

Eksplorasi Potensi Bioaktif dan Target Protein Isoflavanon Terprenilasi dari *Erythrina poeppigiana* dengan Pendekatan In Silico

Anderson Arnold Aloanis^{*a}, Vlagia Indira Paat ^a

^a Jurusan Kimia, Universitas Negeri Manado, Minahasa, 95618, Indonesia

INFO ARTIKEL

Diterima 30 September 2023

Disetujui 31 Oktober 2023

Key words:

Erythrina poeppigiana,
prenylated isoflavanones,
SwissADME,
SwissTargetPrediction,
protein targets

Kata Kunci:

Erythrina poeppigiana,
isoflavanon terprenilasi,
SwissADME,
SwissTargetPrediction,
Target protein

*e-mail:

andersonaloanis@unima.ac.id

ABSTRACT

Erythrina poeppigiana is a promising source of prenylated isoflavanones with diverse biological activities. This study aimed to evaluate the pharmacokinetic profiles and predict potential protein targets of Platyisoflavanone A, Erypogein D, and Sophoraisoflavanone A using SwissADME and SwissTargetPrediction. SwissADME analysis revealed that all compounds satisfied drug-likeness criteria, exhibited high gastrointestinal absorption, complied with Lipinski's rule of five, and showed a bioavailability score of 0.55. Protein target prediction identified Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1 (PTPN1) and Tyrosinase (TYR) as the major targets with the highest probability values for all compounds. Several additional targets associated with inflammation and cell proliferation, including ALOX5, ALOX12, ALOX15, PTGES, PTGS2, ESR1, FGFR1, KDR, and MET, were also predicted. These findings indicate that the three prenylated isoflavanones possess a multitarget pharmacological profile and may have potential as anti-inflammatory and antiproliferative agents. This study provides a preliminary scientific basis for further molecular docking studies and biological validation.

ABSTRAK

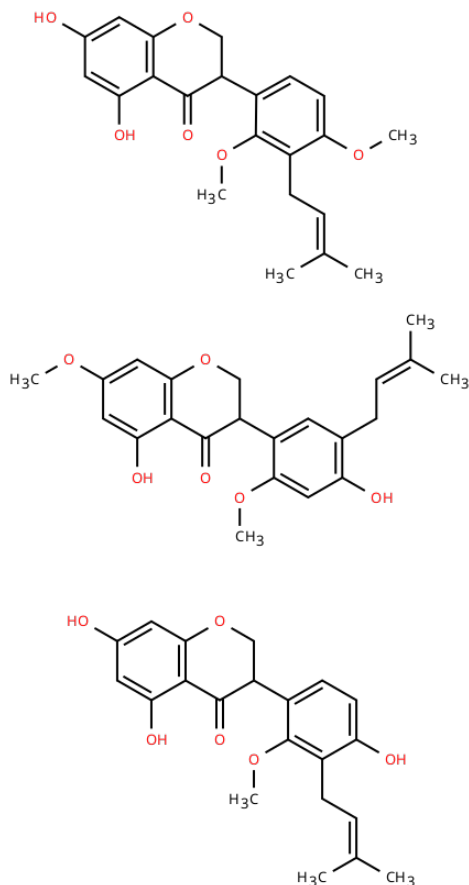
Erythrina poeppigiana merupakan sumber senyawa isoflavanon terprenilasi yang diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi profil farmakokinetika dan memprediksi target protein potensial dari Platyisoflavanone A, Erypogein D, dan Sophoraisoflavanone A menggunakan pendekatan komputasi berbasis SwissADME dan SwissTargetPrediction. Analisis SwissADME menunjukkan bahwa ketiga senyawa memenuhi kriteria *drug-likeness*, memiliki absorpsi gastrointestinal yang tinggi, tidak melanggar aturan Lipinski, dan menunjukkan skor bioavailabilitas sebesar 0,55. Prediksi target protein mengungkap bahwa Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1 (PTPN1) dan Tyrosinase (TYR) merupakan target utama yang memiliki probabilitas tertinggi pada ketiga senyawa. Selain itu, beberapa target penting yang terkait dengan inflamasi dan proliferasi sel, seperti ALOX5, ALOX12, ALOX15, PTGES, PTGS2, ESR1, FGFR1, KDR, dan MET juga teridentifikasi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ketiga isoflavanon terprenilasi memiliki karakteristik multitarget dan berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat senyawa antiinflamasi dan antiproliferatif. Temuan ini memberikan dasar ilmiah untuk studi lanjutan melalui molecular docking dan validasi biologis.

Pendahuluan

Indonesia merupakan salah satu negara dengan keanekaragaman hayati yang tinggi dan menjadi sumber penting berbagai senyawa metabolit sekunder yang berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat. Salah

satu genus yang banyak menarik perhatian adalah *Erythrina* (Fabaceae), yang diketahui menghasilkan berbagai senyawa alkaloid, flavonoid, pterokarpan, dan isoflavonoid dengan aktivitas biologis yang beragam. Penelitian fitokimia pada *Erythrina poeppigiana*

telah berhasil mengisolasi tiga senyawa isoflavanon terprenilasi, yaitu Platyisoflavanone A, Erypogein D, dan Sophoraisoflavanone A, yang menunjukkan aktivitas antimalaria yang menjanjikan terhadap *Plasmodium falciparum* (Gambar 1).[1]



Gambar 1. Struktur senyawa Platyisoflavanon A, Erypogein D, dan Sophoraisoflavanon A

Meskipun aktivitas biologis ketiga senyawa tersebut telah dilaporkan, mekanisme molekuler yang mendasari aktivitas farmakologinya masih belum dipahami secara komprehensif. Saat ini, pendekatan *network pharmacology* berkembang sebagai strategi yang efektif untuk mengungkap hubungan kompleks antara senyawa bioaktif, target protein, dan jalur biologis yang terlibat dalam suatu penyakit. Pendekatan ini sangat relevan untuk produk alam karena sebagian besar senyawa alami bekerja melalui mekanisme multitarget (*multi-target mechanism*).[2]

Selain identifikasi target protein, evaluasi sifat fisikokimia dan farmakokinetika merupakan tahap penting dalam penemuan obat modern. Analisis *drug-likeness* menggunakan SwissADME memungkinkan

prediksi absorpsi, distribusi, dan kelayakan suatu molekul sebagai kandidat obat oral sebelum dilakukan pengujian biologis lebih lanjut.[3]

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi karakteristik farmakokinetika, memprediksi target protein potensial, dan mengidentifikasi kemungkinan aktivitas biologis dari Platyisoflavanon A, Erypogein D, dan Sophoraisoflavanon A menggunakan pendekatan komputasi berbasis SwissADME dan SwissTargetPrediction. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan gambaran awal mengenai mekanisme molekuler ketiga senyawa tersebut sebagai dasar pengembangan kandidat obat berbasis bahan alam.[4]

Bahan dan Metode

Senyawa Uji

Senyawa yang digunakan dalam penelitian ini terdiri atas tiga isoflavanon terprenilasi yang sebelumnya telah diisolasi dari kulit batang *Erythrina poeppigiana*, yaitu platyisoflavanon A, erypogein D, dan sophoraisoflavanon A. Struktur kimia masing-masing senyawa diperoleh dari data fitokimia yang telah dilaporkan sebelumnya.

Preparasi Struktur Molekul

Struktur dua dimensi masing-masing senyawa digambar menggunakan ChemDraw Professional 20.0. Selanjutnya struktur dikonversi ke format SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) yang digunakan sebagai input pada platform SwissTargetPrediction dan SwissADME. Struktur yang telah diperoleh diverifikasi sebelum dilakukan analisis komputasi.

Analisis Drug-Likeness dan Sifat Farmakokinetika

Evaluasi parameter fisikokimia dan farmakokinetika dilakukan menggunakan platform SwissADME yang tersedia pada <http://www.swissadme.ch>. Struktur molekul dalam format SMILES digunakan sebagai input untuk memperoleh berbagai parameter yang berkaitan dengan kemiripan obat (*drug-likeness*).

Parameter yang dianalisis meliputi:

- Berat molekul (Molecular Weight)
- Logaritma koefisien partisi (LogP)
- *Topological Polar Surface Area* (TPSA)
- Jumlah donor ikatan hidrogen
- Jumlah akseptor ikatan hidrogen
- Jumlah ikatan rotasi
- *Gastrointestinal Absorption*
- *Blood Brain Barrier Permeability* (BBB)
- *Bioavailability Score*
- Kepatuhan terhadap Aturan Lipinski (Lipinski's Rule of Five)

Prediksi Target Protein Menggunakan SwissTargetPrediction

Prediksi target protein dilakukan menggunakan platform SwissTargetPrediction yang tersedia pada <http://www.swisstargetprediction.ch>. Struktur senyawa dalam format SMILES dimasukkan ke dalam sistem dan organisme target ditetapkan sebagai Homo sapiens. Prediksi target dilakukan berdasarkan kesamaan struktur dua dimensi dan tiga dimensi dengan ligan yang telah diketahui sebelumnya.

Target protein yang memiliki nilai probabilitas tertinggi dipilih untuk analisis lebih lanjut. Data yang diperoleh meliputi nama protein target, kelas protein, dan nilai probabilitas prediksi.

Analisis Kelas Target Protein

Target protein yang diperoleh dari SwissTargetPrediction dikelompokkan berdasarkan kelas biologisnya, seperti kinase, enzim, reseptor nuklir, G-protein coupled receptor (GPCR), protease, dan protein regulator lainnya. Distribusi kelas target divisualisasikan dalam bentuk diagram persentase untuk menggambarkan kecenderungan target biologis dari masing-masing senyawa.

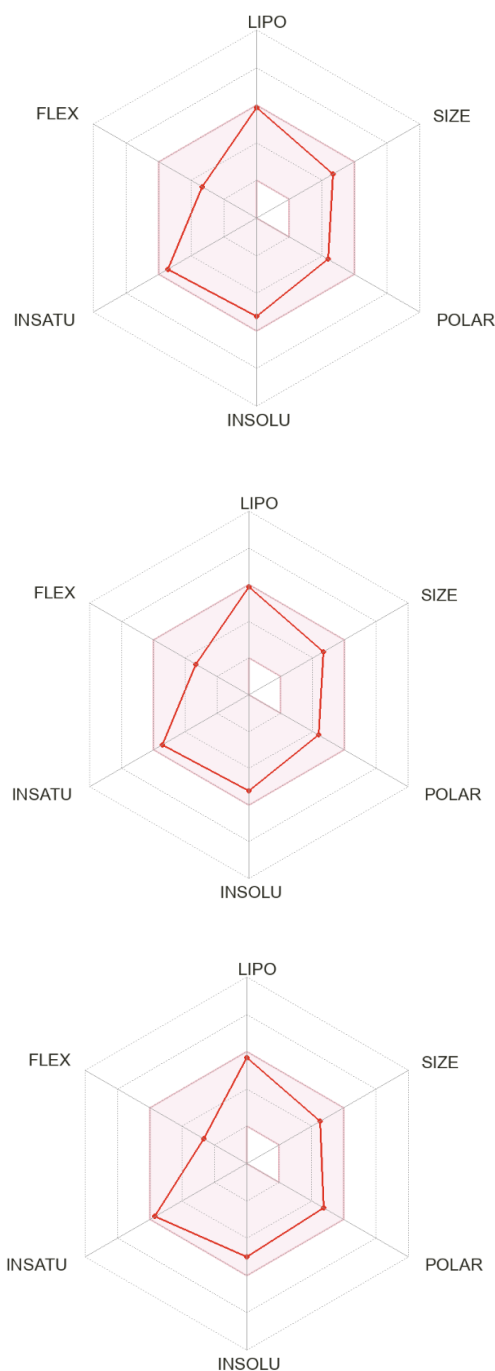
Analisis Jalur Biologis Potensial

Berdasarkan target protein yang memiliki probabilitas tertinggi, dilakukan interpretasi terhadap kemungkinan keterlibatan target tersebut pada berbagai jalur biologis yang relevan berdasarkan informasi yang tersedia pada database SwissTargetPrediction dan literatur pendukung. Analisis ini digunakan

untuk menjelaskan potensi aktivitas farmakologis senyawa isoflavanon terprenilasi dari *Erythrina poeppigiana*.

Hasil dan Pembahasan

Profil Drug-Likeness dan Farmakokinetika Senyawa



Gambar 2. Profil ADME senyawa Platyisoflavanon A, Erypogein D, dan Sophoraisoflavanon A

Hasil prediksi SwissADME menunjukkan bahwa ketiga senyawa isoflavanon terprenilasi

memiliki karakteristik farmakokinetika yang mendukung pengembangan sebagai kandidat obat oral (Gambar 2). Seluruh senyawa memiliki berat molekul di bawah 500 g/mol, tidak menunjukkan pelanggaran terhadap aturan Lipinski, serta memiliki absorpsi

gastrointestinal yang tinggi (Tabel 1). Selain itu, ketiga senyawa memiliki skor bioavailabilitas 0,55 yang menunjukkan potensi ketersediaan hayati yang baik.

Tabel 1. Profil SwissADME tiga senyawa isoflavanon terprenilasi dari *Erythrina poeppigiana*

Parameter	Platyisoflavanone A	Erypogein D	Sophoraisoflavanone A
BM (g/mol)	384.42	384.42	370.40
TPSA (Å ²)	85.22	85.22	96.22
Consensus LogP	3.71	3.71	3.36
GI Absorption	High	High	High
BBB Permeant	No	No	No
P-gp Substrate	No	No	No
Lipinski Violation	0	0	0
Veber Violation	0	0	0
Muegge Violation	0	0	0
Bioavailability Score	0.55	0.55	0.55
Synthetic Accessibility	4.09	4.07	3.98

Data menunjukkan bahwa Sophoraisoflavanone A memiliki nilai LogP yang sedikit lebih rendah dibandingkan dua senyawa lainnya, yang mengindikasikan tingkat lipofilisitas yang lebih rendah. Namun demikian, seluruh senyawa tetap berada dalam rentang optimal untuk kandidat obat oral.

Prediksi Target Protein

Analisis *SwissTargetPrediction* menghasilkan berbagai target protein potensial yang termasuk dalam kelompok fosfatase, oksidoreduktase, enzim, reseptor nuklir, kanal ion, dan kinase. Menariknya, ketiga senyawa menunjukkan target utama yang sama yaitu PTPN1 dan TYR dengan probabilitas prediksi yang sangat tinggi.

Tabel 2. Lima belas target protein utama yang diprediksi untuk setiap senyawa

Ranking	Platyisoflavanone A	Prob.	Erypogein D	Prob.	Sophoraisoflavanone A	Prob.
1	PTPN1	0.995	PTPN1	0.991	PTPN1	0.987
2	TYR	0.984	TYR	0.984	TYR	0.982
3	ALOX15	0.600	ALOX12	0.574	ALOX15	0.682
4	ALOX5	0.526	GABA-A receptor	0.570	ALOX12	0.564
5	PTGES	0.498	ALOX15	0.568	ALOX5	0.545
6	MAOB	0.488	CYP19A1	0.520	CYP19A1	0.511
7	GABA-A receptor	0.455	MAOB	0.505	MAOB	0.435
8	CYP19A1	0.419	ALOX5	0.486	PTGES	0.413
9	ALOX12	0.398	PTGES	0.477	GABA-A receptor	0.395
10	ESR1	0.372	ESR1	0.351	CACNA1H	0.392

11	TRPV1	0.339	TRPV1	0.337	ACHE	0.386
12	TOP2A	0.327	CACNA1H	0.312	ESR1	0.385
13	ESR2	0.300	TOP2A	0.306	CACNA1G	0.385
14	ACHE	0.270	CTSL	0.251	ABCG2	0.364
15	CTSL	0.267	PPARG	0.240	ESR2	0.358

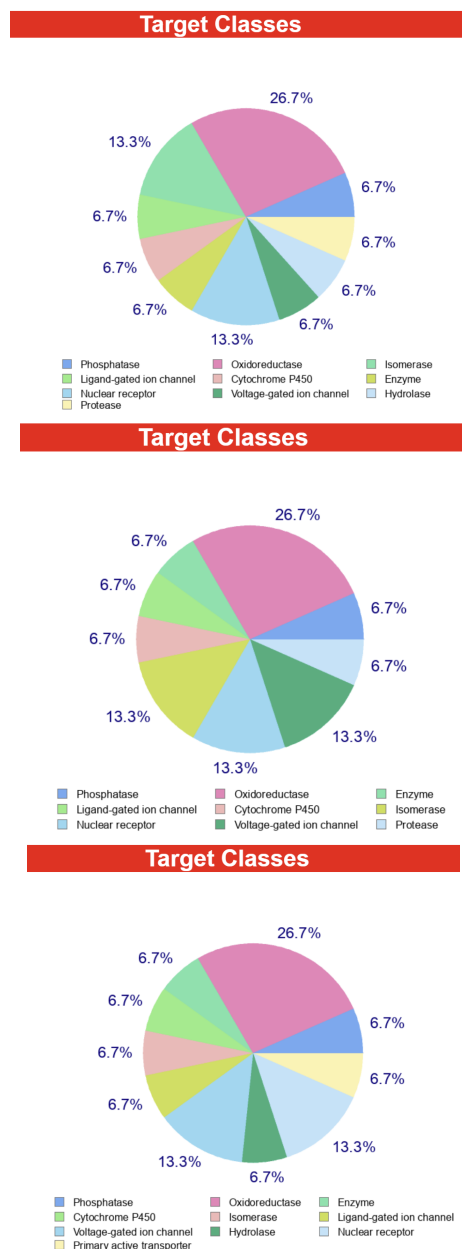
Distribusi Kelas Target Protein

Analisis distribusi kelas target menunjukkan bahwa target protein ketiga senyawa didominasi oleh kelompok oksidoreduktase, fosfatase, enzim, reseptor nuklir, kinase, dan kanal ion (Gambar 3). Dominasi kelompok oksidoreduktase terutama disebabkan oleh munculnya TYR, ALOX5, ALOX15, MAOB, PTGS2, dan IDO1 sebagai target potensial. Berdasarkan distribusi tersebut, ketiga senyawa berpotensi memodulasi berbagai jalur biologis yang berkaitan dengan inflamasi, metabolisme sel, regulasi hormon, dan proliferasi sel. Perbandingan target protein ketiga senyawa menunjukkan adanya sejumlah target yang identik. Kesamaan ini dapat dijelaskan oleh kemiripan struktur dasar isoflavanon terprenilasi yang dimiliki oleh ketiga senyawa.

Target bersama yang ditemukan antara lain PTPN1, TYR, ALOX5, ALOX12, ALOX15, CYP19A1, MAOB, PTGES, ESR1, ESR2, ACHE, TRPV1, TOP2A, PPARG, FGFR1, KDR, KIT, PTGS2, IDO1, dan HSP90AA1.

Keberadaan target inflamasi seperti ALOX5, ALOX12, ALOX15, PTGES, dan PTGS2 menunjukkan bahwa ketiga senyawa berpotensi memiliki aktivitas antiinflamasi melalui modulasi metabolisme asam arakidonat. Selain itu, teridentifikasinya target kinase seperti FGFR1, KDR, KIT, SRC, dan MET mengindikasikan potensi aktivitas antiproliferasi dan antikanker. Target tersebut diketahui terlibat dalam regulasi angiogenesis, pertumbuhan sel, dan metastasis. Di sisi lain, munculnya target neurologis seperti ACHE, GABA-A receptor, PDE4D, CACNA1H, dan CACNA1G menunjukkan kemungkinan aktivitas neurofarmakologis. Secara keseluruhan, hasil network pharmacology memperlihatkan bahwa Platyisoflavanone A, Erypogein D, dan Sophoraisoflavanone A memiliki karakter multitarget yang kuat, suatu karakteristik yang umum ditemukan pada

metabolit sekunder tanaman dan berpotensi mendukung aktivitas farmakologis yang luas.



Gambar 3. Distribusi target protein senyawa Platyisoflavanone A, Erypogein D, dan Sophoraisoflavanone A

Pembahasan

Hasil analisis SwissADME menunjukkan bahwa Platyisoflavanone A, Erypogein D, dan Sophoraisoflavanone A memiliki karakteristik fisikokimia yang sesuai dengan kriteria

kandidat obat oral. Ketiga senyawa memiliki berat molekul di bawah 500 g/mol, nilai TPSA kurang dari 140 Å², tidak menunjukkan pelanggaran terhadap aturan Lipinski, serta memiliki nilai bioavailability score sebesar 0,55. Selain itu, seluruh senyawa diprediksi memiliki absorpsi gastrointestinal yang tinggi.

Nilai lipofilisitas (LogP) yang berada pada rentang 3,36-3,71 mengindikasikan keseimbangan yang baik antara kelarutan dan permeabilitas membran. Karakteristik ini sering ditemukan pada flavonoid terprenilasi karena keberadaan gugus prenil mampu meningkatkan sifat hidrofobik molekul tanpa menyebabkan peningkatan lipofilisitas yang berlebihan. Dengan demikian, keberadaan gugus prenil pada ketiga senyawa kemungkinan berkontribusi terhadap kemampuan penetrasi membran dan interaksi dengan target protein biologis.

Meskipun seluruh senyawa menunjukkan absorpsi gastrointestinal yang tinggi, hasil prediksi menunjukkan bahwa ketiganya tidak mampu menembus blood-brain barrier (BBB). Temuan ini mengindikasikan bahwa aplikasi farmakologis ketiga senyawa kemungkinan lebih dominan pada jaringan perifer dibandingkan sistem saraf pusat.

Analisis SwissTargetPrediction menunjukkan bahwa target dengan probabilitas tertinggi pada ketiga senyawa adalah Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1 (PTPN1). Nilai probabilitas yang sangat tinggi pada Platyisoflavanone A (0,995), Erypogein D (0,991), dan Sophoraisoflavanone A (0,987) menunjukkan adanya kesesuaian struktural yang kuat terhadap ligan-ligan PTPN1 yang telah diketahui sebelumnya. PTPN1 merupakan enzim fosfatase yang berperan dalam regulasi berbagai jalur pensinyalan seluler. Dalam berbagai penelitian, protein ini diketahui terlibat dalam mekanisme metabolisme energi, resistensi insulin, proliferasi sel, serta regulasi inflamasi. Oleh karena itu, tingginya prediksi interaksi terhadap PTPN1 menunjukkan bahwa ketiga isoflavanon terprenilasi kemungkinan memiliki aktivitas biologis yang lebih luas dibandingkan aktivitas antimalaria yang telah dilaporkan sebelumnya. Kemunculan PTPN1 sebagai target utama pada seluruh senyawa juga

mengindikasikan bahwa kerangka dasar isoflavanon memiliki peran penting dalam pengenalan target biologis. Perbedaan substituen metoksi dan hidroksil pada masing-masing molekul tampaknya tidak mengubah afinitas dasar terhadap PTPN1 secara signifikan.[5]

Kelompok target yang paling konsisten muncul pada ketiga senyawa adalah ALOX5, ALOX12, ALOX15, PTGES, dan PTGS2. Target-target tersebut merupakan komponen penting dalam metabolisme asam arakidonat dan biosintesis mediator inflamasi. Lipoksigenase (ALOX) berperan dalam pembentukan leukotrien yang terlibat dalam respons inflamasi. Di sisi lain, PTGES dan PTGS2 berperan dalam produksi prostaglandin yang merupakan mediator utama proses inflamasi. Munculnya beberapa target inflamasi sekaligus menunjukkan bahwa ketiga senyawa berpotensi bekerja melalui mekanisme multi-target antiinflamasi.[6] Karakter multitarget seperti ini merupakan salah satu keunggulan produk alam dibandingkan senyawa sintetis yang biasanya hanya berinteraksi dengan satu target spesifik. Kemampuan untuk memodulasi beberapa protein inflamasi secara simultan berpotensi menghasilkan efek biologis yang lebih komprehensif. Selain itu, keberadaan target seperti MIF (Macrophage Migration Inhibitory Factor) dan IDO1 (Indoleamine 2,3-dioxygenase 1) semakin memperkuat indikasi bahwa senyawa-senyawa tersebut dapat memengaruhi regulasi sistem imun dan respons inflamasi.[7]

Analisis target protein juga menunjukkan bahwa ketiga senyawa berpotensi berinteraksi dengan berbagai protein yang berhubungan dengan perkembangan kanker. Protein-protein tersebut meliputi ESR1, ESR2, FGFR1, KDR, KIT, MET, SRC, TOP2A, dan HSP90AA1. ESR1 dan ESR2 merupakan reseptor estrogen yang diketahui berperan dalam berbagai kanker yang sensitif hormon. Sementara itu, FGFR1, KDR (VEGFR2), KIT, dan MET termasuk kelompok reseptor tirosin kinase yang terlibat dalam proliferasi sel, diferensiasi, migrasi, serta angiogenesis tumor. Kehadiran target-target tersebut menunjukkan bahwa isoflavanon terprenilasi dari *E. poeppigiana* berpotensi memengaruhi berbagai proses yang

mendukung pertumbuhan sel kanker [8]. Selain itu, ditemukannya TOP2A sebagai target potensial juga menarik untuk diperhatikan karena enzim ini merupakan target penting pada berbagai terapi kemoterapi. Interaksi terhadap TOP2A dapat berkontribusi terhadap gangguan replikasi DNA dan proliferasi sel. Menariknya, Platyisoflavanone A menunjukkan probabilitas yang relatif lebih tinggi terhadap beberapa target kinase dibandingkan dua senyawa lainnya. Temuan ini mengindikasikan bahwa variasi posisi gugus metoksi dan hidroksil dapat memengaruhi kecenderungan interaksi terhadap target yang berhubungan dengan proliferasi sel[9]

Selain target yang terkait inflamasi dan kanker, ketiga senyawa juga diprediksi berinteraksi dengan sejumlah target yang berkaitan dengan sistem saraf, termasuk GABA-A receptor, acetylcholinesterase (ACHE), PDE4D, TRPV1, CACNA1H, dan CACNA1G. Interaksi dengan reseptor GABA-A menunjukkan kemungkinan aktivitas modulasi neurotransmitter inhibitorik, sedangkan interaksi dengan ACHE menunjukkan potensi modulasi sistem kolinergik[10] Sementara itu, PDE4D diketahui terlibat dalam regulasi kadar cAMP yang berperan dalam berbagai proses neuroinflamasi dan fungsi kognitif. Namun demikian, interpretasi terhadap target neurologis perlu dilakukan secara hati-hati. Hasil SwissADME menunjukkan bahwa ketiga senyawa tidak diprediksi mampu melewati blood-brain barrier. Oleh karena itu, relevansi biologis target-target sistem saraf tersebut masih memerlukan verifikasi eksperimental lebih lanjut.

Meskipun memiliki kerangka dasar yang sama, ketiga senyawa menunjukkan variasi kecil pada profil targetnya. Platyisoflavanone A dan Erypogein D memiliki formula molekul yang sama ($C_{22}H_{24}O_6$), sedangkan Sophoraisoflavanone A memiliki satu gugus metoksi lebih sedikit sehingga formula molekulnya menjadi $C_{21}H_{22}O_6$ [11]. Perbedaan ini menyebabkan perubahan nilai TPSA, lipofilisitas, dan distribusi muatan elektronik pada molekul yang pada akhirnya memengaruhi kemungkinan interaksi terhadap target tertentu. Walaupun demikian, kesamaan

target utama yang ditemukan menunjukkan bahwa kerangka isoflavanon terprenilasi merupakan elemen struktural dominan yang menentukan profil bioaktivitas ketiga senyawa tersebut[12]. Keberadaan gugus prenili pada seluruh senyawa kemungkinan berkontribusi terhadap peningkatan interaksi hidrofobik dengan kantong aktif protein. Fenomena ini sering dilaporkan pada flavonoid terprenilasi dan dianggap sebagai salah satu faktor yang meningkatkan aktivitas biologis dibandingkan flavonoid non-prenilasi [13]

Secara keseluruhan, hasil penelitian menunjukkan bahwa Platyisoflavanone A, Erypogein D, dan Sophoraisoflavanone A memiliki profil farmakokinetika yang baik serta menunjukkan karakteristik multitarget yang kuat. Target-target yang diprediksi sebagian besar terlibat dalam inflamasi, proliferasi sel, metabolisme, regulasi hormonal, dan sinyal transduksi seluler [14]. Temuan ini memberikan dasar ilmiah bahwa aktivitas biologis ketiga senyawa kemungkinan tidak terbatas pada aktivitas antimalaria yang telah dilaporkan sebelumnya[15]. Sebaliknya, senyawa-senyawa tersebut berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat antiinflamasi, antikanker, dan agen modulasi metabolik. Meskipun demikian, SwissTargetPrediction hanya memberikan prediksi berdasarkan kemiripan struktur dengan ligan yang telah diketahui. Oleh karena itu, penelitian lanjutan berupa molecular docking, molecular dynamics simulation, dan validasi biologis secara in vitro maupun in vivo diperlukan untuk mengkonfirmasi interaksi yang diprediksi dalam penelitian ini

Kesimpulan

Studi komputasi terhadap tiga senyawa isoflavanon terprenilasi dari *Erythrina poeppigiana*, yaitu Platyisoflavanone A, Erypogein D, dan Sophoraisoflavanone A, menunjukkan bahwa ketiga senyawa memiliki profil *drug-likeness* yang baik berdasarkan analisis SwissADME. Seluruh senyawa memenuhi kriteria Lipinski tanpa pelanggaran, memiliki absorpsi gastrointestinal yang tinggi, serta menunjukkan bioavailability score yang memadai untuk kandidat senyawa obat oral.

Analisis SwissTargetPrediction mengungkap bahwa ketiga senyawa memiliki

pola target protein yang relatif serupa, dengan Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1 (PTPN1) dan Tyrosinase (TYR) sebagai target utama yang memiliki nilai probabilitas tertinggi. Selain itu, sejumlah target yang terlibat dalam jalur inflamasi, seperti ALOX5, ALOX12, ALOX15, PTGES, dan PTGS2, juga teridentifikasi secara konsisten pada ketiga senyawa. Temuan ini menunjukkan bahwa isoflavanon terprenilasi dari *E. poeppigiana* berpotensi bekerja melalui mekanisme multitarget yang berkaitan dengan regulasi proses inflamasi.

Keberadaan target-target yang berhubungan dengan proliferasi sel dan kanker, seperti ESR1, ESR2, FGFR1, KDR, KIT, MET, SRC, dan TOP2A, mengindikasikan bahwa ketiga senyawa juga memiliki potensi farmakologis yang lebih luas, termasuk sebagai kandidat agen antiproliferasi dan antikanker. Kesamaan target yang ditemukan menunjukkan bahwa kerangka dasar isoflavanon terprenilasi berperan penting dalam menentukan aktivitas biologisnya, sedangkan variasi gugus substituen memengaruhi kekuatan interaksi terhadap target tertentu.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Platyisoflavanone A, Erypogin D, dan Sophoraisoflavanone A merupakan senyawa bioaktif yang memiliki karakteristik farmakokinetika yang baik serta potensi aktivitas biologis yang beragam melalui interaksi dengan berbagai target protein. Temuan ini memberikan dasar ilmiah untuk penelitian lanjutan guna memvalidasi aktivitas biologis dan mekanisme aksi ketiga senyawa tersebut melalui pendekatan *molecular docking*, simulasi dinamika molekul, serta pengujian biologis secara *in vitro* dan *in vivo*.

Daftar Pustaka

- Herlina, T.; Aloanis, A.A.; Kurnia, D.; Harneti, D.; Maharani, R.; Supratman, U. Prenylated Isoflavanones from the Stem Bark of *Erythrina Poeppigiana* (Leguminosae) and Its Antimalarial Properties. *Natural Product Communications* **2017**, *12*, 1934578X1701200825, doi:10.1177/1934578X1701200825.
- Bibi, S.; Sakata, K. An Integrated Computational Approach for Plant-Based Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 1 Inhibitors. *CAD* **2017**, *13*, doi:10.2174/1573409913666170406145607.
- Kalli, S.; Araya-Cloutier, C.; Hageman, J.; Vincken, J.-P. Insights into the Molecular Properties Underlying Antibacterial Activity of Prenylated (Iso)Flavonoids against MRSA. *Sci Rep* **2021**, *11*, 14180, doi:10.1038/s41598-021-92964-9.
- Queiroz, E.F.; Atindehou, K.K.; Terreaux, C.; Antus, S.; Hostettmann, K. Prenylated Isoflavonoids from the Root Bark of *Erythrina v Ogelii*. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 403–406, doi:10.1021/np0103867.
- He, R.; Yu, Z.; Zhang, R.; Zhang, Z. Protein Tyrosine Phosphatases as Potential Therapeutic Targets. *Acta Pharmacol Sin* **2014**, *35*, 1227–1246, doi:10.1038/aps.2014.80.
- Lv, H.-W.; Wang, Q.-L.; Luo, M.; Zhu, M.-D.; Liang, H.-M.; Li, W.-J.; Cai, H.; Zhou, Z.-B.; Wang, H.; Tong, S.-Q.; et al. Phytochemistry and Pharmacology of Natural Prenylated Flavonoids. *Arch. Pharm. Res.* **2023**, *46*, 207–272, doi:10.1007/s12272-023-01443-4.
- Sun, H.; Li, Y.; Zhang, X.; Lei, Y.; Ding, W.; Zhao, X.; Wang, H.; Song, X.; Yao, Q.; Zhang, Y.; et al. Synthesis, α -Glucosidase Inhibitory and Molecular Docking Studies of Prenylated and Geranylated Flavones, Isoflavones and Chalcones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2015**, *25*, 4567–4571, doi:10.1016/j.bmcl.2015.08.059.
- Tanaka, H.; Oh-Uchi, T.; Etoh, H.; Sako, M.; Sato, M.; Fukai, T.; Tateishi, Y. An Arylbenzofuran and Four Isoflavonoids from the Roots of *Erythrina Poeppigiana*. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 597–602, doi:10.1016/S0031-9422(03)00184-5.
- Kouam, J.; Etoa, F.-X.; Mabeku, L.B.; Fomum, Z.T. Sigmoidine L, A New Antibacterial Flavonoid from *Erythrina Sigmoides* (Fabaceae). *Natural Product Communications* **2007**, *2*, 1934578X0700201111, doi:10.1177/1934578X0700201111.
- Nunes-Xavier, C.E.; Aurtentetxe, O.; Zaldumbide, L.; López-Almaraz, R.; Erramuzpe, A.; Cortés, J.M.; López, J.I.

- Pulido, R. Protein Tyrosine Phosphatase PTPN1 Modulates Cell Growth and Associates with Poor Outcome in Human Neuroblastoma. *Diagn Pathol* **2019**, *14*, 134, doi:10.1186/s13000-019-0919-9.
11. Şöhretoğlu, D.; Sari, S. Flavonoids as Alpha-Glucosidase Inhibitors: Mechanistic Approaches Merged with Enzyme Kinetics and Molecular Modelling. *Phytochem Rev* **2020**, *19*, 1081–1092, doi:10.1007/s11101-019-09610-6.
 12. Phukhatmuen, P.; Meesakul, P.; Suthiphasilp, V.; Charoensup, R.; Maneerat, T.; Cheenpracha, S.; Limtharakul, T.; Pyne, S.G.; Laphookhieo, S. Antidiabetic and Antimicrobial Flavonoids from the Twigs and Roots of *Erythrina Subumbrans* (Hassk.) Merr. *Heliyon* **2021**, *7*, e06904, doi:10.1016/j.heliyon.2021.e06904.
 13. Tanaka, H.; Etoh, H.; Shimizu, H.; Oh-Uchi, T.; Terada, Y.; Tateishi, Y. Erythrinan Alkaloids and Isoflavonoids from *Erythrina Poeppigiana*. *Planta med* **2001**, *67*, 871–873, doi:10.1055/s-2001-18852.
 14. Ali, M.Y.; Jannat, S.; Jung, H.-A.; Choi, J.-S. Structural Bases for Hesperetin Derivatives: Inhibition of Protein Tyrosine Phosphatase 1B, Kinetics Mechanism and Molecular Docking Study. *Molecules* **2021**, *26*, 7433, doi:10.3390/molecules26247433.
 15. Herlina, T.; Supratman, U.; Subarnas, A.; Sutardjo, S.; Hayashi, H. *A Paralytic Alkaloid from the Stem Bark of Erythrina Poeppigiana (Walpers) OF Cook (Leguminosae)*; Bionatura, 2005;



2023 by the authors. Licensee Fullerene Journal Of Chem. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).