

Eksplorasi Kemoinformatika Senyawa Analog Pinocembrin yang Menargetkan Reseptor Estrogen Alfa (RE- α) sebagai Strategi Pengembangan Obat Kanker Payudara

Fatichatul Mardiyah Rahardiyani¹, Anita Puspa Widiyana², Denis Mery Mirza³

Universitas Islam Malang

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia.

Email: 21901102004@unisma.ac.id

² Departemen Farmasi, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia.

Email: anitapuspaw@unisma.ac.id

³ Departemen Kimia, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia.

Email: denismerymirza@unisma.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Kanker payudara adalah jenis tumor ganas yang berasal dari sel-sel di area payudara dan tumbuh tak terkendali, dengan kemampuan menyebar ke jaringan atau organ di sekitarnya. Ekspresi reseptor estrogen alfa (RE- α) merupakan target utama dalam terapi berbasis hormo, namun keterbatasan efektivitas dan munculnya resistensi mendorong pengembangan kandidat obat baru. Stuni ini menggunakan Hubungan Kuantitatif Struktur-Properti (HKSP) yang berfokus dalam analog senyawa pinocembrin untuk memprediksi efektivitasnya dalam pengobatan antikanker payudara secara *in silico*.

Metode: Penelitian menggunakan analog pinocembrin dengan obat pembanding tamoksifen yang berlangsung secara *in silico*. Senyawa analog pinocembrin akan diketahui kemiripan dengan obat, sifat farmakokinetik, dan toksisitas menggunakan ADMET Lab dan sifat fisikokimia dianalisis melalui ChemDraw 2D dan 3D, sehingga HKSP dapat dievaluasi menggunakan multi linier regression (MLR) pada SPSS. Model optimasi dipilih berdasarkan nilai r , r^2 , F , SE , dan $.sig$.

Hasil: Hasil dari kemiripan obar diperoleh dalam persamaan P_2 , P_3 , P_{11} , P_{12} , dan P_{17} . Hasil dari uji validasi memperoleh RMSD 1,067 Å. Hasil dari docking molekul terbaik didapatkan pada P_2 , P_3 , P_{11} , P_{13} , P_{18} , P_{19} , dan P_{20} . Hasil uji fisikokimia dan toksisitas terbaik diperoleh P_7 , P_9 , P_{11} , P_{12} , P_{13} , P_{17} , dan P_{18} . Dan hasil persamaan terbaik pada $\Delta G = -0,155$ MR $-1,018$ E_{tot} $-0,580$ E_{Homo} $-0,688$ ($n=42$; $r=0,883$; $r^2= 0,695$; $SE= 0,398$; $F= 3,295$; $.sig = 0,002$).

Simpulan: Parameter yang secara signifikan mempengaruhi aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara meliputi Refraksi Molar (MR), E_{tot} , dan E_{Homo} .

Kata kunci: Boesenbergia pandurata; HKSP; Kanker payudara.

Chemoinformatics Exploration of Pinocembrin Analog Compounds Targeting Estrogen Receptor Alpha (RE- α) as a Strategy for Breast Cancer Drug Development

Fatichatul Mardiyah Rahardiyani¹, Anita Puspa Widiyana², Denis Mery Mirza³

Universitas Islam Malang

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia.

Email: 21901102004@unisma.ac.id

² Departemen Farmasi, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia.

Email: anitapus paw@unisma.ac.id

³ Departemen Kimia, Fakultas Kedokteran, UNISMA, Malang, Indonesia.

Email: denismerymirza@unisma.ac.id

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is a type of malignant tumor that originates from cells in the breast area and grows uncontrollably, with the potential to spread to surrounding tissues or organs. Expression of estrogen receptor alpha (RE- α) is a primary target in hormone-based therapies, but limited efficacy and the emergence of resistance drive the development of new drug candidates. This study uses Quantitative Structure-Property Relationships (QSPR) focusing on pinocembrin analog compounds to predict their effectiveness in anti-breast cancer treatment in silico.

Methods: The study used pinocembrin analogs with tamoxifen as a reference drug, conducted in silico. The similarity, pharmacokinetic properties, and toxicity of pinocembrin analog compounds were determined using ADMET Lab, and the physicochemical properties were analyzed using ChemDraw 2D and 3D, allowing for evaluation of HKSP using multi linier regression (MLR) in SPSS. The optimization model was selected based on the values of r , r^2 , F , SE , and $.sig$.

Results: The results of drug similarity were obtained in the equations P2, P3, P11, P12, and P17. The results of the validation test obtained RMSD 1.067 Å. The results of the best molecular docking were obtained in P2, P3, P11, P13, P18, P19, and P20. The best physicochemical and toxicity test results were obtained in P7, P9, P11, P12, P13, P17, and P18. And the best equation results were in $\Delta G = -0.155 MR - 1.018 E_{tot} - 0.580 E_{Homo} - 0.688$ ($n = 42$; $r = 0.883$; $r^2 = 0.695$; $SE = 0.398$; $F = 3.295$; $sig = 0.002$).

Conclusion: Parameters that significantly affect the activity in inhibiting the growth of breast cancer cells include Molar Refraction (MR), E_{tot} , and E_{Homo} .

Keywords: Boesenbergia pandurata; QSPR; Breast cancer.

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang ditandai oleh pertumbuhan sel tidak terkendali, kemampuan menginvasi jaringan sekitar, serta bermetastasis ke organ lain (Yulian *et al.*, 2023). Di Indonesia, kanker payudara menjadi jenis kanker dengan prevalensi tertinggi dan angka kematian yang signifikan (KEMENKES, 2023). Sekitar 70–75% kasus kanker payudara berkaitan dengan ekspresi reseptor hormon, khususnya reseptor estrogen (RE), yang terdiri atas sub tipe RE- α dan RE- β , dengan RE- α berperan dominan dalam peningkatan proliferasi sel tumor (Momenimovahed *et al.*, 2019; Hakim *et al.*, 2018). Oleh karena itu, RE- α dipandang sebagai target molekuler penting dalam pengembangan terapi kanker payudara.

Terapi hormonal seperti tamoksifen sebagai selective estrogen receptor modulator (SERM) telah digunakan secara luas, namun penggunaan jangka panjangnya dapat menimbulkan efek samping serius (Kautsari *et al.*, 2021; Zhu *et al.*, 2021). Hal ini mendorong pencarian alternatif yang lebih aman, termasuk eksplorasi senyawa bioaktif dari bahan alam. Rimpang temu kunci (*Boesenbergia pandurata* Roxb.) mengandung flavonoid pinocembrin yang dilaporkan memiliki aktivitas antikanker, namun diperlukan optimasi struktur untuk meningkatkan potensi dan selektivitasnya (Asirvatham *et al.*, 2021; Fayet & Rotureau, 2016).

Pendekatan *kemoinformatika* melalui *molecular docking* digunakan untuk menghasilkan kandidat obat baru dengan aktivitas yang lebih tinggi, kemurnian yang lebih baik, serta profil farmakokinetik yang lebih optimal dibandingkan senyawa induknya dan Hubungan Kuantitatif Struktur–Properti (HKSP) digunakan untuk memprediksi afinitas ikatan, sifat fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas senyawa, serta mendukung proses seleksi kandidat obat (Praditapuspa *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2019). menggunakan metode *multiple linear regression* (MLR) dengan melibatkan dua atau lebih variabel prediktor guna meningkatkan akurasi dan keandalan prediksi (Hartantai *et al.*, 2022). Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa analog pinocembrin sebagai kandidat antikanker payudara yang menargetkan RE- α dan menilai aspek keamanan oralnya.

MATERI DAN METODE

Desain Penelitian

Tipe penelitian yang dilaksanakan adalah non-eksperimental dengan rancangan penelitian pemodelan melalui studi *in silico* dan HKSP. Penelitian ini dilakukan dengan cara mengikat senyawa analog pinocembrin pada protein, yaitu hambatan RE- α , menggunakan *AutoDock Tools* versi 1.5.7. Selain itu, prediksi tentang sifat fisiko-kimia, farmakokinetik, serta toksisitas dilakukan dengan menggunakan *ChemBio Draw* dan *ADMET Lab* versi 2.0.

Alat Penelitian

Perangkat keras pada penelitian ini menggunakan komputer dengan spesifikasi prosesor AMD Ryzen 3 3250U, cpu 2,60 GHz, *random access memory* (ram) 8 GB, *windows* 11 64 bit. Perangkat lunak menggunakan *ChemBio draw 2D* 20.1.1 dan *ChemBio draw 3D* 20.1.1, *Autodock Tools* 1.5.6., *Biovia discovery studio* 2021, dan SPSS Statistic 26. Website online *protein data bank* (PDB) (<https://www.rcsb.org/>), *online SMILES translator* (<https://www2.chemie.unierlangen.de/services/translate/>) dan *ADMETLab* 2.0 (<https://admetmesh.scbdd.com/>).

Bahan Penelitian

Bahan studi *in silico* menggunakan senyawa aktif temu kunci yaitu pinocembrin dan turunannya serta tamoksifen dan reseptor estrogen (3ERT). Bahan hasil penelitian *Hubungan Kuantitatif Struktur-Properti* meliputi nilai energi bebas ikatan bebas (ΔG) dan parameter fisikokimia.

Persiapan senyawa

Senyawa turunan pinocembrin dari tanaman temu kunci digunakan dalam penelitian ini. Struktur digambar dalam bentuk 2D menggunakan *ChemDraw*, kemudian dikonversi ke 3D dengan *ChemDraw* 3D dan dioptimasi energinya menggunakan metode *MMFF94* sebelum disimpan dalam format *.sdf*.

Persiapan ligand target

Protein target RE- α (PDB ID: 3ERT) diperoleh dari *Protein Data Bank* dan dipreparasi dengan menghapus molekul air serta memperbaiki atom menggunakan *AutoDockTools*. Hidrogen polar dan muatan *Kollman* ditambahkan, kemudian struktur disimpan dalam format *.pdbqt* untuk simulasi *docking*, dengan ligan ko-kristal sebagai acuan.

Validasi Docking

Re-docking dilakukan untuk memvalidasi metode *docking* dengan mendocking ulang ligan ko-kristal pada reseptor 3ERT menggunakan *AutoDockTools*. Proses dilakukan pada *grid box* berukuran $12 \times 26 \times 34$ dengan pusat x: -5,212; y: -16,231; z: 13,426, dan hasil disimpan dalam format *.pdbqt*. Validitas *docking* dikonfirmasi berdasarkan nilai $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$. (Widiyana, 2023).

Studi Docking Molekul

Sebanyak 20 turunan pinocembrin *didocking* menggunakan *AutoDockTools* dengan penambahan muatan *Gasteiger*, torsi, dan rotasi, lalu

disimpan dalam format *.pdbqt*. Semua ligan *didocking* pada *grid box* yang sama dengan tahap validasi, dan hasil dievaluasi berdasarkan nilai ΔG untuk memilih kandidat antikanker payudara (Widiyana, 2023).

Penentuan Parameter Fisikokimia

Parameter lipofilik (Log P dan Log S), parameter elektronik (E_{tot} , E_{Lumo} dan E_{Homo}) dan parameter sterik (BM dan MR) dari 20 turunan pinocembrin diperoleh menggunakan *ChemDraw* 2D dan 3D untuk mendukung analisis HKSP (Pinzi & Rastelli, 2019).

Penentuan Kemiripan Obat

20 senyawa yang telah digambar dikonversi ke format *SMILES* dan diunggah ke *ADMETLab* 2.0 untuk mengetahui Ro5. Senyawa dengan satu atau tanpa pelanggaran diklasifikasikan memiliki potensi sebagai kandidat obat oral.

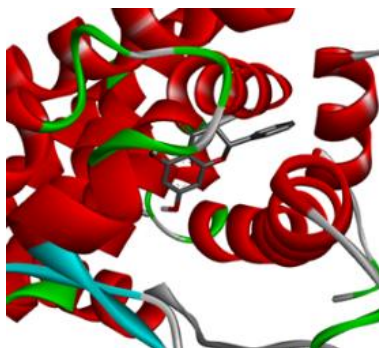
Penentuan HKSP

Tahapan dari HKSP menggunakan aplikasi *IBM SPSS* dengan menyiapkan data hasil prediksi sifat fisikokimia (lipofilik, sterik, elektronik) sebagai parameter x dan parameter docking molekul (ΔG , K_i , residu asam amino) sebagai parameter y. Setelah itu, dibuka aplikasi *IBM SPSS*, dimasukkan semua data yang digunakan kedalam *SPSS*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Validasi *Docking* Molekul

Validasi dan ketepatan sebuah alat ukur dalam menjalankan fungsinya diuji menggunakan RMSD yang ditunjukkan dalam proses *docking* molekuler antara protein yang menjadi target dan senyawa aktif pinocembrin. Hasil dari *docking* molekuler menunjukkan nilai sebesar 1.067 Å, seperti yang terlihat pada **gambar.1**.

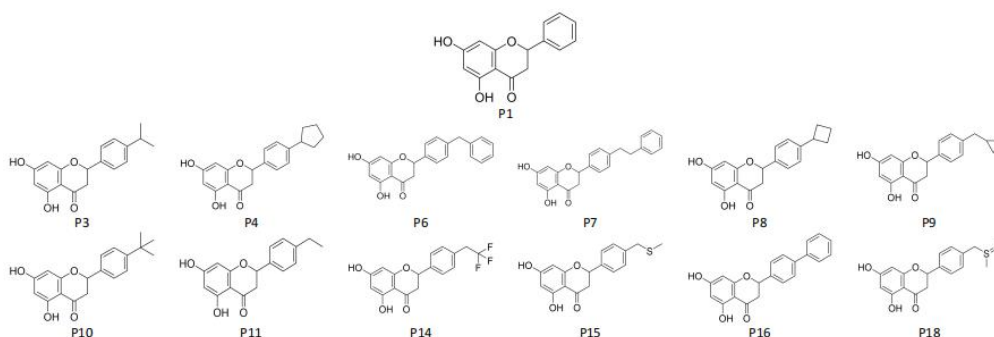


Gambar 1. Hasil validasi 3ERT dengan RMSD 1.067 Å

Hasil *docking* menunjukkan bahwa ligan analog pinocembrin terpilih memiliki nilai energi bebas (ΔG) paling rendah dibandingkan ligan pembanding, serta memenuhi kriteria validasi dengan nilai RMSD ≤ 2 Å, yang mengindikasikan kestabilan dan kesesuaian orientasi ligan di dalam kantong aktif RE- α . Visualisasi kompleks ligan–reseptor memperlihatkan pembentukan ikatan hidrogen melalui gugus hidroksi flavonoid dan interaksi hidrofobik dengan residu nonpolar di sekitar domain pengikatan, yang berkontribusi terhadap peningkatan afinitas dan stabilitas kompleks. Temuan ini sejalan dengan studi Sharma *et al.* (2019) yang melaporkan bahwa optimasi sifat sterik dan lipofilik flavonoid dapat meningkatkan selektivitas dan afinitas terhadap RE- α , serta Zhao *et al.* (2021) yang menegaskan peran penting gugus fenolik dalam pembentukan ikatan hidrogen dengan residu kunci reseptor. Selain itu, Wang *et al.* (2020) menunjukkan bahwa modifikasi elektronik melalui substitusi tertentu, termasuk halogen, dapat memperkuat interaksi *nonkovalen* dan meningkatkan stabilitas kompleks ligan–protein, sehingga mendukung potensi analog pinocembrin hasil penelitian ini sebagai kandidat antikanker payudara berbasis target RE- α .

Gambar Modifikasi Struktur Pinocembrin

Hasil modifikasi struktur 2D analog pinocembrin dengan menggunakan perangkat lunak *ChemDraw* 2D dapat dilihat pada **gambar.2**.



Gambar2. Modifikasi struktur 2D senyawa analog pinocembrin.

Modifikasi substituen pada analog pinocembrin (P1–P20) berperan dalam meningkatkan potensi interaksi dengan RE- α dibandingkan ligan pembanding tamoksifen (P0). Penambahan gugus *alifatik* (misalnya P3–P10 dan P17) diperkirakan memperkuat interaksi *hidrofobik* dengan residu nonpolar pada kantong aktif RE- α , sebagaimana dilaporkan oleh Sharma *et al.* (2019). Keberadaan gugus hidroksi pada kerangka flavonoid mendukung pembentukan ikatan hidrogen dengan residu kunci reseptor, yang penting dalam pengenalan ligan. Selain itu, substituen *elektronegatif* seperti *trifluorometil* pada P13–P16 dapat meningkatkan afinitas ikatan melalui modulasi sifat elektronik dan efek *induktif* (Zhao *et al.*, 2021)

Penambatan Molekul Analog Pinocembrin

Berdasarkan penambatan molekul yang telah dilakukan, diperoleh parameter energi ikatan bebas (ΔG), konstanta inhibisi (K_i), serta pola interaksi residu asam amino yang dapat dilihat pada (**Tabel 1**).

Tabel 1.
Hasil Penambatan Molekul Analog Senyawa Pinocembrin Terhadap 3ERT

Kode	Nama Senyawa	ΔG	K_i	% Kemiripan Residu Asam Amino
P1	Pinocembrin	-0.89	5,88	29
P2	5,7-dihydroxy-2-(<i>p</i> -tolyl)chroman-4-one	-0.88	451.48	71
P3	5,7-dihydroxy-2-(4-isopropylphenyl)chroman-4-one	-1.17	886.56	14
P8	2-(4-cyclobutylphenyl)-5,7-dihydroxychroman-4-one	-1.16	467,78	14
P10	2-(4-(<i>tert</i> -butyl)phenyl)-5,7-dihydroxychroman-4-one	-1.17	9,54	29
P11	2-(4-ethylphenyl)-5,7-dihydroxychroman-4-one	-1.17	1,61	29
P12	5,7-dihydroxy-2-phenylchroman-4-one	-1.89	2,47	57
P13	5,7-dihydroxy-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)chroman-4-one	-1.19	2,32	29
P14	5,7-dihydroxy-2-(4-((methylthio)methyl)phenyl)chroman-4-one	-1.48	538,00	29
P15	5,7-dihydroxy-2-(4-((methylthio)methyl)phenyl)chroman-4-one	-1.46	805,76	29
P17	5,7-dihydroxy-2-(4-(methoxymethyl)phenyl)chroman-4-one	-1.46	2,27	29
P19	2-(4-(dimethylamino)phenyl)-5,7-dihydroxychroman-4-one	-1.17	997,32	29

Keterangan: ΔG : Energi ikatan bebas (kkal/mol), K_i : Konstanta Inhibisi (μM), Kemiripan Residu Asam Amino (%)

Berdasarkan Tabel 1, seluruh analog pinocembrin (P1–P20) menunjukkan afinitas ikatan terhadap RE- α yang lebih baik dibandingkan ligan pembanding tamoksifen (P0; $\Delta G = -9,8$ kkal/mol), ditandai dengan nilai energi bebas ikatan yang lebih negatif dan K_i yang lebih rendah. Senyawa P7 menampilkan performa terbaik dengan ΔG masing-masing $-1,71$ dan $-1,89$ kkal/mol serta K_i 4,74 dan 1,61 μM , yang mengindikasikan afinitas tinggi dan potensi inhibisi yang kuat. Selain itu, sebagian besar analog menunjukkan kemiripan residu asam amino sebesar 29%, menandakan konsistensi orientasi pengikatan di dalam kantong aktif RE- α . Peningkatan afinitas ini diperkirakan dipengaruhi oleh penambahan gugus *alifatik* yang memperkuat interaksi hidrofobik, serta keberadaan gugus hidroksi yang memfasilitasi pembentukan ikatan hidrogen dengan residu kunci reseptor. Temuan ini sejalan dengan Sharma *et al* (2019), yang melaporkan bahwa optimasi substituen lipofilik dan sterik pada flavonoid meningkatkan afinitas terhadap RE- α , serta Zhao *et al* (2021), yang menegaskan peran penting gugus fenolik dalam stabilisasi kompleks ligan–reseptor melalui ikatan hidrogen. Selain itu, Wang *et al* (2020), menunjukkan bahwa modifikasi *elektronik* dan *hidrofobik*

pada kerangka flavonoid dapat menurunkan nilai K_i dan meningkatkan stabilitas interaksi *nonkovalen*, sehingga mendukung potensi analog pinocembrin terbaik (khususnya P7 dan P11) sebagai kandidat antikanker payudara berbasis target RE- α .

Penentuan Kemiripan Obat

Penentuan kemiripan obat dilakukan berdasarkan kriteria *Lipinski's Rule of Five* (Ro5), yang meliputi massa molekul relatif (40-130), berat molekul (500 Da), nilai $\log P$ (< 5), jumlah *hydrogen bond donor* (< 5), dan *hydrogen bond acceptor* (≤ 10). Hasil evaluasi parameter tersebut disajikan pada (Tabel 2).

Tabel.2
Hasil Penentuan Kemiripan Obat

Kode	MR	BM	Log P	nHBA	nHBD
P1	69,86	256,25	2,11	4	2
P2	75,75	270,28	2,35	4	2
P3	85,13	298,33	2,78	4	2
P8	87,45	310,34	2,90	4	2
P10	89,53	312,36	2,85	4	2
P11	80,35	284,31	2,57	4	2
P12	69,86	256,25	2,11	4	2
P13	76,36	324,25	2,40	7	2
P14	80,96	316,37	2,54	4	2
P15	87,99	316,37	2,54	4	2
P17	81,88	300,31	2,53	5	2
P19	85,04	299,32	2,48	4	2

Keterangan: BM: Berat Molekul (g/mol), MR: Massa Relatif (cm^3/mol), Log P: *logarithm on the Partition Coefficient*, nHBA: *Number of Hyrogen Bond Acceptors*, dan nHBD: *Number of Hyrogen Bond Donors*

Berdasarkan hasil penentuan kemiripan obat pada Tabel 2, sepuluh senyawa terbaik menunjukkan profil fisikokimia yang memenuhi kriteria Ro5, terutama pada parameter BM, nilai log, MR serta nHBA dan nHBD yang masih berada dalam batas yang direkomendasikan. Kesesuaian ini mengindikasikan potensi ketersediaan hayati oral yang baik dan stabilitas interaksi ligan–reseptor pada sisi aktif protein target. Hasil tersebut didukung oleh penelitian terdahulu yang menyatakan bahwa senyawa dengan parameter Ro5 yang terpenuhi cenderung memiliki peluang lebih tinggi untuk menunjukkan profil farmakokinetik yang menguntungkan dan afinitas pengikatan yang lebih stabil dalam studi *docking* molekul dan *virtual screening* (Ferreira *et al.*, 2015). Selain itu, studi oleh Daina *et al* (2017), menegaskan bahwa keseimbangan antara lipofilisitas dan polaritas merupakan faktor kunci dalam prediksi *bioavailabilitas* dan kelayakan pengembangan kandidat obat berbasis *in silico*, sehingga memperkuat pemilihan senyawa terbaik dari tabel tersebut sebagai kandidat potensial untuk tahap kajian lanjutan.

Parameter Fisikokimia

Hasil parameter fisikokimia dari analog pinocembrin menggunakan perangkat lunak ChemDraw 2D dapat dilihat pada **tabel.3**.

Tabel.3
Hasil Parameter Fisikokimia

Kode	Lipofilik		Elektronik			Sterik	
	Log P	Log S	E _{Lumo}	E _{Homo}	E _{tot}	BM	MR
P1	2,02	-3,31	-3,100	-11,033	33,142	256,07	69,86
P2	2,51	-3,67	-3,088	-11,029	35,337	270,09	75,75
P3	3,25	-4,42	-3,086	-11,028	40,155	298,12	85,13
P8	3,17	-4,78	-3,087	-11,025	47,147	310,12	87,45
P10	3,72	-4,76	-3,084	-11,028	51,312	312,14	89,53
P11	2,92	-4,04	-3,088	-11,029	36,167	284,31	80,35
P12	2,02	-3,31	-3,100	-11,033	33,153	256,37	69,86
P13	2,94	-4,31	-3,093	-11,026	59,939	324,26	76,36
P14	3,22	-4,71	-3,088	-11,027	58,615	338,08	80,96
P15	2,53	-4,16	-3,087	-8,914	44,929	316,08	87,99
P17	1,81	-3,18	-3,088	-11,029	44,678	300,10	81,88
P19	2,34	-3,71	-3,050	-8,653	36,028	299,12	85,04

Keterangan: Log P: Logaritma partisi oktanol/air; Log S: Logaritma Kelarutan dalam air; E_{Lumo}: Energi *Lowest Unoccupied Molecular Orbital* (eV); E_{Homo}: Energi *Highest Unoccupied Molecular Orbital* (eV); E_{tot}: Total *Energy* (eV)RM: Refraksi Molar (cm³/mol); BM: Berat molekul (Da).

Berdasarkan hasil evaluasi parameter fisikokimia pada Tabel 4, sepuluh senyawa terbaik yang terpilih, yaitu P1, P2, P3, P8, P10, P11, P12, P13, P14, P15, P17, dan P19, menunjukkan keseimbangan yang baik antara lipofilisitas, kelarutan, dan stabilitas elektronik yang menjadi faktor penentu dalam kelayakan kandidat obat. Nilai Log P yang berada pada rentang moderat mendukung kemampuan penetrasi membran biologis tanpa mengorbankan kelarutan, sementara BM < 500 Da berasosiasi dengan potensi ketersediaan hayati oral yang lebih tinggi. Parameter elektronik berupa E_{Homo} dan E_{Lumo} yang relatif stabil mengindikasikan kemampuan senyawa dalam berinteraksi secara efektif dengan residu asam amino pada sisi aktif protein melalui mekanisme donor–akseptor elektron. Hasil ini didukung oleh penelitian terdahulu yang melaporkan bahwa senyawa dengan keseimbangan lipofilisitas dan kelarutan yang baik cenderung memiliki profil farmakokinetik yang lebih menguntungkan, serta bahwa stabilitas orbital molekul dan sifat elektronik berperan penting dalam afinitas pengikatan ligan–reseptor pada studi *docking* dan desain obat berbasis struktur (Bărbulescu *et al.*, 2021). Selain itu, Daina *et al* (2017), menegaskan bahwa integrasi parameter fisikokimia dan prediksi *ADMET* secara *in silico*, seperti yang direpresentasikan pada tabel ini, merupakan pendekatan yang valid untuk menyaring dan memprioritaskan kandidat obat sebelum tahap eksperimental.

Hasil Persamaan HKSP

Hasil uji HKSP dilakukan untuk mengetahui hubungan kuantitatif antara parameter fisikokimia dan energi ikatan bebas (ΔG) melalui analisis regresi linier statistik dengan SPSS seri 2.7 dapat dilihat pada **tabel.4**.

Tabel 4.
Persamaan HKSP dengan Parameter Energi Ikatan Bebas (ΔG) dan Parameter Fisikokimia

PERSAMAAN	r	r ²	SE	F	,sig
$\Delta G = -0,155MR -1,018E_{tot} -0,580E_{Homo} -0,688$	0,883	0,695	0,398	3,059	0,001

Keterangan: Etot: Energi total (kkal/mol); E_{Homo}: Energi Highest Unoccupied Molecular Orbital; RM: Refraksi Molar (cm³/mol)

Berdasarkan tabel HKSP, model terbaik diperoleh pada Persamaan 3 No. 42, yang menunjukkan nilai korelasi tertinggi ($r \approx 0,88$), koefisien determinasi yang besar ($r^2 \approx 0,78$), serta nilai F yang signifikan ($\text{sig} < 0,05$), menandakan kemampuan prediksi yang kuat terhadap variasi energi bebas ikatan (ΔG) analog pinocembrin pada reseptor estrogen alfa (RE- α). Dalam model ini, refraksi molar (MR) berkontribusi positif terhadap penurunan ΔG melalui peningkatan efek sterik dan polarizabilitas molekul, yang memperkuat interaksi *hidrofobik* dan dispersi di dalam kantong aktif reseptor. Sementara itu, energi total (E_{tot}) merefleksikan stabilitas intrinsik molekul, di mana nilai Etot yang lebih rendah berkorelasi dengan kompleks ligan–reseptor yang lebih stabil dan ΔG yang lebih negatif. Selain itu, energi orbital tertinggi terisi (E_{Homo}) berperan dalam kemampuan donor elektron ligan, yang memfasilitasi pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi *elektrostatik* dengan residu polar RE- α , sehingga turut menurunkan ΔG . Hubungan simultan antara parameter sterik dan elektronik ini menegaskan bahwa keseimbangan antara ukuran/*polarizabilitas* molekul dan distribusi densitas elektron menjadi determinan utama afinitas ikatan. Temuan ini konsisten dengan penelitian Sharma *et al* (2019). yang menunjukkan bahwa integrasi deskriptor sterik dan elektronik meningkatkan akurasi prediksi afinitas RE- α , Zhao *et al* (2021), yang menegaskan peran E_{Homo} dalam mekanisme pengenalan ligan melalui ikatan hidrogen, serta Wang *et al* (2020), yang melaporkan bahwa kontribusi parameter sterik dan elektronik secara simultan memperkuat stabilitas kompleks ligan–protein.

SIMPULAN

Persamaan HKSP yang terbaik yaitu:

$\Delta G = -0,155MR -1,018E_{tot} -0,580E_{Homo} -0,688$ ($n=42$; $r=0,883$; $R^2=0,695$; $SE=0,398$; $F=3,295$; $\text{sig}=0,002$). Berdasarkan persamaan HKSP yang terbaik parameter yang paling berpengaruh secara bersama-sama dan signifikan terhadap aktivitas dalam menghambat pertumbuhan sel kanker payudara adalah MR, E_{tot} dan E_{Homo} .

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami menyampaikan apresiasi yang setinggi-tingginya kepada Prof. Dr. Siswandono M.S., Apt. Atas dukungan fasilitas penelitian yang diberikan, termasuk akses terhadap perangkat lunak *ChemDraw* untuk permodelan struktur molekul dua dan tiga dimensi serta pemanfaatan *SPSS* versi 2.7 dalam analisis data. Ucapan terimakasih juga kami sampaikan kepada Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang atas dukungan pendanaan berperan dalam kelancaran pelaksanaan penelitian ini.

REFERENSI

- Asirvatham, S., Thakor, E., & Jain, H. (2021). Morpholine and Thiomorpholine: A Privileged Scaffold Possessing Diverse Bioactivity Profile. *Journal of Chemical Reviews*. 3. 247-272. doi: 10.22034/JCR.2021.287337.1113
- Bărbulescu, A., Barbe, L., & Dumitriu, C. S. (2021). Computer-Aided Classification of New Psychoactive Substances. *Journal of Chemical*. 2021(4). 1-11. doi: 10.1155/2021/4816970
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*. 7(42717). 1-13. doi: 10.1038/srep42717
- Fayet, G., & Rotureau, P. (2016). How to Use QSPR Type Approaches to Predict Properties in the Context of Green Chemistry. *Journal of Biofuels, Bioproducts, and Biorefining*, 10(6). 738-752. doi: 10.1002/bbb.1723
- Ferreira, L. G., dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Journal of Molecular*. 20(7). 13384–13421. doi: 10.3390/molecules200713384
- Hakim, A., Widyanti, S., & Alfianto, U. (2018). Hubungan Antara Obesitas dengan Reseptor Hormonal (Reseptor Estrogen dan Progesteron) dan Ekspresi HER-2/NEU Pada Pasien Kanker Payudara Di RS X Surakarta. *Journal of Biomedicinal*. 10(1). 30-34. doi: 10.23917/biomedika.v10i1.5851.
- Hartanti, I. A., Putri, A. A., Auliya, N. N., Triadenda, A. L., Laelasari, E., Suhandi, C., & Muchtaridi, M. (2022). Molecular Docking Senyawa Xanton Benzofenon dan Triterpenoid sebagai Antidiabetes dari Ekstrak Tumbuhan *Garcinia Cowa*. *Journal of Chemical*. 16(1). 72-83. doi: 10.24843/JCHEM.2022.v16.i01.p10
- Kautsari, S. N., Humaedi, A., Wijayanti, D. R., & Safaat, M. (2021). Kadar Total Fenol dan Flavonoid Ekstrak Temu Kunci (*Beosenbergia Pandurata*) melalui Metode Ekstraksi Microwave. *Alchemy journal penelitian kimia*. 17(1). 96-104. doi: 10.20961/alchemy.17.1.46497.96-104
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2023. KEMENKES RI, Jakarta, 2023
- Momenimovahed, Z. Tiznobail, A., & Salehiniya, H. (2019). Ovarian Cancer in the World: Epidemiology and Risk Factors. *International Journal Womens*

- Health*. 11. 287-299. doi: 10.2147/IJWH.S197604
- Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. *International Journal Molecular Sciences*. 20(18). 1-23. doi: 10.3390/ijms20184331
- Praditapusa, E. N. Siswandono., & Widiandan, T. (2021). In Silico Analysis of Pinostrobin Derivatives from Boesenbergia Pandurata on ErbB4 Kinase Target and QSPR Linear Models to Predict Drug Clearance for Searching Anti-Breast Cancer Drug Candidates. *Pharmacognosy Journal*. 13(5). 1143-1149. doi: 10.5530/pj.2021.13.147
- Sharma, A., Kumar, R., & Singh, P. (2019). Molecular docking and structure–activity relationship studies of flavonoid derivatives as estrogen receptor alpha (ER- α) inhibitors for breast cancer therapy. *Journal Biomolecular Structure Dynamics*. 37(18). 4798–4812. doi: 10.1080/07391102.2018.1547989
- Wang, Y., Li, H., Zhang, Y., & Zhou, J. (2020). Halogen substitution enhances binding affinity of flavonoids toward protein targets: Insights from molecular docking and ADMET studies. *Journal of Computational Biology and Chemistry*. 85(1). 97-113. doi:10.1016/j.compbiolchem.2020.107214
- Widiyana, A. P. (2023). Molecular docking and QSPR of 5-Oacetylpinostrobin derivatives that inhibit ER α as breast cancer drug candidates. *Journal of Medicinal Pharmaceutical Chemistry Research*. 5(12). 1117-1126. doi: 10.48309/jmpcr.2023.182473
- Xu, M., Xu, J., Hao, M., Zhang, K., Lv, M., & Xu, H. (2019). Evaluation of Andrographolide-Based Analogs Derived from Andrographis Paniculata Against Mythimna Separata Walker and Tetranychus Cinnabarinus Boisduval”, *Journal of Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 86. 28-33. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.01.020
- Yulian, E. D., & Fachriza, I. (2023). Five-year Survival of Triple-negative Breast Cancer and The Associated Clinicopathological Factors: a Study in an Indonesia Tertiary Hospital. *Medicinal Journal of Indonesia*. 32(4). 230-237. doi: 10.13181/mji.oa.247161
- Zhao, L., Chen, X., Sun, Y., & Liu, Q. (2021). Hydrogen bonding and recognition mechanism of flavonoids with estrogen receptor alpha: An in silico and in vitro study. *Journal of Molecular*. 26(9). 1-13. doi: 10.3390/molecules26092573
- Zhu, X., Li, R., Wang, C., Zhou, S., Fan, Y., Ma, S., Gao, D., Gao, N., & Yang, J. (2021). Pinocembrin Inhibits the Proliferation and Metastasis of Breast Cancer via Suppression of the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Journal of Frontiers Oncology*. 157. 1-13. doi: 10.3389/fonc.2021.661184