

# *In Silico* Study of Chemical Compounds from Jamblang (*Syzygium cumini*) Targeting the PERK Receptor as Leukemia Candidate Agents

## Studi *In Silico* Senyawa Kimia Tanaman Jamblang (*Syzygium Cumini*) Terhadap Reseptor PERK Sebagai Kandidat Obat Leukemia

Al Attarsyach<sup>1</sup>, Rosa Adelina<sup>1</sup>, Supandi<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> Prodi Farmasi, Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta, [adelia.r@uinjkt.ac.id](mailto:adelia.r@uinjkt.ac.id)

<sup>2</sup> Prodi Farmasi, Universitas Muhammadiyah Prof Dr HAMKA, Jakarta; [supandi@uhamka.ac.id](mailto:supandi@uhamka.ac.id)

\* Correspondence: [supandi@uhamka.ac.id](mailto:supandi@uhamka.ac.id)

Citation: Al Attarsyach; Adelina, R.; Supandi. In *Silico* Study of Chemical Compounds from Jamblang (*Syzygium cumini*) Targeting the PERK Receptor as Leukemia Candidate Agents. *J Riset Naturafarm* 2026, 3(1), 36–44. <https://doi.org/10.70392/jrn.v3i1.3644>

Academic Editor: Dr. Azminah

Received: 24 January 2026

Revised: 25 February 2026

Accepted: 03 March 2026

**Publisher's Note:** B-CRETA publisher stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike (CC-BY-NC-SA) 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

ISSN: 3047-5457

### Abstract

Indonesia's floral biodiversity provides significant opportunities for researchers to explore secondary metabolites as potential candidates for novel anticancer drugs, particularly for blood cancer (leukemia). This study aimed to analyze the chemical constituents of jamblang (*Syzygium cumini*) that exhibit favorable potential and conformations as leukemia agents targeting the PERK receptor. The method employed was an *in-silico* study based on *molecular docking* using *AutoDock Tools*, followed by visualization with *BIOVIA Discovery Studio Visualizer*, as well as pharmacokinetic and toxicity (ADMET) analyses using *pkCSM*. The molecular docking results demonstrated that *Likopen* was the best-performing test ligand, exhibiting the lowest binding energy  $\Delta G_{bind}$  value of  $-12.34$  kcal/mol. In addition, one test ligand, *Myricetin-3-O-rhamnoside*, showed potential as a *biomarker* compound with a  $\Delta G_{bind}$  value of  $-8.02$  kcal/mol and may be utilized for further research. Meanwhile, the native ligand *GSK2606414*, used as the positive control, showed a  $\Delta G_{bind}$  value of  $-12.11$  kcal/mol. Pharmacokinetic and toxicity studies were conducted on the best-performing test ligands obtained from the molecular docking analysis. Based on the ADMET analysis, six test ligands exhibited the most favorable pharmacokinetic and toxicity profiles. Therefore, it can be concluded that *S. cumini* has promising potential as a source of anticancer agents for leukemia.

**Keywords:** Leukemia; Jamblang; PERK; Molecular Docking; ADMET

### Abstrak

Keanekaragaman flora Indonesia dapat membuat peluang besar bagi peneliti untuk mengeksplorasi sumber metabolit sekunder sebagai kandidat obat baru kanker darah (leukemia). Tujuan penelitian ini adalah menganalisis komponen senyawa kimia dari tanaman jamblang (*Syzygium cumini*) yang memiliki potensi dan konformasi yang baik sebagai aktivitas leukemia terhadap reseptor PERK. Metode yang digunakan adalah studi *in silico* yang berbasis *molecular docking* dengan menggunakan *software AutoDock Tools*, yang kemudian divisualisasikan *Biovia Discovery Studio Visualizer* serta studi farmakokinetika serta toksisitas (ADMET) yang menggunakan *PkCSM*. Hasil

penambatan molekuler menunjukkan bahwa senyawa *likopen* sebagai ligan uji paling baik dengan nilai *binding energy* paling kecil  $\Delta G_{bind} = -12.34$  kkal/mol. Selain itu, terdapat 1 senyawa ligan uji yang dapat dijadikan senyawa *biomarker*, yaitu *Myricetin-3-O-Rhamnoside* dengan nilai  $\Delta G_{bind} = -8.02$  kkal/mol agar dapat digunakan sebagai studi penelitian lanjutan. Sedangkan, ligan natif sebagai kontrol positif *GSK2606414* memiliki nilai  $\Delta G_{bind} = -12.11$  kkal/mol. Berdasarkan hasil analisis *ADMET* didapatkan 6 ligan uji dengan profil farmakokinetika dan toksitas lebih baik dibanding ligan uji senyawa. Senyawa kimia Jamblang berpotensi dan baik sebagai obat antikanker darah (leukemia).

**Kata Kunci:** Leukemia, Jamblang; PERK; *Molecular Docking*; *ADMET*

## 1. PENDAHULUAN

Leukemia merupakan salah satu jenis kanker darah yang menjadi tantangan besar dalam dunia medis global karena tingkat mortalitasnya yang tinggi. Salah satu mekanisme molekuler yang krusial dalam keberlangsungan hidup sel kanker adalah aktivasi jalur respons protein tak terlipat (*unfolded protein response/UPR*), di mana *Protein Kinase R (PKR)-like Endoplasmic Reticulum Kinase* (PERK) memegang peranan sentral. Dalam kondisi stres retikulum endoplasma yang ekstrem—karakteristik umum pada sel leukemia—PERK membantu sel kanker beradaptasi dan menghindari apoptosis. Oleh karena itu, penghambatan spesifik pada reseptor PERK menjadi strategi terapeutik yang menjanjikan untuk memicu kematian sel kanker secara selektif [1, 2].

Eksplorasi biodiversitas flora Indonesia, khususnya tanaman jamblang (*Syzygium cumini* L.), telah menunjukkan potensi besar sebagai sumber senyawa kemopreventif. Genus *Syzygium*, khususnya *Syzygium cumini* (jamblang/duwet), telah dilaporkan mengandung senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, asam galat, ellagik, dan triterpenoid yang menunjukkan aktivitas sitotoksik terhadap berbagai sel kanker [1,3]. Studi terbaru juga menegaskan bahwa ekstrak buah dan biji jamblang memiliki efek antiproliferatif serta aktivitas antioksidan yang relevan untuk terapi kanker darah. Penelitian terdahulu secara *in vitro* mengonfirmasi bahwa ekstrak etanol dari buah dan biji jamblang memiliki aktivitas sitotoksik yang kuat terhadap lini sel leukemia akut mieloid (AML) [1,2]. Secara fitokimia, tanaman ini diketahui kaya akan metabolit sekunder seperti flavonoid, asam galat, asam ellagik, dan triterpenoid yang berkorelasi dengan aktivitas antibebas radikal dan induksi apoptosis pada sel kanker [3,4]. Namun, sebagian besar studi tersebut masih terbatas pada pengujian ekstrak kasar tanpa spesifikasi interaksi molekuler pada target protein tertentu.

Meskipun potensi antileukemia dari *Syzygium cumini* telah banyak dilaporkan, pemetaan interaksi molekuler antara senyawa spesifik di dalamnya terhadap reseptor PERK masih sangat terbatas. *Novelty* dari penelitian ini terletak pada penggunaan pendekatan simulasi *in silico* untuk menapis 28 senyawa aktif dari tanaman jamblang dan membandingkan afinitasnya dengan inhibitor komersial potensial, GSK2606414. Pendekatan ini memungkinkan identifikasi ligan spesifik yang memiliki kekuatan ikatan (*binding affinity*) tertinggi dan profil farmakokinetika yang optimal sebagai kandidat inhibitor PERK.

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan penapisan virtual (*virtual screening*) terhadap 28 senyawa aktif dari tanaman Jamblang sebagai kandidat inhibitor PERK melalui pendekatan *in silico*. Kebaruan dari penelitian ini terletak pada identifikasi konformasi ikatan dan afinitas termodinamika dari profil fitokimia lengkap *S. cumini* yang dikombinasikan dengan analisis kelayakan farmakokinetika (*ADMET*) secara mendalam. Melalui integrasi metode *molecular docking* tervalidasi dan aturan *Lipinski's Rule of Five*, studi ini diharapkan dapat memberikan landasan teoritis yang kuat bagi pengembangan sediaan fitofarmaka baru yang lebih efektif dan aman untuk terapi leukemia di masa depan.

## 2. MATERIALS AND METHODS

### 2.1. Bahan

Penelitian ini menggunakan bahan penelitian berupa makromolekul PERK (Kode PDB 4G31), ligan natif/ligan alami *GSK2606414* dan 28 ligan uji komponen senyawa kimia yang berasal dari tanaman buah jamblang (*S. cumini*).

### 2.2. Alat

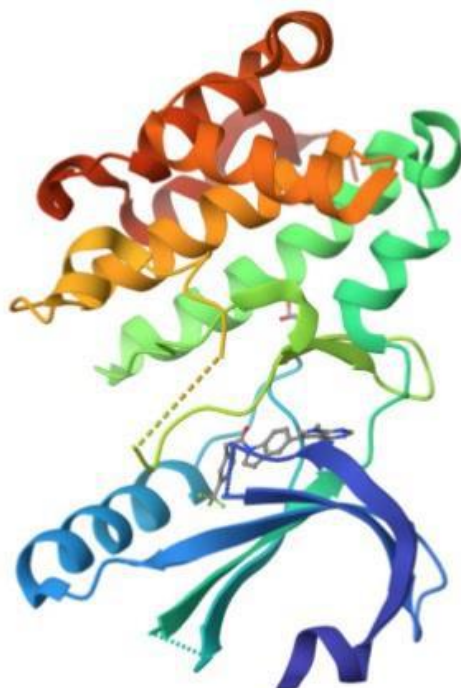
Perangkat lunak: *AutoDock Tools* (<http://autodock.scripps.edu/>), *PyMOL 2.0* diproduksi oleh *Schrödinger* (<https://pymol.org>), *MarvinSketch* diproduksi oleh *ChemAxon* (<https://chemaxon.com/products/marvin>), *Biovia Discovery Studio* (<https://www.3ds.com/products-services/biovia/>), *Protein Data Bank* (<https://www.rcsb.org/>), *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan *PkCSM* (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>).

Perangkat keras: laptop yang bermerk ACER dengan spesifikasi RAM (*Random Access Memory*) sebesar 3,00 GB (*Gigabyte*), *Processor Intel (R) Celeron (R) CPU 1000M @ 1.80 GHz 1,80 GHz* dan dengan tipe *Operating System Windows 07 (64 bit)*.

### 2.3. Prosedur

#### 2.3.1. Penyiapan Makromolekul PERK

Makromolekul reseptor PERK yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode 4G31 dalam format (\*.pdb) sebagaimana ditunjukkan pada Gambar 1. Struktur ini dipilih karena telah tervalidasi sebagai representasi kristalografi dari domain katalitik PERK yang relevan untuk studi interaksi ligan[5,6,7].



**Gambar 1.** Struktur 3D Makromolekul PERK Kode PDB 4G31 [8]

#### a. Pengunduhan Makromolekul

Suatu makromolekul PERK tersebut dapat diunduh melalui situs web *Protein Data Bank* (PDB) melalui situs web <https://www.rcsb.org/> ID 4G31 dengan menggunakan format (\*.pdb).

#### b. Pemisahan Makromolekul dan Ligan

Suatu kompleks makromolekul PERK yang telah dipisahkan dari pelarut (H<sub>2</sub>O) dan ligan, yang dimana peneliti menggunakan *PyMOL* sebagai solusi untuk memisahkan kompleks PERK dari suatu molekul yang tidak diperlukan

dan ligan, kemudian kompleks tersebut disimpan dengan menggunakan format (\*.pdb) dan hasilnya akan digunakan sebagai simulasi proses *docking molecular*.

### c. Optimasi Reseptor

Suatu langkah dalam pengoptimasian reseptor akan dilakukan dengan menggunakan *Autodock Tools* dengan melakukan penambahan hidrogen dan *charge* dengan menggunakan parameter *compute gasteiger*, yang kemudian akan disimpan menggunakan format (\*.pdbqt).

### 2.3.2 Penyiapan Ligan Natif dan Ligan Uji

Dalam penelitian ini, ligan natif yang digunakan sebagai kontrol positif adalah GSK2606414, yaitu inhibitor spesifik PERK yang telah banyak dilaporkan dalam literatur [9] sebagai senyawa pembanding. Selain itu, sebanyak 28 ligan uji yang berasal dari komponen kimia tanaman jamblang (*S. cumini*) dipilih berdasarkan data fitokimia dari PubChem dan literatur terkait.

#### a. Pengunduhan Ligan

Pada pengunduhan ligan natif/alami PERK yang akan digunakan sebagai pembanding terhadap ligan uji komponen senyawa kimia tanaman jamblang (*S. cumini*) dapat diunduh melalui *Pubchem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dengan menggunakan format (\*.sdf), yang dimana akan segera dikonversikan pada bagian *Software MarvinSketch* (<https://chemaxon.com/products/marvin>) dengan menggunakan format (\*.pdb) dan dapat juga menggunakan *software BIOVIA* (<https://www.3ds.com/products-services/biovia/>) yang diubah menggunakan format (\*.pdb).

#### b. Optimasi Ligan

Pada pengoptimasian ligan dengan menggunakan *Autodock Tools* tersebut, peneliti diharuskan mengatur *Torsion Tree* pada ligan dengan memilih bagian *choose root* dengan ditunjukkan pemiliha rute ligan, *detect root* yang ditunjukkan dengan mendeteksi bagian primer ligan, *show root expansion* yang ditunjukkan dengan memberikan jumlah rute dan torsi pada ligan serta kemudian akan disimpan dengan menggunakan format (\*.pdb).

### 2.2.3 Analisis *Lipinski's Rule of Five* (RO5 Lipinski)

*Lipinski's Rule of Five* (RO5 Lipinski) adalah suatu aturan untuk mendesain obat yang berkaitan dengan bioavailabilitas obat tersebut. Hal ini sesuai dengan syarat aturan lipinski, yang dimana jumlah berat molekul kurang dari 500 Da, adanya suatu akseptor ikatan hidrogen yang kurang dari 10, adanya lipofilisitas dengan kadar Log P kurang dari 5 dan adanya donor ikatan hidrogen yang kurang dari 5 serta adanya refraktivitas molar yang berkisar antara 40–130 tersebut. Maka, suatu analisis tersebut dapat diketahui dengan situs SCFBIO (*supercomputing facility for bioinformatics & computational biology*) dengan mengupload dalam format (\*.pdb) pada situs (<http://scfbioiitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp#anchortag>) [7].

### 2.3.4 Molecular Docking dengan Autodock Tools

Suatu ligan dan reseptor yang telah dioptimasi akan digunakan dengan menggunakan format (\*.pdbqt). Simulasi docking terlebih dahulu diharuskan menentukan sisi aktif ligan menggunakan *software PyMOL*, file ligan yang menggunakan format (\*.pdb) akan di *upload* dan diketik pada kolom *command line PyMOL* yang disebut '*centerofmass*' tersebut. Kemudian, hasil yang muncul berupa nilai  $x = -48.742$ ,  $y = 11.728$  dan  $z = 3.035$  diinput ke dalam *grid box Autodock*, yang dimana hasil akhir *grid box* yang berdimensi 40 x 40 x 40 dengan memiliki rentang 0,375 Å yang akan disimpan dengan menggunakan format (\*.gpf) dan jalankan proses *grid box* dengan menggunakan *software biner autogrid.exe*. Lalu, pilih reseptor dan ligan pada tahap penambatan molekuler (*docking*) dengan mengatur parameter *genetic algorithm* dan mengatur parameter *docking 4.2* serta simpan dokumen *docking* dengan menggunakan parameter *Lamarckian GA 4.2* dengan bentuk format (\*.dpf), kemudian jalankan proses *docking* tersebut dengan menggunakan *software biner autodock.exe*.

### 2.3.5 Analisis Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi dan Toksisitas (ADMET)

Analisis pada studi farmakokinetika dan toksisitas diperlukan dalam menguatkan hasil pemberian obat yang akan dibakukan sebagai obat tepat guna, yang dimana akan memprediksi profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas dilakukan dengan program atau perangkat lunak PkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>), yang dimana

suatu pengelolaan data senyawa ligan uji dalam bentuk suatu tipe *cannonical*/SMILES dimasukkan pada kotak *entry* yang telah disediakan. Lalu, suatu hasil analisis akan muncul sebagai banding hasil profil farmakokinetika dan toksisitas ligan uji senyawa tersebut [8].

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 3.1. Analisa Lipinski's Rule of Five

Analisis *Lipinski's Rule of Five* (Ro5 Lipinski) dilakukan untuk menilai kelayakan senyawa uji sebagai kandidat obat berdasarkan sifat fisikokimia yang memengaruhi bioavailabilitas oral. Hasil analisis Ro5 Lipinski disajikan pada Tabel 1.

**Table 1.** Hasil Analisis Ro5 Lipinski

Senyawa	Berat	H-	H- Akseptor	Log P	MR	Kesesuaian
	Molekul	Donor				
	<500	<5	<10	<5	40 – 130	
<i>Lutein</i>	568*	2	2	10.4033*	184.1019*	Tidak
<i>Zeaxanthin</i>	568*	2	2	10.5474*	184.1719*	Tidak
<i>β-Cryptoxanthin</i>	552*	1	1	11.5766*	182.7821*	Tidak
<i>β-Carotene</i>	536*	0	0	12.6058*	181.3922*	Tidak
<i>Likopen</i>	536*	0	0	12.4951*	183.9523*	Tidak
<i>Gallic Acid</i>	169	3	5	-0.8331	35.7668	Ya
<i>Catechin</i>	290	5	6	1.5461	72.6229	Ya
<i>Chlorogenic Acid</i>	353	5	9	-1.9806	79.8899	Ya
<i>Ferulic Acid</i>	193	1	4	0.1639	48.6997	Ya
<i>Ellagic Acid</i>	302	4	8	1.2412	68.4541	Ya
<i>Delphinidin-3,5-O-Diglucoside</i>	628*	12*	17*	-2.6733*	139.7826*	Tidak
<i>Cyanidin-3,5-O-Diglucoside</i>	612*	11*	16*	-2.3789	138.1177*	Tidak
<i>Delphinidin-3-O-Glucoside</i>	466	9*	12*	-1.6251	104.1031	Tidak
<i>Petunidin-3,5-O-Diglucoside</i>	642*	11*	17*	-2.3703	144.6698*	Tidak
<i>Cyanidin-3-O-Glucoside</i>	450	8*	11*	-0.7650	102.8483	Tidak
<i>Peonidin-3,5-O-Diglucoside</i>	626*	10*	16*	-2.0759	143.000*	Tidak
<i>Malvidin-3,5-O-Diglucoside</i>	656*	10*	17*	-2.0673	149.5570*	Tidak
<i>Petunidin-3-O-Glucoside</i>	480	8*	12*	-0.7564	109.4003	Tidak
<i>Malvidin-3-O-Glucoside</i>	494	7*	12*	-0.4534	1142875	Tidak
<i>Myricetin-3-O-Glucuronide</i>	493	8*	14*	-2.2674	105.8598	Tidak
<i>Myricetin-3-O-Galactoside</i>	480	9*	13*	-1.0250	107.9386	Tidak
<i>Myricetin-3-O-Glucoside</i>	480	9*	13*	-1.0250	107.9386	Tidak
<i>Myricetin-3-O-Rhamnoside</i>	464	8*	12*	0.2172	107.0338	Tidak
<i>Myricetin-3-O-Pentoside</i>	450	8*	12*	-0.3858	101.9318	Tidak
<i>Laricitrin-3-O-Galactoside</i>	494	8*	13*	-0.7220	112.8258	Tidak
<i>Laricitrin-3-O-Glucoside</i>	494	8*	13*	-0.7220	112.8258	Tidak
<i>Syringetin-3-O-Galactoside</i>	508*	7*	13*	-0.4190	117.7130	Tidak
<i>Syringetin-3-O-Glucoside</i>	508*	7*	13*	-0.4190	117.7130	Tidak
<i>Ligan Natif (GSK2606414)</i>	451	2	5	3.8019	118.3203	Ya

**Keterangan :**

- Tanda (\*) diberikan jika nilai tidak memenuhi syarat
- Tanda bercetak tebal diartikan memenuhi syarat

Berdasarkan tabel 1 yang dapat dilihat bahwa terdapat 17 dari 29 ligan uji senyawa yang dapat memenuhi syarat R<sub>o5</sub> Lipinski pada berat molekul, yang dimana suatu sifat fisikokimia yang sesuai dengan kriteria aturan ini menyatakan bahwa suatu senyawa memiliki sifat permeabilitas tinggi dan akan mudah diabsorpsi secara baik [10]. Suatu senyawa yang tidak memenuhi aturan dan syarat berat molekul (BM) kurang dari 500 akan sulit untuk mengalami sistem difusi obat dalam menembus membran biologis [11]. Dengan demikian, suatu syarat dalam berat molekul dapat berpengaruh pada kemampuan senyawa untuk berdifusi secara pasif melalui membran sel tersebut.

### 3.2 Molecular Docking

Proses *molecular docking* dilakukan untuk mengevaluasi interaksi antara reseptor PERK dengan ligan uji dari tanaman jambang (*S. Cumini*) serta ligan natif GSK2606414 sebagai kontrol positif. Docking bertujuan untuk memprediksi afinitas ikatan, orientasi ligan pada sisi aktif reseptor, serta stabilitas kompleks ligan–reseptor. Hasil analisis *molecular docking* disajikan pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Molecular Docking

No	Senyawa	$\Delta G_{bind}$ (kkal/mol)	Konstanta Inhibisi ( $\mu\text{M}$ )
1.	Ligan Natif (GSK2606414)	-12.11	$1.34 \times 10^{-3}$
2.	Likopen	-12.34	$9.0801 \times 10^{-4}$
3.	Ellagic Acid	-8.91	$2.9518 \times 10^{-1}$
4.	Myricetin-3-O-Rhamnoside	-8.02	1.33
5.	Catechin	-7.92	1.57
6.	Chlorogenic Acid	-7.27	4.7
7.	Myricetin-3-O-Galactoside	-6.04	37.38
8.	Ferulic Acid	-5.73	63.0
9.	Malvidin-3-O-Glucoside	-5.61	77.06
10.	Delphinidin-3-O-Glucoside	-5.53	87.92
11.	Cyanidin-3-O-Glucoside	-5.51	91.83
12.	Laricitrin-3-O-Glucoside	-5.34	122.11
13.	Petunidin-3-O-Glucoside	-5.29	131.66
14.	Myricetin-3-O-Pentoside	-5.6	77.98
15.	Syringetin-3-O-Galactoside	-5.05	200.15
16.	Syringetin-3-O-Glucoside	-4.75	328.42
17.	Laricitrin-3-O-Galactoside	-4.44	557.71
18.	Gallic Acid	-4.39	607.33
19.	Myricetin-3-O-Glucoside	-3.84	$1.53 \times 10^3$
20.	Myricetin-3-O-Glucuronide	-3.75	$1.77 \times 10^3$
21.	Delphinidin-3,5-O-Diglucoside	-1.38	$9.78 \times 10^4$
22.	Petunidin-3,5-O-Diglucoside	-1.05	$1.7032 \times 10^5$
23.	Peonidin-3,5-O-Diglucoside	-0.09	$8.626 \times 10^5$
24.	Malvidin-3,5-O-Diglucoside	0.28	-
25.	Cyanidin-3,5-O-Diglucoside	0.8	-
26.	$\beta$ -Cryptoxanthin	$1.21 \times 10^6$	-
27.	Lutein	$1.58 \times 10^6$	-
28.	Zeaxanthin	$1.77 \times 10^6$	-
29.	$\beta$ -Carotene	$8.86 \times 10^5$	-

Berdasarkan tabel 2 dengan menunjukkan hasil penambatan molekuler terdapat 6 dari 29 ligan uji yang tidak memenuhi syarat nilai *binding affinity* karena menghasilkan nilai positif dan tidak dapat dilakukan penambatan dikarenakan kelebihan

muatan torsi, yang dimana jumlah torsi maksimal yang disyaratkan *Autodocktools* berjumlah 32. Terdapat senyawa ligan uji terbaik likopen dengan nilai *binding affinity* -12,34 kkal/mol, senyawa ini memiliki afinitas ikatan yang paling rendah dan mendekati ligan natif/alami sekaligus kontrol positif *GSK2606414* dengan memberikan suatu interaksi yang terjadi antara ligan dengan reseptor akan cenderung lebih stabil apabila nilai afinitas ikatannya rendah [12]. Ligan uji senyawa *likopen* merupakan senyawa yang bersifat umum karena telah menjadi *biomarker* pada tanaman lainnya. Terdapat dapat ligan uji senyawa lainnya yang hampir mendekati nilai *binding affinity* ligan natif/alami dan mungkin dapat menjadi senyawa biomarker tanaman jamblang, yaitu *Myricetin-3-O-Rhamnoside* dengan nilai *binding affinity* (-8,02 kkal/mol) dan telah sesuai dengan ikatan kuat syarat penambatan molekuler tersebut. Berdasarkan perbandingan pada Nilai *binding affinity* tiap senyawa menunjukkan bahwa senyawa kandungan jamblang lebih berpotensi sebagai antikanker darah secara umum karena memiliki nilai ikatan paling negatif [13].

Selain itu, terdapat parameter konstanta inhibisi, yang dimana nilai konstanta inhibisi yang rendah dapat menunjukkan hasil yang baik dengan menunjukkan bahwa konsentrasi ligan yang dibutuhkan semakin kecil untuk menghambat kerja protein, sehingga mudah berikatan dengan reseptor tersebut [14]. Nilai konstanta inhibisi pada ligan natif/alami yang selaku sebagai kontrol positif *GSK2606414* yang bernilai  $1.34 \times 10^{-3} \mu\text{M}$  yang lebih tinggi terhadap hasil nilai konstanta inhibisi dari *redocking* tersebut yang senilai  $5.0944 \times 10^{-4} \mu\text{M}$ .

### 3.3 Analisis Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eksresi, Toksisitas (ADMET)

Selain evaluasi afinitas ikatan melalui molecular docking, penilaian farmakokinetika dan toksisitas merupakan tahap penting untuk menentukan kelayakan suatu senyawa sebagai kandidat obat. Analisis ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity) dilakukan untuk memprediksi bagaimana senyawa berperilaku di dalam tubuh, mencakup kemampuan absorpsi melalui saluran pencernaan, distribusi ke jaringan target, metabolisme oleh enzim hati, ekskresi, serta potensi toksisitas. Hasil analisis prediksi ADMET disajikan pada tabel 3.

**Tabel 3.** Hasil ADME (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eksresi)

Senyawa	Absorption	Distribution		Excretion	Metabolism (CYP 450)						
	HIA (%)	PPB (%)	BBB	Total Clearance	2E1 substrate	3A4 substrate	1A2 Inhibitor	2C19 Inhibitor	2C9 Inhibitor	2E1 inhibitor	3A4 Inhibitor
<i>Ligan Natif (GSK2606414)</i>	95.677	97.7	-0.648	0.105	Tidak	Iya	Iya	Iya	Iya	Tidak	Iya
<i>Likopen</i>	90.326	-	1.115	1.912	Tidak	Iya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Ellagic Acid</i>	80.032	70.0	-1.054	0.539	Tidak	Iya	Iya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Myricetin-3-O-Rhamnoside</i>	48.545	89.62	-1.741	0.459	Tidak	Iya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Catechin</i>	71.562	70.0	-0.905	0.215	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Chlorogenic Acid</i>	31.03	59.04	-1.382	0.319	Tidak	Iya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Myricetin-3-O-Galactoside</i>	38.917	76	-1.846	0.501	Tidak	Iya	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak

Berdasarkan tabel 3 yang menunjukkan bahwa terdapat 6 senyawa ligan uji yang termasuk juga ligan natif/alami, yakni *GSK2606414*, *ellagic acid*, *myricetin-3-O-rhamnoside*, *catechin*, *chlorogenic acid*, *myricetin-3-O-galactoside* yang memiliki nilai konsentrasi <-1, yang dimana tidak dapat terdistribusi dengan baik ke dalam jaringan otak. Terdapat 1 senyawa ligan uji yang memiliki rentang >0,3 yang dianggap dapat terdistribusi melewati darah menuju ke otak, yang dimana dapat beresiko besar mengakibatkan efek samping dan harus dipantau kadar BBB selama menjalani perawatan,

yakni senyawa ligan uji likopen [8]. Namun, meskipun likopen menunjukkan hasil simulasi yang memiliki afinitas terkuat ( $\Delta G_{bind}$  sebesar  $-12.34$  kkal/mol), senyawa ini melanggar beberapa parameter *Lipinski's Rule of Five*, khususnya pada berat molekul ( $>500$  Da) dan nilai lipofilitas (Log P) yang sangat tinggi. Secara teoritis, pelanggaran ini mengindikasikan rendahnya bioavailabilitas oral dan kesulitan dalam menembus membran biologis melalui difusi pasif.

Namun, potensi likopen sebagai kandidat inhibitor PERK tetap signifikan karena nilai energi ikatannya yang lebih rendah (lebih stabil) dibandingkan ligan natif GSK2606414. Untuk mengatasi kendala fisikokimia tersebut, pengembangan likopen sebagai obat leukemia dapat difokuskan pada pemanfaatan sistem penghantaran obat modern (novel drug delivery systems), seperti nanoemulsi, liposom, atau nanopartikel lipid, yang telah terbukti mampu meningkatkan kelarutan dan absorpsi senyawa sangat lipofilik di dalam tubuh. Selain itu, profil likopen yang mampu menembus sawar darah otak (BBB) dengan nilai prediksi  $>0.3$  menunjukkan peluang strategis untuk menargetkan sel leukemia yang mungkin telah bermetastasis ke sistem saraf pusat, meskipun hal ini memerlukan pemantauan ketat terhadap potensi toksisitas neurologis.

Integrasi hasil docking dengan analisis ADMET menunjukkan bahwa beberapa senyawa (catechin, chlorogenic acid, ellagic acid) memiliki profil farmakokinetik lebih aman meskipun afinitas ikatan lebih rendah. Hal ini menegaskan bahwa pemilihan kandidat obat tidak hanya bergantung pada nilai  $\Delta G_{bind}$  tetapi juga pada keseimbangan antara potensi ikatan dan keamanan farmakokinetik.

Temuan ini sejalan dengan literatur terbaru yang menyoroti aktivitas antikanker dari kandungan senyawa pada jamblang melalui mekanisme antiproliferatif dan antioksidan. Namun, karena penelitian ini berbasis *in silico*, validasi lebih lanjut melalui uji *in vitro* dan *in vivo* diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanan kandidat senyawa terhadap leukemia.

#### 4. KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa senyawa likopen memiliki afinitas ikatan paling kuat terhadap reseptor PERK ( $\Delta G_{bind}$   $-12.34$  kkal/mol), bahkan lebih rendah dibanding ligan kontrol positif GSK2606414 ( $\Delta G_{bind}$   $-12.11$  kkal/mol). Selain itu, senyawa myricetin-3-O-Rhamnoside berpotensi sebagai biomarker spesifik jamblang dengan nilai  $\Delta G_{bind}$   $-8.02$  kkal/mol. Analisis ADMET mengidentifikasi enam senyawa dengan profil farmakokinetik dan toksisitas yang lebih baik, termasuk Ellagic Acid, Catechin, dan Chlorogenic Acid, sehingga layak dipertimbangkan sebagai kandidat obat.

Temuan ini menegaskan bahwa *Syzygium cumini* memiliki potensi sebagai sumber metabolit sekunder untuk pengembangan terapi leukemia melalui penghambatan jalur PERK. Namun, karena penelitian ini berbasis *in silico*, diperlukan validasi lebih lanjut melalui uji *in vitro* dan *in vivo* untuk memastikan efektivitas serta keamanan senyawa kandidat. Optimalisasi struktur atau formulasi juga perlu dipertimbangkan bagi senyawa yang melanggar aturan Lipinski tetapi menunjukkan afinitas ikatan tinggi.

**KONTRIBUSI PENULIS:** AT melaksanakan riset simulasi secara *in silico*, RA menyiapkan dan menganalisis hasil simulasi docking, SS mendesain penelitian, menyusun dan menulis naskah artikel.

**UCAPAN TERIMA KASIH:** Laboratorium Farmasi UIN Syarif Hidayatullah Jakarta yang telah menyediakan fasilitas penelitian ini.

**KONFLIK KEPENTINGAN:** Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan

#### REFERENSI

- Putriana, A., Pondini, D.A., Pitaloka, L., Hidayah, H. Jamblang (*Syzygium cumini* (L.)): A Review of It's Fruit and Medicinal Uses. *INNOVATIVE: Journal of Social Science Research*, **2023**, 3(2), 7536–7543.

2. Khateb, A., Ronai, Z.A. Unfolded Protein Response in Leukemia: From Basic Understanding to Therapeutic Opportunities. In *Trends in Cancer*. *Trends in Cancer*, **2020**, 6(11), 960–973.
3. Suhail, S.M., Anand, A., Biswas, A.S., Manjula, S.N., Mruthunjaya, K. Anti-cancer potential of *Syzygium cumini* and *Syzygium jambolanum* extracts against MCF-7 cell line: An *in vitro* evaluation. *Phytomedicine Plus*, **2025**, 5(2), 100753. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2025.100753>
4. Aboul-Enein, A.H., El-Ela, F.A., Shalaby, E., El-Shemy, H. Potent anticancer and antioxidant activities of active ingredients separated from *Solanum nigrum* and *Cassia italica* extracts. **2014**, 24(1), 145–152.
5. Meng, X.Y., Zhang, H.X., Mezei, M., Cui, M. Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer – Aided Drug Design*, **2011**, 7(2), 146–157.
6. Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Ginduyte, A., H, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B.A., Thiessen, P.A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., Bolton, E.E. PubChem in 2021: New data content and improved web interfaces. *Nucleic Acids Research*, **2021**, 49(1), 1388–1395.
7. Lipinski, C.A. Lead-and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, **2004**, 1(4), 337–341. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
8. Pires, D.E.V, Blundell, T.L., Ascher, D.B. (2015). pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2015**, 58(9), 4066–4072.
9. Axten, J.M., Medina, J.R., Feng, Y., Shu, A., Romeril, S.P., Grant, S.W., Li, W.H.H., Heerding, D.A., Minthorn, E., Mencken, T., Atkins, C., Liu, Q., Rabindran, S., Kumar, R., Hong, X., Goetz, A., Stanley, T., Taylor, J.D., Sigethy, S.D. Gampe, R.T. Discovery of 7-Methyl-5-(1-([3-(trifluoromethyl)phenyl]acetyl)2,3-dihydro-1H-indol5yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amine (GSK2606414), a Potent and Selective First-in-Class Inhibitor of Protein Kinase R (PKR)-like Endoplasmic Reticulum Kinase (PERK). *Journal of Medicinal Chemistry*, **2012**, 55(16), 7193–7207. <https://doi.org/10.1021/jm300713s>.
10. Tilaqza, A., Herbani, M., Aqilah, Z. Studi Docking Molekuler Penghambatan Reseptor Neprilysin Bunga Lawang (*Illicium verum*) sebagai Anti Hipertensi dan Prediksi Profil Farmakokinetikanya. *E-Jurnal Ilmiah BIOSAIN TROPIS (BIOSCIENCE-TROPIC)*, **2023**, 9(1), 52–62. <https://doi.org/10.33474/e-jbst.v9i1.529>.
11. Marillia, V., Rusdi, B. Fakih, T.M. Uji Aktivitas Senyawa Apigenin dan Turunannya terhadap Reseptor Beta-1 Adrenergik sebagai Antihipertensi secara In Silico. *Prosiding Farmasi*, **2021**, 7(2), 406–415.
12. Hanif, A.U., Lukis, P.A., Fadlan, A. Pengaruh Minimisasi Energi MMFF94 dengan MarvinSketch dan Open Babel PyRx pada Penambatan Molekular Turunan Oksindola Tersubstitusi. *Alchemy*, **2020**, 8(2), 33–40. <https://doi.org/10.18860/al.v8i2.10481>
13. Fitriyani, Fakih, T.M., Tjahjono, D.H. In silico studies of green tea catechins against her-2 receptor in breast cancer. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, **2020**, 14(5), 194–199. <https://doi.org/10.5530/ctbp.2020.4s.23>
14. Aini, N.S., Kharisma, V.D., Widyananda, M.H., Affan, A., Murtadlo, A., Taufiq, R., Dayu, D., Turista, R., Tamam, M.B., Jakhmola, V., Yuniarti, E., Aziz, S.A. In Silico Screening of Bioactive Compounds from *Garcinia mangostana* L. Against SARS-CoV-2 via Tetra Inhibitors. *Pharmacognosy Journal*, **2022**, 14(5), 575–579.