



## POTENSI SENYAWA BIOAKTIF *PHALERIA MACROCARPA* TERHADAP RESEPTOR ESTROGEN ALFA SEBAGAI TERAPI KANKER PAYUDARA SECARA MOLECULAR DOCKING

### *THE POTENTIAL OF BIOACTIVE COMPOUNDS FROM PHALERIA MACROCARPA ON ALPHA ESTROGEN RECEPTORS AS A BREAST CANCER THERAPY THROUGH MOLECULAR DOCKING*

Rizki Rahmadi Pratama<sup>1\*</sup>, Irena Amelia Putri<sup>1</sup>, Jelita Indah Fajarwati<sup>1</sup>, Dwi Puji Rahmawati<sup>1</sup>, Muhammad Fauzi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi, Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Albanjari Banjarmasin, Indonesia

Alamat Korespondensi:

Rizki Rahmadi Pratama: Universitas Islam Kalimantan Muhammad Arsyad Al Banjari, Jl. Adhyaksa No.2, Sungai Mai, Kec. Banjarmasin Utara, Kota Banjarmasin, Kalimantan Selatan.

\*E-mail: [rizkirahmadi\\_p@uniska-bjm.ac.id](mailto:rizkirahmadi_p@uniska-bjm.ac.id)

#### ABSTRAK

Kanker payudara menjadi penyebab utama kematian perempuan di seluruh dunia, oleh karena itu dibutuhkan pencarian agen antikanker yang lebih efektif dan lebih aman. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi metabolit sekunder dan mikrobial endofit dari *Phaleria macrocarpa* sebagai sumber senyawa antikanker payudara menggunakan pendekatan *in silico*. Lima senyawa aktif apigenin, cafestol, fraxetin, mangiferin, dan sesamin docking terhadap reseptor estrogen alfa manusia (PDB: 3ERT) dengan AutoDock 4.0. Hasil docking menunjukkan semua senyawa menunjukkan afinitas ikatan yang baik, ditunjukkan oleh nilai energi bebas ( $\Delta G$ ) negatif; cafestol memiliki energi terbaik (-10,75 kkal/mol), diikuti sesamin (-8,69), apigenin (-8,42), mangiferin (-7,82), dan fraxetin (-5,78), serta nilai konstanta inhibisi ( $K_i$ ) menunjukkan potensi sebagai inhibitor. Visualisasi interaksi molekuler memperlihatkan kelima senyawa membentuk ikatan hidrogen dan hidrofobik dengan residu asam amino kunci di kantong aktif reseptor estrogen alfa, yaitu Glu353, Arg394, dan His524, yang diketahui penting untuk pengikatan ligan dan aktivitas inhibisi. Semua senyawa memenuhi kriteria Lipinski, dan sebagian besar memiliki profil farmakokinetik serta toksisitas (ADMET) yang baik, meskipun beberapa menunjukkan potensi mutagenisitas. Temuan ini mendukung metabolit sekunder dan endofit *Phaleria macrocarpa* sebagai kandidat untuk pengembangan agen antikanker payudara, namun validasi lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vivo* masih diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya.

**Kata Kunci:** Kanker payudara, Anti Kanker, *Phaleria macrocarpa*, *In silico*, Molecular Docking

#### ABSTRACT

Breast cancer is the leading cause of death among women worldwide, making it imperative to search for more effective and safer anticancer agents. This study uses an *in silico* approach to evaluate secondary metabolites and endophytic microbes from *Phaleria macrocarpa* as sources of breast cancer compounds. Five active compounds apigenin, cafestol, fraxetin, mangiferin, and sesamin were docked against the human estrogen receptor alpha (PDB: 3ERT) using AutoDock 4.0. The docking results showed that all compounds exhibited good binding affinity, as indicated by their negative free energy ( $\Delta G$ ) values. Cafestol exhibited the strongest binding affinity (-10.75 kcal/mol), followed by sesamin (-8.69 kcal/mol), apigenin (-8.42 kcal/mol), mangiferin (-7.82 kcal/mol), and fraxetin (-5.78 kcal/mol). Their inhibition constant ( $K_i$ ) values also indicated their potential as inhibitors. Molecular interaction visualization shows that all five compounds form hydrogen bonds and hydrophobic interactions with key amino acid residues in the estrogen receptor alpha active site, namely Glu353, Arg394, and His524. These residues are important for ligand binding and inhibitory activity. All compounds meet Lipinski's criteria and have favorable pharmacokinetic and toxicity (ADMET) profiles; however, some show potential mutagenicity. These findings support the use of secondary metabolites and endophytes from *Phaleria macrocarpa* as candidates for developing breast cancer agents. However, further *in vitro* and *in vivo* validation is required to confirm their efficacy and safety.

**Keywords:** Breast cancer, Anti-cancer, *Phaleria macrocarpa*, *In silico*, Molecular Docking

## PENDAHULUAN

### Latar Belakang

Kanker payudara merupakan kanker paling sering didiagnosis pada perempuan dan masih menjadi masalah kesehatan global yang serius. Pada tahun 2022, tercatat lebih dari 2,3 juta kasus baru kanker payudara di seluruh dunia dan menyebabkan sekitar 670.000 kematian. Data terbaru menunjukkan angka kejadian kanker payudara terus meningkat baik di negara berkembang maupun maju, termasuk Asia Tenggara dan Indonesia, serta diprediksi akan melebihi 3 juta kasus pada tahun 2040 akibat pertumbuhan dan penuaan populasi. Kanker payudara berkontribusi banyak dalam total kematian sebanyak 15% (Arnold *et al.*, 2022; WHO, 2022).

Faktor risiko kanker payudara sangat beragam, meliputi usia, riwayat keluarga, mutasi genetik seperti BRCA1/BRCA2, serta faktor hormonal (menarche dini, menopause lambat, terapi hormon), gaya hidup tidak sehat seperti obesitas, konsumsi alkohol, serta paparan radiasi. Perubahan gaya hidup modern di antaranya pola makan tinggi lemak, kurang aktivitas fisik, dan meningkatnya paparan zat kimia endokrin disruptor juga turut meningkatkan insidensi kanker payudara (Obeagu & Obeagu, 2024).

Tumbuhan obat merupakan salah satu sumber daya alam yang potensial untuk kesehatan dan sering kali digunakan oleh industri obat herbal dan bahan kosmetik. Salah satu tanaman yang telah lama dikenal sebagai tumbuhan obat yaitu mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa*), senyawa dari bahan alam turunan estradiol (fitoestrogen) seperti isoflavon daidzein, genistein, menjadi senyawa yang dapat mencegah perkembangan sel Kanker (antiproliferasif), karena ikatan senyawa-senyawa tersebut dengan reseptor estrogen lebih kuat dibandingkan estradiol. Namun, senyawa-senyawa ini belum mampu membunuh sel Kanker yang telah berkembang di dalam jaringan mammae (Fujita *et al.*, 2003).

Berdasarkan dari penelitian ini menunjukkan bahwa *Phaleria macrocarpa* memiliki kemampuan menginduksi kematian sel kanker payudara. Tanaman Putra Mahkota (*Phaleria macrocarpa*) meningkatkan ekspresi protein pro-apoptosis Bax dan p53, serta membuat mengaktifkan enzim caspase-3 yang berperan dalam proses fragmentasi DNA dan kematian sel. *Phaleria macrocarpa* merupakan sumber alami yang kaya akan senyawa bioaktif dengan potensi Antikanker yang menjanjikan,

khususnya untuk terapi Kanker payudara (Amir & Murcitra, 2017). Oleh sebab itu, eksplorasi lebih lanjut terhadap potensi metabolit sekunder dan endofit *Phaleria macrocarpa* sangat relevan sebagai inovasi pengembangan sumber terapi alternatif kanker payudara masa depan sesuai kebutuhan global terkini.

### **Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi potensi lima senyawa aktif dari *Phaleria macrocarpa* apigenin, cafestol, fraxetin, mangiferin, dan sesamin sebagai kandidat agen antikanker payudara dengan menganalisis interaksi molekuler antara senyawa tersebut dan reseptor estrogen alfa manusia (PDB: 3ERT) melalui simulasi docking *in silico*, sekaligus menilai profil farmakokinetik serta toksisitasnya secara prediktif, sehingga diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah sebagai dasar pengembangan terapi alternatif kanker payudara berbasis bahan alam.

### **METODE**

#### **Tempat dan Waktu Penelitian**

#### **Alat**


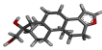



Penelitian ini menggunakan laptop Lenovo Legion 5 Pro 16ACH6H dengan prosesor AMD Ryzen 7 5800H (8 core, 16 thread, hingga 3,20 GHz), RAM 16 GB, kartu grafis Nvidia GeForce RTX 3060, dan sistem operasi Windows 10 Pro 64-bit yang terhubung ke jaringan WiFi untuk mendukung akses data dan perangkat lunak daring. Perangkat lunak utama yang digunakan meliputi AutoDock Tools versi 1.5.6 dan AutoDock 4.2.6 dari The Scripps Research Institute (AS) untuk simulasi molecular docking dan pengaturan parameter, serta AutoGrid 4.2.6 untuk pembuatan grid energi. Visualisasi dan analisis hasil docking, termasuk pemetaan interaksi residu asam amino antara protein dan ligan, dilakukan menggunakan Discovery Studio Visualizer (Dassault Systèmes) untuk melihat topologi situs pengikatan dan representasi molekul secara 2D dan 3D. Selain itu, PyMOL (DeLano Scientific) juga digunakan sebagai pendukung dalam visualisasi struktur kompleks protein-ligan secara mendalam.

#### **Bahan**

Penelitian ini memanfaatkan lima senyawa aktif utama yang diisolasi dari tanaman *Phaleria macrocarpa* (mahkota dewa), yaitu apigenin, cafestol, fraxetin, mangiferin, dan sesamin. Pemilihan senyawa-senyawa ini didasarkan pada kajian literatur terbaru yang menyoroti ragam mekanisme aksi antikanker di berbagai model

sel, khususnya payudara, baik secara *in silico* maupun eksperimental. Setiap molekul menawarkan karakteristik kimia dan biological target tersendiri, sehingga diharapkan mampu menghasilkan interaksi multipel pada jalur signal yang kritis dalam patogenesis kanker payudara. Dalam konteks penelitian ini, target protein utamanya adalah reseptor estrogen alfa manusia (estrogen receptor alpha, ER $\alpha$ ) dengan kode PDB: 3ERT, yang strukturnya diunduh dari Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)).

**Tabel 1.** Struktur Senyawa yang Di Gunakan

No	Nama Molekul	Struktur Molekul
1.	Apiginin	
2.	Cafestol	
3.	Fraxetin	
4.	Mangiferin	
5.	Sesamin	

## Metode

Penelitian ini diawali dengan mengunduh struktur tiga dimensi senyawa aktif serta protein target dari basis data PubChem dan Protein Data Bank. Lima senyawa terpilih dan reseptor estrogen alfa manusia (PDB: 3ERT) dipersiapkan untuk molecular docking, termasuk optimasi geometri agar struktur lebih stabil secara energi. Proses docking dilakukan secara daring menggunakan AutoDock 4.0 (DockingServer), dimulai dengan penentuan pusat grid pada area aktif reseptor ukuran grid ditetapkan  $40 \times 40 \times 40$  titik dengan jarak  $0,375 \text{ \AA}$  antar titik dan dipusatkan pada koordinat (30.282, -1.913, 24.207) agar seluruh kantong aktif protein tercakup selama proses penambatan. Proses docking memanfaatkan algoritma Lamarckian Genetic Algorithm yang mampu mengeksplorasi berbagai kemungkinan orientasi dan konformasi ikatan ligan dengan protein target.

Hasil docking kemudian dianalisis secara visual menggunakan Discovery Studio Visualizer, dengan fokus pada energi ikatan ( $\Delta G$ ), konstanta inhibisi ( $K_i$ ), serta identifikasi residu asam amino spesifik yang terlibat pada kantong aktif reseptor. Analisis ini memberikan gambaran potensi antikanker masing-masing senyawa secara *in silico* sekaligus kemungkinan mekanisme molekuler yang mendasari. Selain itu, prediksi sifat farmakokinetik (ADME) dan toksisitas untuk tiap senyawa dilakukan menggunakan pkCSM, serta analisis sifat fisikokimia berdasarkan kriteria Lipinski untuk menilai kelayakan sebagai obat oral.

### Analisa Data

Data dianalisis secara deskriptif dengan berfokus pada hasil simulasi docking, yang meliputi nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi ( $K_i$ ) sebagai indikator afinitas antara ligan dan protein target. Semakin negatif nilai  $\Delta G$  yang diperoleh, semakin tinggi kecenderungan afinitas dan stabilitas ikatan senyawa terhadap reseptor, menandakan potensi interaksi yang kuat. Selain itu, visualisasi interaksi residu asam amino pada kompleks ligan-reseptor dievaluasi untuk memastikan kesesuaian dan spesifisitas pengikatan. Analisis prediktif terhadap parameter farmakokinetik (ADME) dan potensi toksisitas senyawa dilakukan guna menilai kelayakan dan keamanan kandidat sebagai senyawa obat potensial.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan aturan Lipinski (Rule of Five), senyawa obat ideal sebaiknya memiliki berat molekul kurang dari 500 g/mol, nilai logP tidak melebihi 5, serta jumlah akseptor ikatan hidrogen (HBA) dan donor ikatan hidrogen (HBD) masing-masing tidak lebih dari 10 dan 5. Untuk dapat dikategorikan sebagai kandidat obat yang potensial, senyawa tersebut harus memenuhi minimal tiga dari kriteria tersebut sebagai persyaratan dasar (Lipinski *et al.*, 2012). Hasil analisis Ro5 tersaji pada **Tabel 2**.

**Tabel 2.** Hasil senyawa yang mengikuti Ro5

Senyawa	Berat Molekul ( $\leq 500$ dalton)	Log P/ClogP ( $\leq 5$ )	Ikatan Hidrogen Donor ( $\leq 5$ )	Ikatan Hidrogen Aksesor ( $\leq 10$ )
Mangiferin	162,28	2,4	0	1
Fraxetin	186,10	1,2	2	5
Apigenin	268,27	1,7	3	5
Sesamin	354,36	2,7	0	6



Senyawa	Berat Molekul ( $\leq 500$ dalton)	Log P/ClogP ( $\leq 5$ )	Ikatan Hidrogen Donor ( $\leq 5$ )	Ikatan Hidrogen Akseptor ( $\leq 10$ )
Cafestol	314,43	3,3	2	3

Seluruh senyawa pada tabel memiliki berat molekul di bawah 500 dalton, sehingga memenuhi syarat Ro5 pada aspek ini. Demikian pula dengan nilai LogP, yang menunjukkan kelarutan dan distribusi senyawa dalam tubuh, seluruh senyawa memiliki nilai di bawah 5, menandakan sifat hidrofilik yang baik untuk absorpsi oral. Pada aspek interaksi hidrogen, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen setiap senyawa juga berada dalam rentang yang direkomendasikan Lipinski, yaitu masing-masing di bawah 5 (donor) dan di bawah 10 (akseptor).

Dengan demikian, kelima senyawa yang diuji seluruhnya memenuhi kriteria Ro5 tanpa satu pun pelanggaran. Ini menunjukkan bahwa secara teoritik, kelima senyawa ini memiliki kemungkinan bioavailabilitas yang baik dan potensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai obat oral. Hasil ini dapat menjadi dasar untuk melanjutkan pada tahap penelitian berikutnya, seperti uji aktivitas biologis dan pengujian farmakokinetik secara in vitro maupun in vivo.

Seluruh senyawa yang diuji Cafestol, Apigenin, Sesamin, Mangiferin, dan Fraxetin memiliki nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) yang negatif, yaitu antara  $-10,75$  hingga  $-5,78$  kkal/mol **Table.3**. Nilai  $\Delta G$  ini berkaitan erat dengan pembentukan dan kekuatan ikatan kimia antar molekul atau atom. Nilai  $\Delta G$  yang negatif menunjukkan pembentukan ikatan yang stabil dan berlangsung secara spontan. Makin negatif nilai energi bebas tersebut, semakin kuat ikatan yang terbentuk dan semakin besar energi yang dibutuhkan untuk memutus ikatan tersebut (Lestari, 2023).

**Tabel 3.** Nilai Energi Bebas

No	Nama Senyawa	Interaksi Ikatan	
		Interaksi Inhibisi ( $K_i$ )	Energi Bebas ( $\Delta G$ Gibbs)
1	Cafestol	13.12 nM (nanomolar)	-10.75
2	Apigenin	673.19 nM (nanomolar)	-8.42
3	Sesamin	429.61 nM (nanomolar)	-8.69
4	Mangiferin	1.84 $\mu$ M (micromolar)	-7.82
5	Fraxetin	58.35 $\mu$ M (micromolar)	-5.78

Selain  $\Delta G$ , konstanta inhibisi ( $K_i$ ) juga digunakan untuk menilai afinitas pengikatan. Senyawa dengan nilai  $K_i$  kecil seperti Cafestol (13,12 nM) memiliki

kemampuan pengikatan yang sangat tinggi, menandakan afinitas dan potensi penghambatan yang kuat terhadap protein target. Sementara itu, Fraxetin yang memiliki  $K_i$  lebih besar (58,35  $\mu\text{M}$ ) menunjukkan afinitas yang lebih rendah. Hubungan antara  $\Delta G$  yang semakin negatif dengan  $K_i$  yang semakin kecil merupakan indikator bahwa interaksi molekuler yang terjalin sangat kuat.

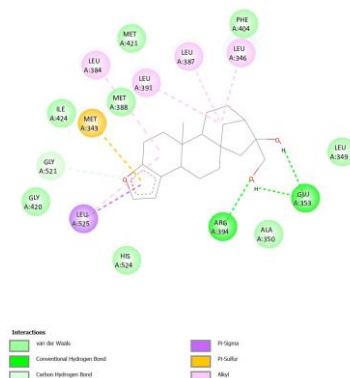
Cafestol, senyawa alami dalam kopi, kini banyak diteliti karena kemampuan biokimianya. Dalam sebuah studi komputasi Andriolo (2021) menemukan senyawa ini memiliki daya tarik tinggi terhadap sejumlah target terapeutik, terutama yang terlibat dalam biotransformasi dan metabolisme. Interaksi cafestol dengan protein apoptosis khususnya Bcl-2 dan Bax. Hasilnya menunjukkan cafestol mampu menghambat aktivitas anti-apoptotik dan mendorong kematian sel kanker, menawarkan jalur baru yang menjanjikan untuk pengembangan obat antikanker (Silva *et al.*, 2023).

Apigenin adalah flavonoid yang banyak ditemukan dalam peterseli dan chamomile. Penelitian *in vitro* telah menunjukkan bahwa apigenin dapat menghambat pertumbuhan dan pergerakan sel kanker dengan cara mengatur jalur PI3K/Akt dan HIF-1 $\alpha$ /VEGF, serta dapat memicu dua jalur kematian sel, yaitu apoptosis dan ferroptosis. Apigenin mampu mengurangi ukuran tumor, memperbaiki parameter inflamasi, dan memperpanjang umur hewan percobaan, sambil menunjukkan tingkat toksisitas yang rendah (Chen & Chen, 2023).

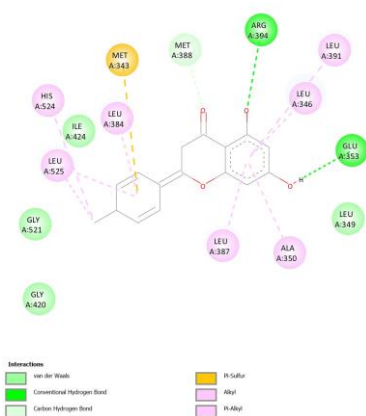
Residue asam amino yang berperan dalam mengikat ligan pada model protein 3ERT, yang mewakili domain pengikat ligan dari reseptor estrogen manusia ER $\alpha$ , berperan sangat penting dalam menentukan seberapa kuat dan seberapa efektif ligan apakah pemicu (agonis) atau penghalang (antagonis) penyakit. Hasil penelitian ini Met343, Leu346, Thr347, Ala350, Asp351, Glu353, Trp383, Arg394, Gly420, Met421, Gly521, dan Leu525. Analisis komputasi yang terbaru sejalan dengan data eksperimen dan menekankan bahwa Glu353, Arg394, dan His524 merupakan tiga residu yang meneguhkan interaksi pengikatan utama ligan alami, estradiol, dengan membentuk ikatan hidrogen, dan juga penting dalam pengikatan ligan antagonis seperti tamoxifen (Sinyani *et al.*, 2023).



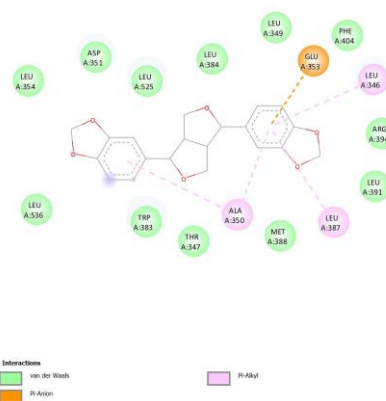
## Cafestol



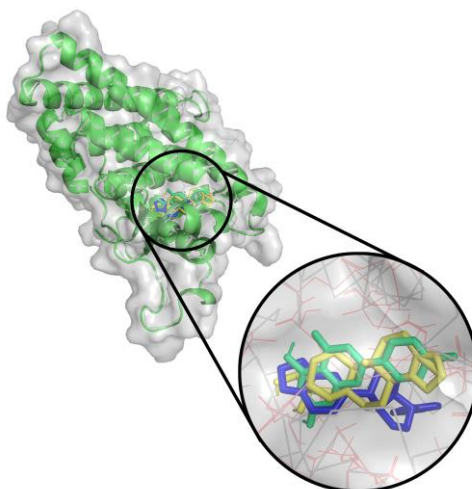
## Apigenin



## Sesamin



**Gambar 1. Visualisasi 2 Dimensi 3 Senyawa dengan nilai inhibisi tertinggi**



**Gambar 2. Hasil Interaksi menggunakan Aplikasi pymol**

 Reseptor  Cafestol  Sesamin  Apigenin



**Tabel 4. Uji ADME**

ADMET	Parameter	Senyawa pembanding 3ERT ( <i>Ligand Native</i> )	Senyawa uji Cafestol	Senyawa uji Fraxetin	Senyawa uji Sesamin	Keterangan
Absorpsi	Absorpsi Permeabilitas pada Caco2 Numerik (log Papp in 10- 6cm/s)	1.04	1.318	0.453	1.14	>0.90 tinggi
	Absorpsi pada usus manusia Numerik (% Absorbed)	94.15	93.657	93.145	98.073	85% Sangat Baik
	Permeabilitas pada kulit Numerik (log Kp)	-2.745	-3.236	-2.81	-2.743	Tidak terpenuhi
Distribusi	VDss (human) (log L/kg)	0.447	0.634	0.435	-0.584	Rendah
	BBB permeability Numerik (log BB)	-0.293	0.022	-0.168	-0.41	>0.3 sangat baik
	CNS permeability (log PS)	-1.328	-1.91	-2.448	-2.967	<-1 Rendah
Metabolisme	CYP2D6 Substrat	NO	NO	NO	NO	
	CYP3A4 Substrat	YES	YES	NO	YES	
	CYP1A2 Inhibitor	YES	YES	YES	YES	
	CYP2C19 Inhibitor	NO	YES	NO	YES	
	CYP2C9 Inhibitor	NO	YES	NO	YES	
	CYP2D6 Inhibitor	YES	NO	NO	YES	
	CYP3A4 Inhibitor	YES	NO	NO	YES	
Ekskresi	Total Clearance (log ml/min/kg)	0.638	0.533	0.67	-0.078	
	Renal OCT2 substrat	NO	NO	NO	NO	



ADMET	Parameter	Senyawa pembanding 3ERT ( <i>Ligand Native</i> )	Senyawa uji Cafestol	Senyawa uji Fraxetin	Senyawa uji Sesamin	Keterangan
Toksistas	AMES toxicity	YES	NO	NO	YES	Netral mutagenetic
	Max. tolerated dose (log mg/kg/day)	0.359	-0.815	0.395	0.378	

Prediksi ADMET adalah langkah penting dalam skrining awal obat baru. Langkah ini membantu kita menilai bagaimana obat berinteraksi dalam tubuh dan potensinya untuk menyebabkan toksistas sebelum kita melakukan uji laboratorium lebih lanjut (Pires *et al.*, 2015; Testa & Kramer, 2022). Melalui tabel hasil prediksi, kita melihat dua parameter absorpsi, yaitu permeabilitas Caco-2 dan absorpsi usus manusia. Senyawa Cafestol dan Sesamin menunjukkan nilai log Papp Caco-2 lebih dari 0,90. Angka ini menunjukkan bahwa kedua senyawa itu punya kemampuan menembus membran usus yang sangat baik dan sudah dikategorikan sebagai “tinggi” menurut referensi (Wang, 2020).

Selanjutnya, distribusi senyawa dalam tubuh dipengaruhi oleh volume distribusi (VDss) serta kemampuan menembus sawar darah otak (BBB). Berdasarkan hasil prediksi, Cafestol memperlihatkan nilai VDss yang relatif tinggi dibandingkan senyawa lain, yang menunjukkan senyawa ini cenderung terdistribusi luas ke jaringan tubuh. Distribusi yang optimal dapat meningkatkan efikasi farmakologis, walaupun harus memperhatikan potensi akumulasi di jaringan non-target (Wang, 2020). Nilai log BB (BBB permeability) senyawa uji sebagian besar masih di bawah ambang batas >0,3, sehingga diprediksi kemampuan menembus BBB masih terbatas, yang dari sisi keamanan dapat meminimalkan efek samping pada sistem saraf pusat sebagaimana direkomendasikan dalam penemuan obat antidiabetes atau antihipertensi (Jiang, 2022).

Aspek metabolisme merupakan determinan utama interaksi obat, dan pada uji *in silico* ini diprediksi melalui interaksi dengan enzim kelompok CYP450. Sebagian besar senyawa uji, kecuali Fraxetin, berpotensi berinteraksi dengan enzim CYP3A4 baik sebagai substrat maupun inhibitor (Testa & Kramer, 2022) (Zanger & Schwab, 2018). Dalam hal ekskresi, parameter total clearance menjadi penentu utama waktu paruh



senyawa dalam tubuh. Senyawa pembanding (3ERT) memiliki nilai total clearance yang paling tinggi di antara seluruh senyawa yang diuji. Hasil prediksi menunjukkan bahwa Cafestol juga memiliki kapasitas eliminasi yang baik, yang dapat menjadi keuntungan dari sisi pengendalian akumulasi dan toksisitas.

## KESIMPULAN

Dalam penelitian ini lima senyawa dari *Phaleria macrocarpa*, yaitu apigenin, cafestol, fraxetin, mangiferin, dan sesamin, yang berpotensi besar menjadi agen antikanker payudara. Simulasi molecular docking menunjukkan seluruh senyawa ini berikatan kuat dengan reseptor estrogen alfa manusia (PDB: 3ERT), dengan nilai energi bebas Gibbs ( $\Delta G$ ) yang negatif. Cafestol memiliki afinitas tertinggi (-10,75 kkal/mol) dan konstanta inhibisi ( $K_i$ ) terendah (13,12 nM), diikuti sesamin dan apigenin. Visualisasi interaksi molekuler menunjukkan kelima senyawa membentuk ikatan hidrogen dan hidrofobik dengan residu kunci Glu353, Arg394, dan His524, yang penting untuk aktivitas inhibisi reseptor. Seluruh senyawa memenuhi Lipinski's Rule of Five, menunjukkan bioavailabilitas oral yang baik. Prediksi ADMET menunjukkan sebagian besar senyawa memiliki profil farmakokinetik dan toksisitas yang memadai, meskipun ada catatan pada potensi mutagenisitas tertentu. Uji lanjutan in vitro dan in vivo masih diperlukan untuk memverifikasi efektivitas dan keamanan sebelum aplikasi klinis.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Berisi ucapan terima kasih kepada pihak-pihak yang membantu dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amir, H., & Murcitra, B. G. (2017). Uji Microtetrazolium (MTT) ekstrak metanol daun *Phaleria macrocarpa* (Scheff.) Boerl terhadap sel kanker payudara MCF-7. *Alotrop*, 1(1).
- Andriolo, C. V., Novaes, F. J. M., Pereira, H. M. G., Sardela, V. F., & Rezende, C. M. (2021). Metabolic study of cafestol using in silico approach, zebrafish water tank experiments and liquid chromatography high-resolution mass spectrometry analyses. *Journal of Chromatography B*, 1186, 123028. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.123028](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2021.123028)
- Arnold, M., Morgan, E., Rumgay, H., Mafra, A., Singh, D., Laversanne, M., Vignat, J., Gralow, J. R., Cardoso, F., Siesling, S., & Soerjomataram, I. (2022). Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*, 66, 15–23.



- <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>
- Chen, P., & Chen, F. (2023). *Recent advancement in bioeffect , metabolism , stability , and delivery systems of apigenin , a natural flavonoid compound : challenges and perspectives. July*, 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1221227>
- Fujita, T., Kobayashi, Y., Wada, Tateishi, Y., Kitada, L., Yamamoto, Y., Takashima, H., Murayama, A., Yano, T., Baba, T., Kato, S., Kawabe, Y., & Yanagisawa, J. (2003). Full activation of estrogen receptor alpha activator function-1 induces proliferation of breast cancer cells. *J Biol Chem*, 278(14), 26704.
- Jiang, X. (2022). Predicted blood–brain barrier permeability and the development of CNS drugs. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 822187.
- Lestari, A. P. (2023). *Studi In Silico Senyawa Yang Terkandung Dalam Buah Mahkota Dewa (Phaleria macrocarpa) Sebagai Antikanker Payudara*. UNIVERSITAS BAKTI TUNAS HUSADA.
- Obeagu, E. I., & Obeagu, G. U. (2024). Breast cancer: A review of risk factors and diagnosis. *Medicine*, 103(3), e36905. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036905>
- 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*, 58(9), 4066–4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Silva, M. A. E., Brand, A. L. M., Novaes, F. J. M., & Rezende, C. M. (2023). Cafestol, Kahweol and Their Acylated Derivatives: Antitumor Potential, Pharmacokinetics, and Chemopreventive Profile. *Food Reviews International*, 39(9), 7048–7080. <https://doi.org/10.1080/87559129.2022.2141776>
- Sinyani, A., Idowu, K., Shunmugam, L., Kumalo, H. M., & Khan, R. (2023). A molecular dynamics perspective into estrogen receptor inhibition by selective flavonoids as alternative therapeutic options. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 41(9), 4093–4105. <https://doi.org/10.1080/07391102.2022.2062786>
- Testa, B., & Kramer, S. D. (2022). The biochemistry of drug metabolism—an introduction: part 5. Chemical and clinical aspects. *Chemico-Biological Interactions*, 365, 110036.
- Wang, Y. (2020). Recent progresses in the prediction of the volume of distribution of drugs. *Current Drug Metabolism*, 21(7), 474–490.
- WHO. (2022). *Breast cancer*. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2018). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103–141.