive substances related to the chemical content in plants, so that some plants can be used as medicinal materials. Putat (*Planchonia valida*) is a medicinal plant that has bioactive compounds that have potential as anticancer. Compound analysis of LC-MS test results has been carried out which shows several metabolite compounds contained in putat. The method used is analyzing compounds obtained from LC-MS

results, screening compounds using pchembl and chemspider websites. And using the pChEMBL webserver to find out the bioactivity of these compounds. The purpose of this study is to determine and predict the potential bioactivity of the compounds contained therein as new drug candidates. The results obtained from this study are metabolite compounds in putat have the potential as anticancer based on the screening results carried out using the pChEMBL webserver by looking at the highest pIC50 value, obtained the highest pIC50 value of 8.18 with target proteins namely Serine/threonine mTOR and Cholinesterase which are target proteins that have anticancer activity.

Keywords: *Putat, Metabolite, Prediction, LCMS, Anticancer, pCHEMBL, Serine/threonine mTOR*

PENDAHULUAN

Salah satu tumbuhan berkhasiat obat ialah tumbuhan putat. Tumbuhan putat memiliki nama ilmiah *Planchonia valida* famili *Lecythidaceae*. Bagian tumbuhan putat yang digunakan ialah daunnya. Secara empiris, daun putat dapat digunakan untuk mengobati penyakit kulit seperti gatal-gatal dengan cara daun ditumbuk kemudian ditempelkan di daerah yang gatal. Daun putat digunakan juga sebagai campuran air mandi pasca melahirkan. Selain digunakan sebagai obat, daun putat dapat sebagai campuran bedak dingin dan digunakan untuk melindungi kulit dari paparan sinar matahari ketika sedang di ladang dan dapat menghilangkan flek-flek hitam di wajah (Syamsudin et al., 2022). Hasil

penelitian menunjukkan bahwa putat memiliki senyawa bioaktif yang dapat berkhasiat bagi kesehatan dan mengandung senyawa metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, dan steroid (Supriningrum et al., 2019).

Untuk mengetahui aktifitas dari senyawa yang terkandung di dalam suatu tumbuhan, memerlukan studi dengan menganalisis senyawa metabolit sekundernya (Khafid et al., 2023). Senyawa metabolit sekunder sebagai identifikasi awal dalam membuat sediaan farmasi dari senyawa kimia bahan alam yang memiliki nilai tambah produk (Nuraeni et al., 2021). Senyawa metabolit sekunder yang terdapat dalam tumbuhan merupakan zat bioaktif yang berkaitan dengan kandungan kimia dalam tumbuhan,

sehingga sebagian tumbuhan dapat digunakan sebagai bahan obat. Tanpa adanya suatu senyawa bioaktif dalam tumbuhan secara umum tumbuhan tersebut tidak dapat digunakan sebagai obat (Rohama & Zainuddin, 2021).

Analisis LC/MS-MS adalah teknik analisis yang menggabungkan kemampuan pemisahan fisik dari kromatografi cair dengan spesifisitas deteksi spektrometri massa. Dari hasil analisis LC/MS-MS didapatkan berupa senyawa yang terkandung pada ekstrak daun putat. Senyawa-senyawa inilah yang akan dianalisis untuk mengetahui bioaktivitas dari tanaman putat. Senyawa metabolit sekunder berfungsi untuk menghadapi serangan predator, media kompetisi, mencegah infeksi bakteri, membantu proses reproduksi, dan mencegah sengatan sinar ultraviolet (Utami et al., 2022).

Pada penelitian ini dilakukan analisis dari beberapa senyawa dalam putat dengan menggunakan program pChEMBL®. Program pChEMBL® ini merupakan suatu *webservice* yang dirancang untuk memprediksi nilai pIC50 dari molekul kecil pada

sejumlah target protein, yang didasarkan pada QSAR.

Dengan dilakukan penelitian ini diharapkan diperoleh gambaran awal kandidat obat yang akan diteliti, seperti data sifat fisika kimia, toksisitas dan potensi target. Setelah dikumpulkan data-data tersebut diharapkan dikembangkan obat baru yang berbasis bahan alam yang sangat kaya di Indonesia.

METODE PENELITIAN

Struktur senyawa

Sebanyak 28 senyawa yang diperoleh berdasarkan analisis peneliti yang akan digunakan sebagai potensi untuk anti-kanker. Dibuat struktur senyawa 2D dengan menggunakan program ChemDraw Ultra 8.0. Dari 27 senyawa tersebut akan menghasilkan potensi aktivitas biologis yang dapat dilihat dari energi struktur senyawa pada kondisi optimal yang memiliki nilai rendah, sehingga memudahkan dalam perhitungan algoritma. Terdapat 12 senyawa yang berpotensi aktivitas biologis dapat dilihat dengan menggunakan *webservice* pChEMBL®. Kode SMILES yang

didapatkan dari struktur 2D dengan menggunakan *software* ChemDraw Ultra 8.0, dimasukkan ke dalam program pChEMBL® untuk memprediksi nilai pIC50 dan akan menghasilkan beberapa kandidat molekul target yang berpotensi sebagai calon obat baru.

Perhitungan Prediktor

Perhitungan yang didapatkan dari program pChEMBL® dengan cara memasukkan kode SMILES pada program. Analisis yang digunakan berupa regresi multilinear dengan muatan bersih atom (q) sebagai variabel bebas terhadap senyawa aktif antikanker yang dapat dinyatakan sebagai nilai log (1/IC50) yang berfungsi sebagai variabel terikat. Dari analisis regresi tersebut diperoleh persamaan yang dapat menerangkan hubungan struktur dan aktivitas senyawa yang terkandung

didalam putat, serta memilih nilai uji regresi (R2) yang baik, dengan rentang nilai $R2 \geq 0,8$ dengan nilai pIC50 berkisar antara 0,6-0,9 untuk enzim/prekursor yang terlibat dalam uji bioaktivitas dari beberapa senyawa dalam putat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil uji LC-MS/MS pada ekstrak etanol daun putat, diperoleh data yang dapat digunakan untuk memberikan informasi tentang berat molekul, struktur, identitas dan kuantitas komponen sampel tertentu. Hasil analisis data LC/MS-MS akan didapatkan kromatogram berupa alur tinggi peak dan akan didapatkan bobot molekul dari senyawa yang terdapat dalam ekstrak sehingga dapat di ketahui jumlah senyawa yang dikandung setiap sampel.

Tabel 1. Data Hasil Uji LC-MS/MS

Peak	RT (min)	Measured m/z	Formula	Mass	Proposed metabolite	Bioaktivitas
<i>Alkaloid Derivatives</i>						
Cpd 24	1.043	657.3158	C ₃₈ H ₄₄ N ₂ O ₈	656.3086	Disinomenine	Sitotoksik yang lemah terhadap sel A549 dan Hela (Jin <i>et al.</i> ,2008)
Cpd 63	20.802	645.4705	C ₃₇ H ₆₆ O ₇	622.4813	Rolliniastatin-2	Sitotoksik yang tinggi pada bakteri (Cazarees dan Esquinca, 2013).
<i>Cylitol</i>						
Cpd 3	0.517	657.3329	C ₂₅ H ₄₈ N ₆ O ₁₄	656.3256	N ³ '-Acetylneomycin	Melindungi kerusakan rambut dan sebagai

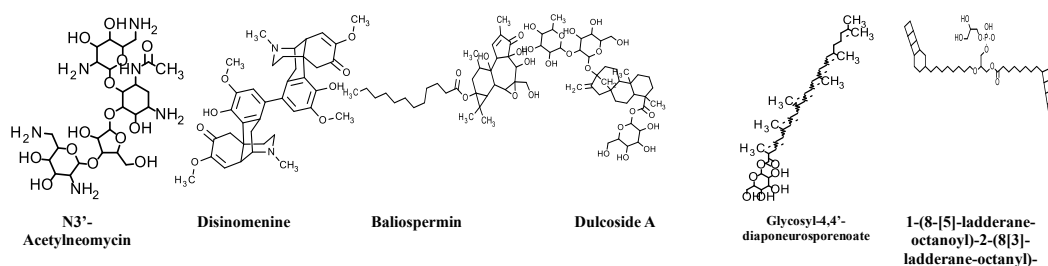
						antioksidan (Wu et al., 2019).
Carboxylic Acid						
Cpd 5	6.624	169.0079	C ₆ H ₆ N ₂ O ₂ S	170.0151	Thiurocanic acid	Menghambat pertumbuhan koloni Salmonella dan sebagai agen pengompleks (Wang et al., 2019). dan Sebagai antioksidan serta dapat mencegah kerusakan oksidatif pada sel (Muramatsu et al., 2019).
Cpd 79	24.395	102.9593	C ₃ ClO ₂	102.9598	3-Chloropropiolic acid anion	Herbisida yang membantu mengendalikan pertumbuhan gulma dan tanaman yang tidak diinginkan (Jing dan Huyop, 2007)
Carbohydrate Derivative						
Cpd 20	16.85	353.1596	C ₁₈ H ₂₆ O ₇	354.1669	Propofol glucuronide	Immunomodulator dan Anti-inflamasi (Nyssen et al., 2022).
Lipid Derivatives						
Cpd 57	19.725	803.5256	C ₄₆ H ₇₅ O ₉ P	802.5179	1-(8-[5]-ladderane-octanoyl)-2-(8[3]-ladderane-octanyl)-sn-glycero-3-phospho-(1'-sn-glycerol)	Menghambat bakteri Staphylococcus aureus dan Escherichia coli, menghambat pertumbuhan sel kanker dan sel tumor dan anti-inflamasi (Hancock dan Brown, 2021).
Cpd 59	20.084	603.4985	C ₃₈ H ₆₆ O ₅	602.4911	1-pentadecanoly-2-(5Z,8Z,11Z,14Z-eicosatetraenoly)-sn-glycerol	Anti-hipertensi (Umpuan et al., 2023) Meningkatkan kesehatan jantung dan mengurangi risiko penyakit kardiovaskular (Stafforini et al., 1997) dan Mengurangi peradangan (Blaho dan Hla, 2011).
Cpd 61	20.443	441.2792	C ₂₆ H ₄₂ O ₂ S	418.29	1 α ,25-dihydroxy-3-deoxy-3-thiavitamin D3 atau 1 α ,25-dihydroxy-3-deoxy-3thiacholecalciferol	Antioksidan dan neurosedative (Hennebelle et al., 2007).
Peptide Derivative						
Cpd 13	14.741	487.2859	C ₂₅ H ₄₀ N ₆ O ₂ S	488.2931	2-[[[1-[3,5-dimethylphenyl)methyl]triazol-4-yl]methyl]-4-(4-hexylpiperazin-1-yl)-1,2-thiazolidine 1,1-dioxid	Aktivitas antibakteri, antijamur, antitumor, dan antiviral (Küçükgülzel dan Süzgün, 2015)
Sulfonate Derivatives						
Cpd 4	4.635	331.053	C ₁₀ H ₂₀ O ₈ S ₂	332.0603	(3,3-Dimethoxycyclobutane-1,1-diy)bis(methylene)dimethanesulfonate	ND
Cpd 9	12.5339	394.9546	C ₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₇ S ₂	395.9619	Methane;2-(2-nitopyridin-3-	Antioksidan yang dapat meningkatkan respons

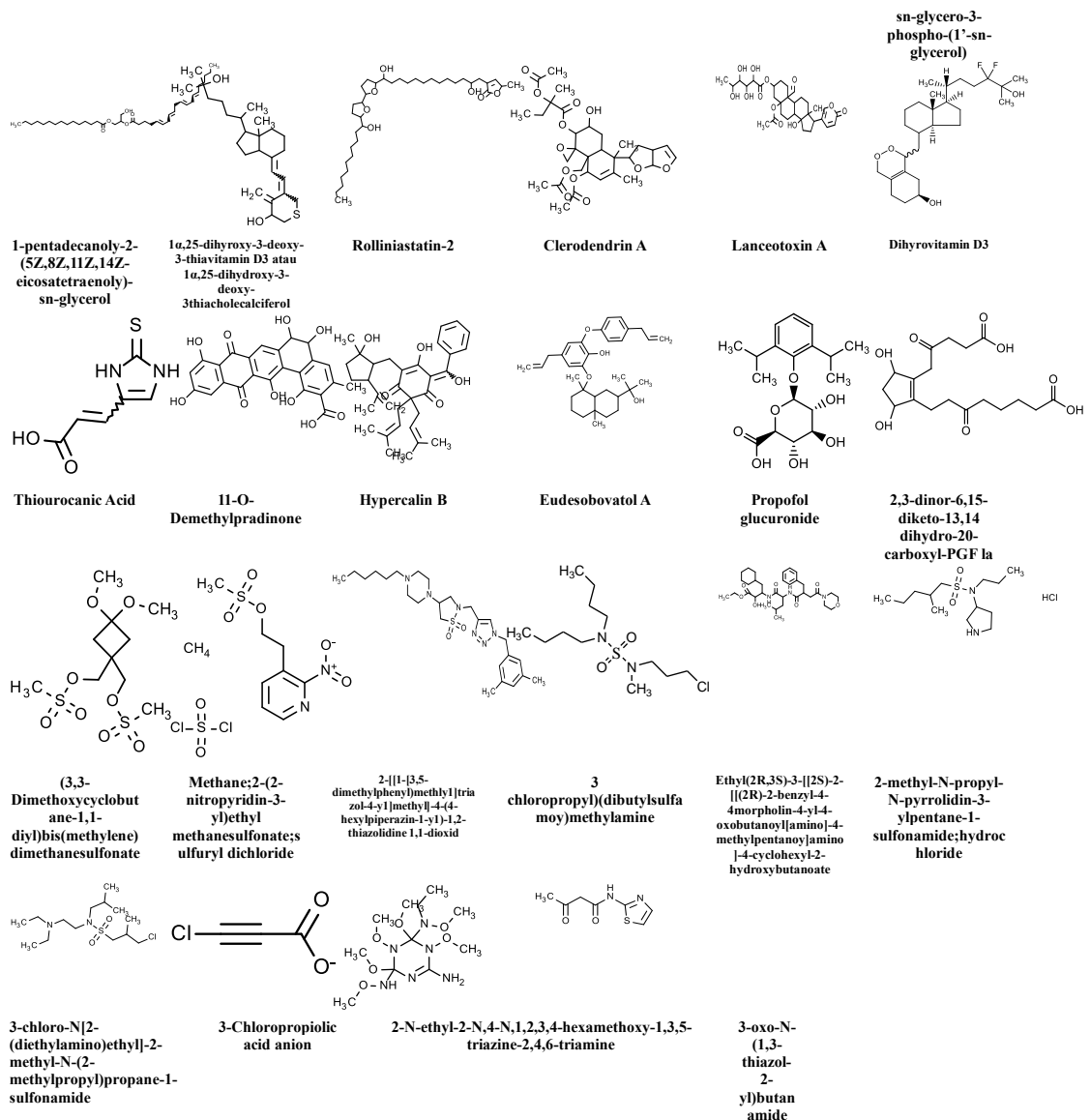
					yl)ethylmethanesulfonate;sulfuryl dichloride	kekebalan alami tubuh (Day et al., 2022) Membunuh hama dalam ruangan tertutup (Gressent et al., 2021) Inhibitor enzim kolinesterase dan agen obat alzheimer(Munir et al., 2021).
Cpd 38	23.722	325.1714	C ₁₄ H ₃₁ ClN ₂ O ₂ S	326.1787	3-chloro-N[2-(diethylamino)ethyl]-2-methyl-N-(2-methylpropyl)propane-1-sulfonamide	ND
Terpenoid Derivatives						
Cpd 28	14.336	563.3571	C ₃₂ H ₅₀ O ₈	562.3494	Baliospermin	Anti kanker (Ogura, 1978).
Cpd 34	15.431	789.3939	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₇	788.3863	Dulcoside A	Anti-diabetes dan Antikanker (Hubert et al., 2015)
Cpd 49	18.287	595.3628	C ₃₆ H ₅₀ O ₇	594.3554	Glycosyl-4,4'-diaponeurosporenoate	Terlibat pada biosintesis stafioloksantin (Pelz et al., 2005)
Cpd 64	20.995	607.2744	C ₃₁ H ₄₂ O ₁₂	606.2669	Clerodendrin A	Anti-inflamasi dan antioksidan (Kawai et al., 1999).
Cpd 66	21.354	621.288	C ₃₂ H ₄₄ O ₁₂	620.2806	Lanceotoxin A	Anti-tumor dan sebagai cancer therapy (Czepas dan Stochmal, 2017). Memiliki sifat sitotoksik terhadap sel kanker Neuro-2a menunjukkan potensi sebagai agen antikanker (Henn et al., 2019).
Cpd 17	15.965	517.296	C ₃₃ H ₄₂ O ₅	518.3034	Hypercalin B	Anti-bakteri (Osman et al., 2012) dan Inhibitor produksi NO pada makrofag (Li et al., 2019).
Cpd 18	16.491	503.3167	C ₃₃ H ₄₄ O ₄	504.3239	Eudesobovatol A	Inhibitor produksi NO pada makrofag dan memiliki efek sitotoksik pada konsentrasi rendah dalam uji MTT (Matsuda et al., 2001).
Quinone Derivative						
Cpd 8	12.179	463.0686	C ₂₄ H ₁₆ O ₁₀	464.0758	11-O-Demethylpradinone / Pradimicine M	Memiliki aktivitas antibiotik (Kakinuma et al., 1993)
Triazin Compund						
Cpd 30	19.724	337.1839	C ₁₁ H ₂₆ N ₆ O ₆	338.1912	2-N-ethyl-2-N,4-N,1,2,3,4-hexamethoxy-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine	Sebagai inhibitor pertumbuhan serangga (Pinto dan Prado, 1994). Antikanker dengan menghambat aktivitas EGFRWT dan EGFR790M (Hashem et al., 2022) serta menghambat pertumbuhan kanker serviks melalui penghambatan ganda

Other Polar Compunds						
Cpd 24	17.928	600.3654	C ₃₃ H ₅₁ N ₃ O ₇	601.3726	Ethyl(2R,3S)-3-[[[2S)-2-[(2R)-2-benzyl-4-(4-morpholin-4-yl)-4-oxobutanoyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]-4-cyclohexyl-2-hydroxybutanoate	ND
Cpd 26	18.646	311.1569	C ₁₃ H ₂₉ ClN ₂ O ₂ S	312.1642	2-methyl-N-propyl-N-pyrrolidin-3-ylpentane-1-sulfonamide;hydrochloride	ND
Cpd 7	9.305	183.0228	C ₇ H ₈ N ₂ O ₂ S	184.03	3-oxo-N-(1,3-thiazol-2-yl)butanamide	ND
Cpd 27	18.839	369.1557	C ₁₈ H ₂₆ O ₈	370.1629	2,3-dinor-6,15-diketo-13,14-dihydro-20-carboxyl-PGF la	ND
Cpd 15	15.413	297.141	C ₁₂ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ S	298.1483	(3chloropropyl)(dibutylsulfamoy)methylamine	ND

Berdasarkan dari tabel 1 didapatkan informasi tentang berat molekul, RT(min), nama senyawa hingga bioaktivitas dari masing-masing senyawa tersebut. Dari data hasil LC-MS, diperoleh senyawa metabolite yang terkandung didalam putat, dimana senyawa metabolite inilah yang akan diskroning untuk mnegetahui aktifitas dari senyawa-senyawa tersebut sehingga dapat memprediksi bioaktivitas dari putat

sebagai calon obat baru. Senyawa metabolit sekunder berfungsi untuk menghadapi serangan predator, media kompetisi, mencegah infeksi bakteri, membantu proses reproduksi, dan mencegah sengatan sinar ultraviolet(Utami et al., 2022). Berdasarkan hasil yang ditunjukkan dari LC_MS ada beberapa senyawa yang nama compound yang sudah diketahui dan ada beberapa juga yang tidak diketahui.





Gambar 1. Struktur 28 Senyawa hasil isolasi ekstrak etanol daun Putat

Dari nama compound yang sudah diketahui, peneliti bisa mencari bioaktivitas serta membuat struktur 2D dari senyawa-senyawa tersebut. Sedangkan senyawa yang belum diketahui tersebut, diskriminasi menggunakan website pubchem dan chemspider untuk mencari nama compound yang belum diketahui atau

bisa dikatakan bahwa senyawa tersebut merupakan senyawa baru yang belum terdeteksi dan belum banyak yang mengetahui keberadaannya, sehingga dari hasil skrining tersebut diperoleh beberapa nama compound tersebut. Dari bioaktivitas masing-masing senyawa tersebut, diketahui bahwa putat

memiliki potensi sebagai antikanker, antidiabetes, antioksidan, antibiotik, antihipertensi berdasarkan hasil skrining yang telah dilakukan. Namun dari hasil uji LC-MS yang telah dilakukan, peneliti belum dapat memprediksi senyawa mana yang paling berpotensi sebagai kandidat obat yang terdapat didalam putat, sehingga diperlukan skrining lebih lanjut untuk mengetahui hal tersebut.

Dari hasil tabel 1 diperoleh 27 senyawa aktif yang terdapat pada ekstrak daun putat. Dari 27 senyawa tersebut selanjutnya dilakukan skrining menggunakan website pChEMBL® dengan Menggunakan kode SMILES yang ada pada program ChemDraw 8.0 yang dihasilkan dari struktur 2D masing-masing senyawa aktif pada putat. Berdasarkan hasil skrining menggunakan website pChEMBL®, diperoleh data berupa protein target dari senyawa tersebut, nilai pIC50, drug/clinical candidates sehingga dapat memprediksi potensi

senyawa dengan mengetahui bioaktifitasnya. pChEMBL adalah database bioaktivitas terbuka berskala besar yang berisi informasi yang sebagian besar diambil secara manual dari literatur kimia obat. Informasi mengenai senyawa yang diuji (termasuk strukturnya), pengujian biologis atau fisikokimia yang dilakukan terhadap senyawa tersebut, dan target pengujian tersebut dicatat dalam bentuk terstruktur, sehingga memungkinkan untuk menjawab berbagai pertanyaan penemuan obat.

Menurut Esati et al, (2021), senyawa flavonoid memiliki berbagai aktivitas farmakologi salah satunya yaitu dapat digunakan sebagai antikanker. Didalam putat mengandung beberapa senyawa yang berpotensi sebagai anti kanker. Kandungan senyawa flavonoid, saponin, alkaloid, tanin dan steroid pada putat diduga memiliki aktivitas sebagai anti-kanker.

Tabel 2. Hasil skrining senyawa menggunakan pChEMBL

Nama senyawa	Protein target	pIc50	∑Dataset	R ²	Drug/Clinical candidates	Potensi
N ³ -Acetylneomycin (C ₂₅ H ₄₈ N ₆ O ₁₄)	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.74	4003	0,72	PF-04691502 (8.10),	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	5.78	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah

Nama senyawa	Protein target	pIc50	ΣDataset	R ²	Drug/Clinical candidates	Potensi
						Ach dan digunakan untuk obat Alzheimer
	Matrix metalloproteinase-2	5.21	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	4.53	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
	Tissue factor pathway inhibitor	5.27	3382	0.83	ND	Anti-koagulan protein
Disinomenine (C₃₈H₄₄N₂O₈)						
Baliospermin (C₃₂H₅₀O₈)	Tissue factor pathway inhibitor	6.65	3382	0.83	ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.47	4003	0.72	PF-04691502 (8.10)	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	5.33	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	5.27	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	4.73	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
Dulcoside A (C₃₈H₆₀O₁₇)	Tissue factor pathway inhibitor	7.01	3382	0.83	ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	4.87	4003	0.72	PF-04691502 (8.10)	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	4.7	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	4.83	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	4.84	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
Glycosyl-4,4'-diaponeurosporenoate (C₃₆H₅₀O₇)	Tissue factor pathway inhibitor	7.27	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.5	4003	0.72	PF-04691502 (8.10)	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	5.08	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	5.22	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	4.71	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
DG(17:1(9Z)/18:3(9Z,12Z,15Z)/0:0)[iso2] Atau 1-pentadecanoyl-2-(5Z,8Z,11Z,14Z-eicosatetraenoyl)-sn-glycerol	Tissue factor pathway inhibitor	6.6	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.03	4003	0.72	PF-04691502 (8.10)	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	5.01	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach

Nama senyawa	Protein target	pIc50	ΣDataset	R ²	Drug/Clinical candidates	Potensi
(C₃₈H₆₆O₅)	Matrix metalloproteinase-2	6.05	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	5.02	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
Rolliniastatin-2 (C₃₇H₆₆O₇)	Tissue factor pathway inhibitor	5.54	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.78	4003	0.72	PF-04691502 (8.10)	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	4.71	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	5.59	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	5.03	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
Clerodendrin A (C₃₁H₄₂O₁₂)	Tissue factor pathway inhibitor	5,0	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.26	4003	0.72	PF-04691502 (8.10), OMIPALIB (9.74), PKI-179	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	4.66	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	8.22	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	4.71	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
Lanceotoxin A (C₃₂H₄₄O₁₂)	Tissue factor pathway inhibitor	7.3	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	5.64	4003	0.72	PF-04691502 (8.10), OMIPALIB (9.74), PKI-179	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	4.84	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	5.16	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	4.6	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
Dihydrovitamin D3 (C₂₇H₄₂F₂O₄)	Tissue factor pathway inhibitor	4,61	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	5.71	4003	0.72	PF-04691502 (8.10)	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	4.71	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach

Nama senyawa	Protein target	pIc50	ΣDa taset	R ²	Drug/Clinical candidates	Potensi
	Matrix metalloproteinase-2	5.97	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	5.0	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
Thiourocanic acid (C₆H₆N₂O₂S)	Tissue factor pathway inhibitor	6,57	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	5.87	4003	0.72	PF-04691502 (8.10), OMIPALIB (9.74), PKI-179	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	4.74	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	4.75	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	4.61	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
11-O-Demethylpradione I (C₂₄H₁₆O₁₀)	Tissue factor pathway inhibitor	5,59	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.52	4003	0.72	PF-04691502 (8.10),	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	6.21	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	4.69	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	5.02	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
Hypercalin B (C₃₃H₄₂O₅)	Tissue factor pathway inhibitor	7,29	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.57	4003	0.72	PF-04691502 (8.10), OMIPALIB (9.74), PKI-179 (9.38), AZD-8055 (9.89)	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	5.02	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	4.6	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	5.02	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
Eudesobovitol A (C₃₃H₄₄O₄)	Tissue factor pathway inhibitor	8,01	3382		ND	Anti-koagulan protein

Nama senyawa	Protein target	pIc50	ΣDataset	R ²	Drug/Clinical candidates	Potensi
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	5.15	4003	0,72	PF-04691502 (8.10),	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	5.65	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	6.26	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	5.07	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
Propofol glucuronide (C₁₈H₂₆O₇)	Tissue factor pathway inhibitor	6,24	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	5.52	4003	0,72	PF-04691502 (8.10)	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	5.09	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	4.64	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	4.75	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
2,3-Dinor-6,15-diketo-13,14 dihydro-20-carboxyl-PGF1a (C₁₈H₂₆O₈)	Tissue factor pathway inhibitor	5,26	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	5.83	4003	0,72	PF-04691502 (8.10),	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	4.92	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	6.13	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	5.96	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
3-oxo-N-(1,3-thiazol-2-yl)butanamide (C₇H₈N₂O₂S)	Tissue factor pathway inhibitor	5,26	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	5.79	4003	0,72	PF-04691502 (8.10),	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	5.3	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	5.21	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	4.37	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia

Nama senyawa	Protein target	pIc50	ΣDataset	R ²	Drug/Clinical candidates	Potensi
Methane;2-(2-nitropyridin-3-yl)ethylmethanesulfonate (C₉H₁₄Cl₂N₂O₇S₂)	Tissue factor pathway inhibitor	7.6	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	7.36	4003	0,72	PF-04691502 (8.10)	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	5.46	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	5.14	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	4.87	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
1,2-thiazolidine 1,1-dioxid (C₂₅H₄₀N₆O₂S)	Tissue factor pathway inhibitor	5,9	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.33	4003	0,72	PF-04691502 (8.10),	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	4.57	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	4.93	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	4.84	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
(3-chloropropyl) (dibutylsulfamoyl)methylamine (C₁₂H₂₇ClN₂O₂S)	Tissue factor pathway inhibitor	6,38	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	5.96	4003	0,72	PF-04691502 (8.10),	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	6.08	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	6.08	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	5.33	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
Ethyl(2R,3S)-3-[(2S)-2-[(2R)-2-benzyl-4-morpholin-4-yl-4oxobutanoyl]amino]-4-methylpentanoyl [amino]-4-cyclohexyl-2-hydroxybutanoate (C₃₃H₅₁N₃O₇)	Tissue factor pathway inhibitor	7,34	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.21	4003	0,72	PF-04691502 (8.10), (9.38), AZD-8055 (9.89),	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	4.92	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	5.64	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	4.75	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
3-chloro-N-[2-(diethylamino)et	Tissue factor pathway inhibitor	8,76	3382		ND	Anti-koagulan protein

Nama senyawa	Protein target	pIC50	ΣDataset	R ²	Drug/Clinical candidates	Potensi
hyll-2-methyl-N-(2-methylpropyl)propane-1-sulfonamide (C₁₄H₃₁ClN₂O₂S)	Serine/threonine-protein kinase mTOR	6.29	4003	0,72	PF-04691502 (8.10),	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	6.89	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	6.62	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	5.49	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia
3-Chloropropionic acid anion (C₃ClO₂)	Tissue factor pathway inhibitor	7.24	3382		ND	Anti-koagulan protein
	Serine/threonine-protein kinase mTOR	5.33	4003	0,72	PF-04691502 (8.10)	Anti-kanker
	Acetylcholinesterase	5.46	5173	0.75	ND	Anti-kolinesterase menghambat enzim kolinesterase dari memecah Ach
	Matrix metalloproteinase-2	5.03	3161	0.71	Marimastat (9.39)	Anti-tumor
	Cholinesterase	4.54	3763	0.77	ND	Anti-kanker dan pengobatan gejala Alzheimer dan demensia

Berdasarkan tabel 2, menunjukkan bahwa aktifitas-aktifitas dari masing-masing senyawa yang terkandung didalam putat. Hasil skrining menggunakan webserver pChEMBL untuk melihat potensi senyawa sebagai kandiddat obat berdasarkan dari nilai pIC50 yang tertinggi dan sesuai dengan aturan Lipinski(Pamungkas et al., 2023). Dan juga mempertimbangkan sifat toksisitas dari senyawa tersebut. Sehingga hasil yang ditunjukkan dengan melihat nilai pIC50 yang tertinggi putat berpotensi sebagai obat antikanker dengan protein target

Serine/threonin mTOR(Afladhanti et al., 2022).

Kanker adalah penyakit keganasan yang terjadi pada jaringan tubuh dimana terdapat sel-sel abnormal yang tumbuh secara berlebihan dan tidak terkoordinasi. Menurut (Diani et al., 2015), senyawa steroid yang terdapat didalam tumbuhan alam dapat berpotensi sebagai aktivitas antikanker. Kanker merupakan penyakit yang dapat mengancam kehidupan manusia dan ditandai dengan adanya ploriferasi sel atau pembelahan sel yang tidak terkendali(Hamzah et al., 2022). Kanker disebabkan oleh

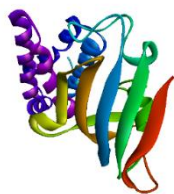
bertumbuhnya sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal. Sel-sel kanker akan berkembang dengan cepat, tidak terkendali, dan akan terus membelah diri (Suci et al., 2021). Selanjutnya, sel kanker akan menyerang ke jaringan sekitarnya dan terus menyebar (metastase) melalui jaringan ikat, darah, limfatik, serta menyerang organ-organ penting dan saraf tulang belakang (Agustin, 2019). Pengobatan kanker biasanya dapat dengan terapi kemoterapi, hormon dan terapi biologis, namun tidak jarang pengobatan alternatif seperti memanfaatkan tumbuhan alam sebagai produksi dari obat antikanker itu sendiri. Terdapat 12 senyawa yang berpotensi aktivitas biologis dapat dilihat dengan menggunakan *webserver* pChEMBL®.

Pemanfaatan tanaman obat yang memiliki potensi sebagai antikanker dapat dijadikan sebagai alternatif pengobatan yang memiliki efek samping yang relatif kecil (Biji et al., 2020). Seperti halnya dengan tumbuhan putat, beberapa penelitian telah berhasil mengisolasi putat dan mengidentifikasi senyawa yang ada pada putat sehingga menunjukkan

aktivitas sebagai antikanker. Uji prediksi senyawa pada tanaman putat, dianalisis menggunakan program pChEMBL® sehingga menghasilkan dataset berupa molekul target, nilai pIC₅₀ dan aktivitas bioaktif pada senyawa yang diuji. Data yang diperoleh dari hasil prediksi menggunakan program pChEMBL® akan diolah untuk mengetahui senyawa mana yang memiliki potensi sebagai anti kanker. Prediksi ini dilakukan dengan melihat nilai pIC₅₀ dari setiap senyawa yang diuji. Nilai IC₅₀ memiliki konsentrasi dimana ligan (obat atau ekstrak) yang dapat menghambat enzim sebesar 50%. Sedangkan nilai pIC₅₀ merupakan suatu pendekatan baru yang digunakan untuk memeriksa data yang sama secara logaritmik. Nilai pIC₅₀ yang lebih tinggi menunjukkan inhibitor yang kuat secara eksponensial. Penggunaan nilai pIC₅₀ pada prediksi ini dianggap memiliki presisi yang baik jika dibandingkan dengan IC₅₀ dalam menentukan aktivitas biologis. Saat nilai IC₅₀ berkorelasi dengan potensi obat maka jumlah obat yang diperlukan untuk menghasilkan hasil

yang baik dengan efek yang sedikit. Nilai IC₅₀ yang semakin rendah menandakan bahwa aktivitas yang semakin baik. Sedangkan pada pIC₅₀ semakin tinggi nilainya menandakan aktivitas yang paling baik.

Dari hasil uji senyawa pada tanaman putat, didapatkan beberapa senyawa kandidat molekul target yang memiliki potensi sebagai antikanker. Beberapa molekul target yang memiliki aktivitas antikanker yaitu Serine/threonin mTOR dan Cholinesterase. Dari 2 protein target tersebut Serine/threonin mTOR merupakan receptor yang memiliki nilai pIC₅₀ yang tinggi yaitu sebesar 8.18. Target mekanistik rapamycin (mTOR) adalah protein kinase fosforilasi serin/treonin dengan spesifisitas ganda serta residu tirosin.



Gambar 2. Struktur 3D
Serine/threonine protein kinase
mTOR

Telah banyak penghambat mTOR telah dikembangkan untuk mengobati kanker. mTOR adalah salah satu mediator dalam jalur

pensinyalan TGF- β yang meningkatkan batang kanker dan resistensi obat. Menurut (Hua et al., 2019), menyatakan bahwa aktivasi mTOR yang menyimpang pada kanker manusia mungkin disebabkan oleh mutasi pengaktif jalur mTOR, amplifikasi, atau ekspresi berlebih dari komponen kompleks mTOR dan mutasi atau hilangnya regulator negatif mTOR. Meskipun aktivitas mTO biasanya diregulasi oleh faktor pertumbuhan dan asam amino, pengaktifan mutasi pada mTOR dapat mengakibatkan hiperaktivasi mTOR yang tidak bergantung pada RAG dan RHEB, sehingga hilangnya ketergantungan pada faktor pertumbuhan dan asam amino, dengan menghambat mTOR dapat mencegah sel-sel kanker tersebar didalam tubuh manusia.

KESIMPULAN

Hasil studi ini menunjukkan bahwa Putat berpotensi sebagai kandidat obat antikanker. Hasil studi prediksi menunjukkan bahwa nilai pIC₅₀ tertinggi 8.18 pada protein target Serine/Threonine protein kinase mTOR. Selain aktivitas

antikanker, daun Putat juga memiliki aktivitas anti-tumor, anti-alzheimer,

antikoagulan, anti-inflamasi, dan antioksidan.

DAFTAR PUSTAKA

- Afladhanti, P. M., Romadhan, M. D., Hamzah, H. A., Putri, S. N., & Angelica, E. C. (2022). Molecular Docking Study of Ginkgo biloba Compounds as Potential Inhibitors of SARS-CoV-2. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 4(1), 30–43.
- Agustin, T. (2019). Potensi Metabolit Aktif Dalam Sayuran Cruciferous Untuk Menghambat Pertumbuhan Sel Kanker. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 1(November), 89–94.
- Biji, D. A. N., Serta, P., & Terhadap, G. (2020). Uji Aktivitas Ekstrak Kental Etanol Pandan Hutan Jenis Baru (Freycinetia sessiliflora Rizki) Terhadap Pertumbuhan Bakteri Staphylococcus aureus. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 5(2), 298–308.
- Diani, N. M., Swantara, I. M. D., & Mahardika, I. G. (2015). Anticancer Activity of Toxic Isolates from Methanol Extract of Sponge Genus Haliclona Grant, 1836 Against Hela Cells. *CAKRA KIMIA (Indonesian E-Journal of Applied Chemistry)*, 3(2), 39–44.
- Esati, N. K., Budiarta, I. P. E., Cahyadi, K. D., & Lestari, G. A. D. (2021). Isolasi dan Identifikasi Senyawa Flavonoid Fraksi Etil Asetat Ekstrak Daun Afrika (Vernonia amygdalina Del.). *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 6(2), 350–360. <https://doi.org/10.36387/jiis.v6i2.741>
- Hamzah, H. A., Ernanto, J. H., Mahirah, P., Afladhanti, & Theodorus. (2022). Potensi Daun Teh Hijau (Camellia Sinensis) sebagai Inhibitor Main Protease (Mpro) Covid-19: Sebuah Studi Molecular Docking. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina*, 7(2), 212–222.
- Hua, H., Kong, Q., Zhang, H., Wang, J., Luo, T., & Jiang, Y. (2019). Targeting mTOR for cancer therapy. *Journal of Hematology and Oncology*, 12(1), 1–19. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0754-1>
- Khafid, A., Wiraputra, M. D., Putra, A. C., Khoirunnisa, N., Putri, A. A. K., Suedy, S. W. A., & Nurchayati, Y. (2023). Uji Kualitatif Metabolit Sekunder pada Beberapa Tanaman yang Berkhasiat sebagai Obat Tradisional. *Buletin Anatomi Dan Fisiologi*, 8(1), 61–70. <https://doi.org/10.14710/baf.8.1.2023.61-70>
- Nuraeni, Y., & Darwiati, W. (2021). Utilization of plant secondary metabolites as botanical pesticides in forest plant pests. *Jurnal Galam*, 2(1), 1–15. <https://doi.org/10.20886/glm.2021.2.1.1-15>
- Pamungkas, T. S., & Manalu, R. T. (2023). Studi In Silico Senyawa Aktif Asam Jawa (*Tamarindus*

- indica* L.) Sebagai Antidiabetes Melalui Inhibisi Protein Tyrosine Phosphatase. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 8(1), 134–144.
<https://doi.org/10.36387/jiis.v8i1.1282>
- Rohama, R., & Zainuddin, Z. (2021). Identifikasi Senyawa Metabolit Sekunder pada Ekstrak Daun Gayam (*Inocarpus Fagifer Fosb*) dengan Menggunakan KLT. *Jurnal Surya Medika*, 6(2), 125–129.
<https://doi.org/10.33084/jsm.v6i2.2129>
- Suci, P. R., Nurkhasanah, N., & Sulistyani, N. (2021). Aktivitas Antikanker Ekstrak Etanol Tanaman Tapak Liman (*Elephantopus scaber* L.) Terhadap Sel T47D Melalui Induksi Apoptosis. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 6(1), 49–58.
<https://doi.org/10.36387/jiis.v6i1.605>
- Supriningrum, R., Fatimah, N., & Purwanti, Y. E. (2019). Karakterisasi Spesifik Dan Non Spesifik Ekstrak Etanol Daun Putat (*Planchonia valida*). *Al Ulum Jurnal Sains Dan Teknologi*, 5(1), 6.
<https://doi.org/10.31602/ajst.v5i1.2468>
- Syamsudin, S., Alimuddin, A. H., & Sitorus, B. (2022). Isolasi Dan Karakterisasi Senyawa Fenolik Dari Daun Putat (*Planchonia valida* Blume). *Indonesian Journal of Pure and Applied Chemistry*, 5(2), 85.
- Utami, N., Auliah, A., & Dini, I. (2022). Studi Kandungan Senyawa Metabolit Sekunder beberapa Ekstrak Tai Anging (*Usnea* sp.) dan Uji Bioaktivitasnya terhadap (*Candida albicans*). *Chemica: Jurnal Ilmiah Kimia Dan Pendidikan Kimia*, 23(1), 90.
<https://doi.org/10.35580/chemica.v23i1.34077>