

STUDI *IN SILICO* TURUNAN IMIDAZOPIRIMIDIN SEBAGAI AGEN ANTIKANKER PAYUDARA TERHADAP PROTEIN ER-A, ADMET, DAN DRUG-LIKENESS

In Silico Study of Imidazopyrimidine Derivatives as Breast Anticancer Agents against ER- α Protein, ADMET, and Drug-Likeness

Muhammad Chandra & Fajriah Azra

Universitas Negeri Padang

mcandra457@gmail.com; bunda_syasfa@yahoo.com

Article Info:

Submitted:	Revised:	Accepted:	Published:
May 14, 2026	Jun 11, 2026	Jun 25, 2026	Jun 30, 2026

Abstract

Breast cancer is one of the leading causes of global mortality, requiring the development of new therapeutic agents that are more effective and selective. This study aims to evaluate the potential of 20 imidazopyrimidine derivative compounds as candidate selective inhibitors of Estrogen Receptor Alpha (ER- α). This study used an in silico approach that included molecular docking using MOE 2019.0102 software with ER- α target protein (PDB ID: 3ERT), followed by drug-likeness screening based on Lipinski's Rule of Five and prediction of the ADMET pharmacokinetic profile through the SwissADME and pKCSM web servers. The molecular docking results showed that Compound 15 had the strongest binding affinity, with a docking score (S) of -11.94 kcal/mol and a Root Mean Square Deviation (RMSD) value of 0.7 Å, better than the control ligand 4-hydroxytamoxifen (S = -11.1 kcal/mol; RMSD = 1.8 Å). Other potential compounds that showed high affinity were Compound 13 (S = -11.20 kcal/mol) and Compound 1 (S = -10.88 kcal/mol). The ligand-protein complex was stabilized by hydrogen bonds, hydrophobic interactions, and pi-sulfur interactions in the receptor's active pocket. Physicochemical prediction showed that

most compounds met Lipinski's Rule of Five criteria for oral drug candidates and had good ADMET solubility, permeability, and elimination profiles without indications of hepatotoxicity. The conclusion of this study affirms that imidazopyrimidine derivatives, particularly Compounds 15, 13, and 1, have potential as candidate ER- α -targeted breast anticancer agents. These findings provide an initial contribution to the development of breast anticancer therapy candidates and need to be followed up through experimental *in vitro* and *in vivo* studies.

Keywords: Breast Cancer; Imidazopyrimidine; Molecular Docking; ER- α ; ADMET

Abstrak: Kanker payudara merupakan salah satu penyebab utama kematian global yang memerlukan pengembangan agen terapi baru yang lebih efektif dan selektif. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi 20 senyawa turunan imidazopyrimidin sebagai kandidat inhibitor selektif terhadap *Estrogen Receptor Alpha* (ER- α). Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* yang meliputi penambatan molekuler (*molecular docking*) menggunakan perangkat lunak MOE 2019.0102 dengan target protein ER- α (PDB ID: 3ERT), dilanjutkan dengan skrining *drug-likeness* berbasis *Lipinski's Rule of Five* serta prediksi profil farmakokinetik ADMET melalui *web server* SwissADME dan pKCSM. Hasil penambatan molekuler menunjukkan bahwa Senyawa 15 memiliki afinitas ikatan terkuat dengan skor *docking* (S) sebesar -11,94 kcal/mol dan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) sebesar 0,7 Å, lebih baik dibandingkan ligan kontrol 4-hidroksitamoksifen (S = -11,1 kcal/mol; RMSD = 1,8 Å). Senyawa potensial lain yang menunjukkan afinitas tinggi adalah Senyawa 13 (S = -11,20 kcal/mol) dan Senyawa 1 (S = -10,88 kcal/mol). Kompleks ligan-protein distabilkan oleh ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi pi-sulfur pada saku aktif reseptor. Prediksi fisikokimia menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* untuk kandidat obat oral serta memiliki profil kelarutan, permeabilitas, dan eliminasi ADMET yang baik tanpa indikasi hepatotoksitas. Simpulan penelitian ini menegaskan bahwa turunan imidazopyrimidin, khususnya Senyawa 15, 13, dan 1, memiliki potensi sebagai kandidat agen antikanker payudara berbasis target ER- α . Temuan ini memberikan kontribusi awal bagi pengembangan kandidat terapi antikanker payudara dan perlu ditindaklanjuti melalui studi eksperimental *in vitro* dan *in vivo*.

Kata Kunci: Kanker Payudara; Imidazopyrimidin; *Molecular Docking*; ER- α ; ADMET

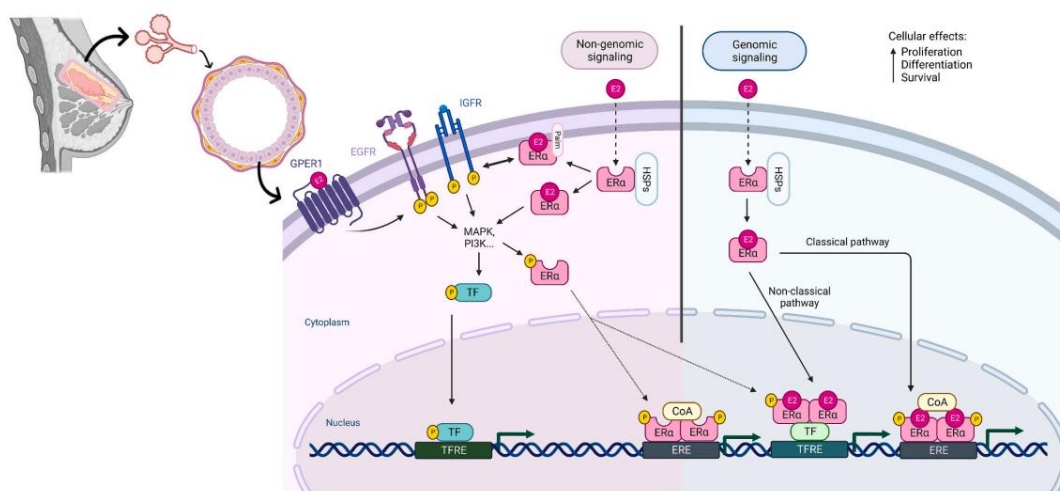
PENDAHULUAN

Kanker payudara (*Carcinoma mammae*) tetap menjadi ancaman kesehatan global yang kritis setelah menempati peringkat kedua sebagai penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia (Chen et al., 2025). Data dari *Global Cancer Observatory* pada tahun 2022 mencatat 2,3 juta kasus baru penyakit ini dengan jumlah korban jiwa melebihi 666 ribu orang (Marino et al., 2024). Prevalensi kanker payudara di Indonesia mencapai 66.271 kasus dengan angka kematian sebesar 22.598 jiwa menurut laporan *World Cancer Research Fund* tahun 2022. Angka-angka statistik ini membuktikan bahwa kanker payudara merupakan masalah kesehatan yang krusial yang memerlukan strategi terapi yang lebih efektif.

Kemoterapi konvensional masih menjadi pilihan utama dalam pengobatan kanker payudara stadium lanjut, bersamaan dengan intervensi bedah, radioterapi, dan imunoterapi (Narasimhan & Sapra, 2026). Efek samping jangka panjang dan toksisitas tinggi terhadap jaringan normal merupakan kendala utama dalam penggunaan kemoterapi saat ini. Sel kanker juga memiliki sifat heterogen yang memicu perkembangan resistensi obat yang cepat, sehingga menghambat keberhasilan pengobatan pasien (Dahiya & Dureja, 2022). Para peneliti saat ini berfokus pada penemuan agen antikanker baru dan pengembangan sistem pengiriman obat yang ditargetkan untuk meminimalkan kerusakan pada sel sehat (Hasanova et al., 2026).

Turunan imidazopirimidin merupakan kandidat obat yang sangat menjanjikan dalam bidang farmakologi berkat aktivitas antikanker dan antitumornya yang kuat (Patel et al., 2025). Kerangka kimia ini berinteraksi secara spesifik dengan target molekuler yang mengatur proliferasi sel kanker, sehingga menawarkan selektivitas yang lebih tinggi (Patel et al., 2022). Berbagai penelitian selama sepuluh tahun terakhir membuktikan bahwa metode docking molekuler secara efektif dapat memprediksi nilai afinitas ikatan dan stabilitas termodinamika kompleks ligan-protein sebelum dilakukan pengujian di laboratorium. Simulasi *in silico* ini membantu para peneliti menghemat waktu dan mengurangi biaya melalui visualisasi interaksi kimia pada tingkat atom (Varela-Rial et al., 2022).

Estrogen Receptor Alpha (ER- α) merupakan protein pengatur utama yang mengendalikan pertumbuhan, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel epitel payudara normal (Porrás et al., 2021). Ekspresi berlebih atau mutasi reseptor ini dapat mengaktifkan perannya sebagai pendorong onkogenik yang mempercepat perkembangan kanker payudara setelah berikatan dengan estrogen alami (E2). Jalur pertama adalah pensinyalan genomik, yang terjadi ketika kompleks E2-ER- α berpindah ke dalam inti sel dan berikatan dengan Elemen Respons Estrogen (ERE) pada DNA untuk memicu transkripsi gen proliferasi sel. Jalur kedua adalah sinyal non-genomik yang cepat di sitoplasma dan membran sel, di mana ER- α berinteraksi dengan reseptor faktor pertumbuhan di permukaan sel (EGFR/IGFR) dan melibatkan GPER1 untuk mengaktifkan kaskade kinase intraseluler (MAPK dan PI3K) yang menghambat apoptosis sel (Márquez-Mendoza et al., 2025). Aktivasi ganda ini secara sinergis meningkatkan laju proliferasi abnormal dan kelangsungan hidup sel kanker, seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Jalur pensinyalan ER- α pada sel kanker payudara

Turunan imidazopirimidin jelas masih menghadapi kendala besar terkait stabilitas yang rendah dan profil bioavailabilitas yang kurang optimal dalam pengujian *in vivo* (Patel et al., 2022). Sebagian besar penelitian sebelumnya hanya mengevaluasi inti imidazopirimidin secara umum tanpa mengaitkannya secara mendalam dengan situs aktif target protein tertentu. Penelitian ini berupaya menjembatani kesenjangan tersebut dengan menyajikan penyaringan komprehensif terhadap 20 turunan imidazopirimidin, dengan fokus pada visualisasi pengikatan situs aktif protein ER- α (PDB ID: 3ERT), evaluasi aturan lima Lipinski untuk kepatuhan oral, dan pemetaan farmakokinetik biologis ADMET.

Penelitian ini dilakukan untuk menentukan nilai energi bebas ikatan dan stabilitas konformasi dari 20 turunan imidazopirimidin terhadap kantong aktif ER- α melalui pendekatan *in silico*. Ligan kontrol 4-hidroksitamoksifen digunakan sebagai pembandingan standar untuk mengukur efektivitas interaksi atomik senyawa-senyawa yang diuji (Shahab et al., 2024). Penelitian komputasional ini juga bertujuan untuk memprediksi kelayakan fisikokimia ligan berdasarkan aturan lima Lipinski serta memetakan profil penyerapan, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas akut dari kandidat obat tersebut. Hasil analisis diharapkan dapat menjadi landasan ilmiah yang kokoh untuk optimasi struktur dalam pengembangan terapi bertarget untuk kanker payudara di masa depan.

METODE

Software dan Hardware

Perangkat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi perangkat keras seperti laptop yang dilengkapi dengan prosesor AMD Ryzen™ 5. Selain itu, penelitian ini juga menggunakan perangkat lunak seperti *Molecular Operating Environment* (MOE) 2019.0102, *ChemDraw Professional 16.0*, *Discovery Studio Visualizer 2021* (BIOVA), pkCSM, dan SwissADME. Penelitian ini menggunakan 20 turunan imidazopirimidin beserta struktur kimianya sebagaimana dilaporkan dalam literatur oleh (Patel et al., 2025). Selain itu, struktur protein reseptor target ER- α (PDB ID: 3ERT) dapat diunduh dari *Protein Data Bank* (<http://www.rcsb.org/>).

Prosedur Kerja

Preparasi Ligan dan Protein

Perangkat lunak MOE 2019.0102 digunakan untuk melaksanakan semua langkah persiapan protein dan ligan dalam penelitian ini. Persiapan protein target dimulai dengan mengunduh struktur kristal ER- α dengan ID PDB: 3ERT dari *Protein Data Bank*. *Discovery Studio Visualizer 2021* (BIOVA) digunakan sebagai alat editor untuk menghapus semua molekul air dan ligan asli yang mengkristal bersama dari struktur protein. Pada aplikasi MOE fitur *Protonate 3D* menambahkan atom hidrogen untuk menyesuaikan struktur protein ke pH fisiologis 7,0. Sistem menghitung muatan parsial makromolekul dan melakukan minimisasi energi untuk memperoleh struktur dasar yang stabil.

Software MOE memodelkan struktur 2D dan 3D dari ligan 20 turunan imidazopirimidin secara bersamaan. Fitur “*wash*” mengoreksi struktur kimia, menambahkan atom hidrogen esensial, dan menghitung muatan parsial molekul. Langkah-langkah minimisasi energi mengoptimalkan struktur ligan ini untuk mencapai konformasi dengan energi potensial terendah. Berkas akhir yang telah disiapkan, baik untuk basis data protein maupun ligan, disimpan dalam format yang kompatibel untuk tahap docking molekuler selanjutnya.

Re-Docking

Validasi metode docking dilakukan dengan menggunakan pendekatan *re-docking* antara ligan asli dan protein target 3ERT yang telah disiapkan sebelumnya. Metode ini divalidasi untuk mengevaluasi keakuratan prosedur *docking* dengan membandingkan

konformasi ligan yang diperoleh dari *redocking* dengan konformasi ligan kristal asli, serta kesesuaian residu asam amino dan jenis interaksi yang terbentuk.

Molecular Docking

Proses *molecular docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak MOE 2019.0102 dengan pendekatan *induced-fit*. Parameter *docking* diatur untuk menghasilkan 100 konformasi, dan 10 pose terbaik kemudian dipilih berdasarkan nilai afinitas ikatan dan *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yang diperoleh. Visualisasi interaksi antara ligan dan reseptor dilakukan menggunakan *BIOVA Discovery Visualizer 2021* untuk menganalisis jenis-jenis interaksi yang terbentuk di situs aktif protein target.

Penentuan sifat farmakokinetik dan interaksi antarobat

Prediksi farmakokinetik dan toksisitas senyawa dapat dilakukan menggunakan SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>) dan pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>). Evaluasi farmakokinetik dipilih berdasarkan parameter Aturan Lima Lipinski, sedangkan prediksi toksisitas dan parameter ADMET lainnya dianalisis menggunakan pkCSM.

HASIL

1. Temuan Utama

Penelitian *in silico* ini berhasil mengevaluasi potensi 20 senyawa turunan imidazopirimidin sebagai inhibitor selektif terhadap ER- α . Tahapan analisis data disajikan secara bertahap mulai dari validasi metode penambatan molekuler, penapisan afinitas ikatan ligan-protein, evaluasi drug-likeness (*Lipinski's Rule of Five*), hingga prediksi profil farmakokinetik (ADMET).

2. Validasi Model Penambatan Molekuler (*Re-Docking*)

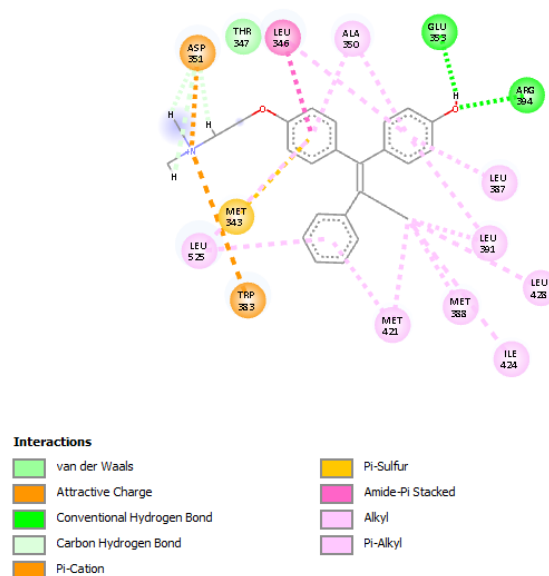
Validasi dilakukan melalui prosedur re-docking antara ligan alami (native ligand) dengan protein target ER- α (PDB ID: 3ERT). Parameter validasi diukur berdasarkan nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) untuk melihat deviasi spasial antara pose prediksi dengan struktur kristal asli. Hasil simulasi menunjukkan nilai RMSD sebesar 1,8 Å dengan skor docking sebesar -11,9 kcal/mol. Konformasi setelah re-docking mereproduksi ikatan hidrogen konvensional pada residu penambat utama, yaitu Arg394 dan Glu353. Konsistensi residu asam amino pembentuk ikatan hidrogen dan non-hidrogen sebelum dan sesudah

simulasi disajikan secara rinci pada Tabel 1, sedangkan visualisasi jaringan interaksinya dapat dilihat pada Gambar 2.

Tabel 1. Hasil Re-docking ligan kristal dengan protein ER- α (PDB ID : 3ERT)

3ERT	Score Docking	RMSD	Ikatan Hidrogen	Ikatan Non-Hidrogen
Sebelum re-docking	-	-	Arg394, Glu353, Asp351	Met421, Met388, Ile424, Leu391, Leu428, Leu387, Ala350, Met 343, Leu346, Thr347, Leu525
Setelah re-docking	-11.9	1.8	Arg394, Glu353	Met421, Met388, Ile424, Leu428, Leu391, Leu387, Ala350, Leu346, Asp351, Met343, Trp383, Leu525, Thr347

Sebagaimana ditunjukkan pada Tabel 1, konsistensi residu asam amino pembentuk ikatan hidrogen dan non-hidrogen terkonfirmasi stabil setelah proses simulasi. Visualisasi jaringan interaksi spesifik ligan alami ini diperlihatkan lebih rinci pada Gambar 2.



Gambar 2. Hasil penambatan molekuler senyawa turunan imidazopirimidin dengan protein kanker payudara ER- α

3. Molecular Docking Senyawa Turunan Imidazopirimidin

Penambatan terhadap 20 senyawa turunan imidazopirimidin dilakukan menggunakan ligan kontrol 4-hidroksitamoksifen sebagai standar komparasi (skor docking $S = -11,1$ kcal/mol; RMSD = 1,8 Å). Berdasarkan hasil penambatan, terdapat tiga senyawa utama yang menunjukkan afinitas ikatan terkuat yang mengalir spontan di dalam saku aktif reseptor:

- Senyawa 15: Menghasilkan skor docking (S) sebesar -11,94 kcal/mol dengan nilai RMSD 0,7 Å.

- Senyawa 13: Menghasilkan skor docking (S) sebesar -11,20 kcal/mol dengan nilai RMSD 1,5 Å.

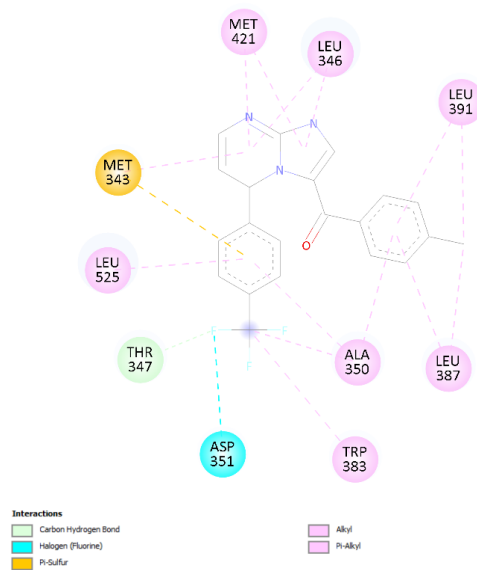
Data lengkap nilai afinitas bebas dan residu asam amino yang terlibat untuk seluruh senyawa uji dirangkum di dalam Tabel 2.

Tabel 2. Hasil penambatan molekuler turunan senyawa imidazopirimidin dengan protein ER- α (PDB ID : 3ERT)

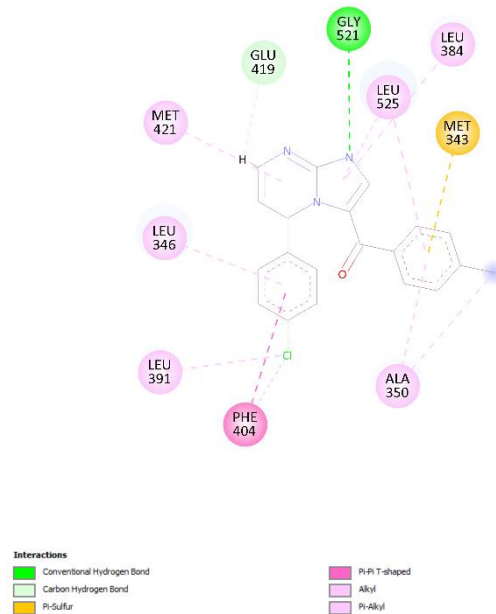
Senyawa	S (kcal/mol)	RMSD (Å)	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan
1	-10.88	0.8	Glu353, Leu346, Ala350, Met421, Phe404, Leu391, Met388, Leu428, Met343, Leu525	Hidrogen (Carbon), Pi-Sigma, Alkil, Pi-Alkil, Pi-Pi T-shaped, Pi-Sulfur
2	-8.03	3.1	Cys530, Val533, Leu525, Lys529, Tyr526, Met522, Leu536	Hidrogen (Carbon), Alkil, Pi-Alkil, Pi-Sulfur
3	-8.10	1.3	Asp351, Val534, Trp383, Leu536, Leu539, Val533, Cys530, Leu525	Hidrogen (Conventional & Carbon), Alkil, Pi-Alkil, Pi-Pi T-shaped
4	-9.92	0.8	His373, Thr465, Lys467, Leu462	Hidrogen (Conventional), Pi-Pi T-shaped, Pi-Cation, Pi-Alkil
5	-8.45	1.7	Met522, Val533, Tyr526, Cys530, Lys529, Leu536	Hidrogen (Conventional & Carbon), Alkil, Pi-Alkil, Pi-Pi T-shaped
6	-9.03	0.8	Cys530, Met528, Val533, Leu525, Ala350, Met343, Trp383, Leu536	Hidrogen (Conventional), Alkil, Pi-Alkil, Halogen (Cl), Pi-Sulfur
7	-8.71	1.3	Leu536, Trp383, Asp351, Val533, Leu539, Val534	Hidrogen (Carbon), Alkil, Pi-Alkil, Pi-Sigma, Pi-Anion
8	-8.62	1.0	Cys530, Leu525, Val533, Leu536, Trp383, Ala350, Leu354	Alkil, Pi-Alkil, Pi-Sulfur, Pi-Pi T-shaped
9	-10.69	1.3	Leu387, Leu391, Met388, Leu384, Ala350, Leu346, Met343, Thr347, Leu525, Met421	Alkil, Pi-Alkil, Pi-Sulfur
10	-8.26	2.1	Val534, Val533, Leu536, Leu525, Met522, Trp383, Ala350	Alkil, Pi-Alkil, Pi-Sulfur, Pi-Pi T-shaped, Unfavorable Acceptor-Acceptor
11	-10.62	1.07	Met421, Leu346, Ala350, Leu525, Met343, Trp383, Leu387, Leu391	Alkil, Pi-Alkil, Pi-Sulfur
12	-8.38	1.86	Trp383, Asp351, Ala350, Cys530, Val533, Leu536	Alkil, Pi-Alkil, Pi-Anion
13	-11.20	1.5	Glu419, Gly521, Leu525, Leu384, Met343, Ala350, Phe404, Leu391, Leu346, Met421	Hidrogen (Conventional & Carbon), Alkil, Pi-Alkil, Pi-Sulfur, Pi-Pi T-shaped
14	-9.03	1.1	Met437, Asn439, Ala493, Leu495, Glu444, Arg503	Hidrogen (Carbon), Alkil, Pi-Alkil, Pi-Anion, Pi-Cation, Unfavorable Donor-Donor

Senyawa	S (kcal/mol)	RMSD (Å)	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan
15	-11.94	0.7	Met421, Leu346, Leu391, Met343, Leu525, Thr347, Asp351, Trp383, Ala350, Leu387	Hidrogen (Carbon), Alkil, Pi-Alkil, Pi-Sulfur, Halogen (Fluorine)
16	-8.42	2.6	Pro535, Val533, Leu536, Val534, Tyr526, Met522, Leu525, Cys530, Lys529	Hidrogen (Conventional & Carbon), Alkil, Pi-Alkil, Halogen (Cl), Pi-Sulfur, Amide-Pi Stacked
17	-8.50	1.8	Leu536, Asp351, Val534, Cys530, Met528, Lys529, Leu525, Ala350	Hidrogen (Carbon), Alkil, Pi-Alkil, Pi-Sulfur, Halogen (Fluorine)
18	-9.77	1.0	Lys529, Cys530, Met528, Leu525, Ala350, Thr347, Asp351, Trp383, Met343	Hidrogen (Carbon & Conventional), Alkil, Pi-Alkil, Pi-Sulfur, Halogen (Fluorine)
19	-8.01	2.1	Lys529, Cys530, Val533, Leu536, Trp383, Leu525, Asp351, Ala350	Hidrogen (Conventional & Carbon), Alkil, Pi-Alkil, Pi-Sulfur, Unfavorable Donor-Donor
20	-9.63	0.8	Cys530, Met528, Leu525, Met343, Leu354, Trp383, Leu536, Leu384, Ala350	Pi-Alkil, Pi-Sulfur, Pi-Pi T-shaped
4-Hidroksit amoksifen	-11.9	1.8	Arg394, Glu353, Met421, Met388, Ile424, Leu428, Leu391, Leu387, Ala350, Leu346, Asp351, Met343, Trp383, Leu525, Thr347	Conventional Hydrogen Bond, Carbon Hydrogen Bond, Salt Bridge, Pi-Anion, Carbon Hydrogen Bond, Pi-Alkyl

Berdasarkan Tabel 2, visualisasi diagram interaksi 2D spesifik untuk kandidat dengan skor afinitas tertinggi, yaitu Senyawa 15 dan Senyawa 13, ditunjukkan masing-masing pada Gambar 3 dan Gambar 4.



Gambar 3. Diagram interaksi 2D Senyawa 15 di dalam kantung aktif protein ER- α



Gambar 4. Diagram interaksi 2D Senyawa 13 di dalam kantung aktif protein ER- α

4. Evaluasi *Drug-likeness* (*Lipinski's Rule of Five*) dan Profil ADMET

Tahap penapisan sifat fisikokimia dan profil farmakokinetik dilakukan untuk memastikan kelayakan seluruh senyawa uji sebagai sediaan obat oral. Skrining berdasarkan Aturan Lima Lipinski menunjukkan bahwa seluruh (20) senyawa turunan imidazopyrimidin memenuhi kriteria dasar yang dipersyaratkan:

- Berat Molekul (MW): Berkisar antara 299,33 hingga 382,25 g/mol (syarat ≤ 500 g/mol).
- Hydrogen Bond Acceptor (HBA): Berkisar antara 4 dan 6 (syarat ≤ 10).
- Hydrogen Bond Donor (HBD): Seluruh senyawa bernilai 0 (syarat ≤ 5).

Karakteristik fisikokimia dan kepatuhan terhadap aturan Lipinski dari masing-masing kandidat obat dirangkum secara mendalam pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Skrining Drug-likeness Turunan Senyawa Imidazopirimidin Berdasarkan Aturan Lima Lipinski

Compounds	Hydrogen Bond Donor (<5)	Hydrogen Bond Acceptor (<10)	logP(o/w) (<5)	Weight (MW) (<500 g/mol)
1	5	0	3.869	329.359
2	5	0	3.871	329.359
3	4	0	4.507	333.778
4	6	0	3.581	343.342
5	6	0	3.879	357.369
6	4	0	5.432	382.25
7	4	0	5.134	368.223
8	4	0	4.803	347.805
9	4	0	4.068	317.323
10	4	0	3.915	299.333
11	4	0	4.213	313.36
12	4	0	4.713	378.229
13	4	0	4.805	347.805
14	4	0	4.511	327.387
15	4	0	5.147	381.357
16	5	0	4.461	363.804
17	4	0	4.66	351.768
18	4	0	5.441	401.775
19	5	0	4.024	347.349
20	5	0	4.463	363.804
4-Hidroksitam oksifen	3	2	6.390	388.530

Selanjutnya, pengujian profil ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) komputasional memberikan parameter farmakokinetik spesifik sebagai berikut:

- Absorpsi: Parameter kelarutan air (*water solubility*) seluruh senyawa uji berada pada rentang -2,907 hingga -2,921 log mol/L. Permeabilitas Caco-2 menunjukkan nilai di atas 1,0 untuk Senyawa 3, 9, 10, 11, 12, dan 14.
- Distribusi: Nilai Plasma Protein Binding (PPB) tertinggi ditemukan pada Senyawa 10 (1,377), sedangkan Senyawa 4, 5, dan 19 menunjukkan nilai negatif.

- Metabolisme: Seluruh senyawa uji terprediksi bertindak sebagai substrat untuk enzim CYP3A4.
- Ekskresi: Nilai *total clearance* berkisar antara 0,469 hingga 0,729 log mL/min/kg, dengan Senyawa 15 memiliki laju eliminasi terendah (0,469) dan Senyawa 20 memiliki laju tertinggi (0,729).
- Toksisitas: Seluruh senyawa (20 kandidat) menunjukkan skor negatif pada parameter hepatotoksisitas. Nilai akut toksisitas rute oral pada tikus (LD_{50}) berkisar antara 2,343 hingga 2,460 mol/kg.

Ringkasan data komprehensif mengenai profil farmakokinetik dan keamanan toksisitas dari seluruh senyawa turunan serta ligan kontrol dipaparkan pada Tabel 4.

Tabel 4. Profil Prediksi ADMET Senyawa Turunan Imidazopirimidin dan Ligan Kontrol

Senyawa	Parameters							
	Absorption		Distribution	Metabolism	Excretion	Toxicity		
	Water solubility (-4 - 0)	Caco2 permeability (>0.90)	PPB (<90%)	CYP3A4 (No)	Total Clearance (0 - 0.5)	AMES toxicity (No)	Hepatotoxicity (No)	LD50 (0.5 - 2.0)
1	-2.91	1.372	0.09	Yes	0.621	Yes	No	2.404
2	-2.909	1.342	0.11	Yes	0.686	Yes	No	2.408
3	-2.909	1.404	0.479	Yes	0.602	Yes	No	2.418
4	-2.907	1.322	-0.042	Yes	0.68	Yes	No	2.404
5	-2.913	1.341	-0.077	Yes	0.686	Yes	No	2.423
6	-2.919	-0.204	0.396	Yes	0.513	No	No	2.448
7	-2.911	-0.235	0.431	Yes	0.506	No	No	2.429
8	-2.917	-0.197	0.46	Yes	0.562	Yes	No	2.437
9	-2.908	1.361	0.233	Yes	0.612	Yes	No	2.409
10	-2.907	1.377	1.377	Yes	0.609	Yes	No	2.411
11	-2.908	1.378	0.492	Yes	0.614	Yes	No	2.412
12	-2.909	1.41	0.477	Yes	0.583	Yes	No	2.419
13	-2.916	-0.194	0.444	Yes	0.609	Yes	No	2.435
14	-2.916	1.376	0.457	Yes	0.621	Yes	No	2.429
15	-2.919	-0.185	0.453	Yes	0.469	Yes	No	2.454
16	-2.918	-0.173	0.041	Yes	0.664	Yes	No	2.43
17	-2.916	-0.155	0.185	Yes	0.656	Yes	No	2.434
18	-2.919	-0.187	0.44	Yes	0.506	Yes	No	2.46
19	-2.921	-0.151	-0.066	Yes	0.691	Yes	No	2.343
20	-2.918	-0.195	0.062	Yes	0.729	Yes	No	2.433
4-Hidroksitamoksifen	-5.099	1.026	-0.292	Yes	0.594	Yes	No	2.409

PEMBAHASAN

1. Analisis *Molecular Docking* dan *Re-Docking*

Penambatan molekuler berfungsi sebagai alat komputasi yang sangat penting untuk memprediksi konformasi ikatan dan afinitas antara ligan uji dan makromolekul target tertentu. Simulasi ini mengkaji interaksi pada tingkat atom untuk mengidentifikasi pose ikatan yang paling stabil secara termodinamika di dalam situs aktif reseptor (Bugnon et al., 2024). Fase validasi awal memerlukan prosedur re-docking ligan asli ke dalam kantong situs aktif protein ER- α (PDB ID: 3ERT) untuk memastikan keandalan parameter-parameter tersebut. Parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD) mengukur penyimpangan spasial antara pose *docking* yang diprediksi dan struktur kristal asli yang dihasilkan melalui proses ko-kristalisasi (Ramírez & Caballero, 2018). Nilai RMSD yang kurang dari atau sama dengan 2,0 Å umumnya menunjukkan bahwa protokol docking tersebut sangat valid (Poli et al., 2016).

Simulasi re-docking protein ER- α menghasilkan nilai RMSD yang valid sebesar 1,8 Å, yang berhasil memenuhi kriteria validasi standar. Skor afinitas ikatan yang kuat sebesar -11,9 kcal/mol menyertai validasi spasial ini, yang menunjukkan adanya interaksi yang sangat spontan dan stabil di dalam rongga reseptor (Azis et al., 2026). Tabel 1 merangkum data perbandingan menyeluruh mengenai parameter ikatan dan interaksi residu sebelum dan sesudah proses *re-docking*.

Analisis interaksi asam amino menunjukkan konsistensi yang tinggi antara struktur kristal asli dan posisi hasil *re-docking*. Residu-residu penambat utama, yaitu Arg394 dan Glu353, mempertahankan ikatan hidrogen konvensional untuk menstabilkan orientasi inti ligan. Sebagian besar interaksi non-hidrogen yang melibatkan residu Met421, Met388, Ile424, dan Leu428 berhasil direproduksi selama simulasi (Ahmad et al., 2026). Hasil ini menegaskan bahwa parameter docking yang telah ditetapkan sangat valid dan dapat diandalkan untuk evaluasi lebih lanjut terhadap 20 turunan imidazopirimidin.

Visualisasi interaksi 2D pada Gambar 2 menggambarkan jaringan sinergis yang menstabilkan kompleks protein-ligan. Ikatan hidrogen konvensional dengan Arg394 dan Glu353 menahan ligan dengan kokoh di dalam kantong pengikatan. Gaya elektrostatik, termasuk muatan tarik-menarik dan interaksi Pi-Kation dengan Asp351, semakin memperkuat konfigurasi struktural ini. Met343 dan Trp383 memberikan interaksi Pi-Sulfur yang stabil, sementara jaringan hidrofobik yang masif (Alkil dan Pi-Alkil) yang melibatkan Leu346, Ala350, Leu387, Leu391, Met388, Leu428, Ile424, Met421, dan Leu525 membentuk

struktur kompleks tersebut. Kerangka struktural yang komprehensif ini memberikan penjelasan yang kuat mengenai nilai energi ikatan yang sangat menguntungkan yang diperoleh pada tahap validasi (Masand et al., 2024).

Protokol penambatan molekuler yang telah divalidasi digunakan untuk melakukan penyaringan terhadap 20 turunan imidazopirimidin terhadap reseptor ER- α (PDB ID: 3ERT) guna menentukan afinitas ikatannya, stabilitas konformasi, dan profil interaksi atomiknya. Ligan kontrol 4-hidroksitamoksifen ditetapkan sebagai acuan dasar, menghasilkan skor docking (S) sebesar -11,1 kcal/mol dan nilai RMSD sebesar 1,8 Å. Tabel 2 menyajikan hasil penyaringan yang telah dikompilasi untuk semua senyawa uji dan ligan kontrol.

Ligand kontrol menunjukkan nilai RMSD sebesar 1,8 Å, yang membuktikan keandalan dasar sistem tersebut. Sebagian besar senyawa uji memenuhi persyaratan konformasi ini, dengan Senyawa 15 (RMSD 0,7 Å) dan Senyawa 1 (RMSD 0,8 Å) menunjukkan stabilitas struktural yang luar biasa di dalam kantong aktif dibandingkan dengan ligand kontrol. Beberapa turunan menghasilkan nilai RMSD di atas ambang batas yang dapat diterima sebesar 2,0 Å, termasuk Senyawa 2 (3,1 Å), Senyawa 16 (2,6 Å), Senyawa 10 (2,1 Å), dan Senyawa 19 (2,1 Å), yang menunjukkan penyimpangan konformasi yang lebih besar.

Senyawa 15 menunjukkan afinitas ikatan tertinggi di antara semua kandidat yang dievaluasi, dengan nilai S sebesar -11,94 kcal/mol. Gambar 3 memperlihatkan plot interaksi 2D di mana keunggulan struktural Senyawa 15 berasal dari penempatan strategis gugus CF-3-nya di dalam kantong hidrofobik protein ER- α . Gugus CF-3 yang sangat elektronegatif ini terlibat dalam ikatan halogen dengan Asp351 dan menyebabkan polarisasi awan elektron yang khas pada cincin aromatik ligan (Kaur et al., 2024). Modifikasi ini mengoptimalkan interaksi elektrostatik non-kovalen dan meminimalkan hambatan sterik di dalam daerah aktif. Jaringan interaksi hidrofobik yang padat yang melibatkan ikatan alkil dan pi-alkil dengan residu non-polar Leu346, Leu391, Leu525, Leu387, Met421, dan Ala350 memperkuat stabilitas keseluruhan kompleks tersebut. Kerangka hidrofobik yang luas ini secara efektif menolak molekul air dari kantong aktif untuk menghasilkan efek desolvasi, sehingga meningkatkan stabilitas termodinamika keseluruhan dari struktur protein-ligan.

Senyawa 13 juga menunjukkan efektivitas pengikatan yang sangat baik, melampaui nilai dasar skor docking dari standar acuan 4-hidroksitamoksifen. Keunggulan termodinamika Senyawa 13 ($S = -11,20$ kcal/mol) didasarkan pada kemampuannya untuk membentuk jaringan interaksi yang sangat spesifik dengan komponen asam amino utama

(Dai et al., 2023). Gambar 4 menunjukkan bahwa Senyawa 13 secara unik membentuk ikatan hidrogen konvensional secara langsung dengan tulang punggung residu Gly521. Ikatan spesifik pada tulang punggung ini berkontribusi secara signifikan terhadap stabilitas spasial kompleks ligan-protein. Interaksi aromatik berbentuk T (Pi-Pi) dengan Phe404 semakin memperkuat susunan ini, meniru pola interaksi yang ditunjukkan oleh antagonis modulator reseptor estrogen selektif yang telah dikenal (Marisa et al., 2021). Interaksi pi-sulfur tambahan dengan Met343 semakin menstabilkan postur ikatan Senyawa 13.

Senyawa 1 menunjukkan afinitas ikatan kompetitif sebesar $-10,88$ kcal/mol, yang sangat mendekati profil energi senyawa kontrol. Kandidat lain yang menonjol juga menunjukkan afinitas yang kuat di atas ambang batas $-10,0$ kcal/mol, khususnya Senyawa 9 ($-10,69$ kcal/mol) dan Senyawa 11 ($-10,62$ kcal/mol). Senyawa 19 menghasilkan afinitas ikatan terendah dalam rangkaian pengujian ini, dengan skor S sebesar $-8,01$ kcal/mol.

2. Drug-likeness and Pharmacokinetic Evaluation

Aturan Lima Lipinski (RO5) berfungsi sebagai parameter empiris yang sangat penting dalam penemuan obat untuk mengevaluasi kesesuaian suatu senyawa sebagai obat. Aturan ini memprediksi apakah suatu molekul memiliki sifat fisikokimia yang sesuai untuk pemberian secara oral pada manusia (Mahal et al., 2024). Sebuah kandidat obat oral yang baik harus memenuhi kriteria tertentu: berat molekul ≤ 500 Dalton, koefisien partisi (LogP) ≤ 5 , donor ikatan hidrogen ≤ 5 , dan akseptor ikatan hidrogen ≤ 10 (Boudou et al., 2024). Memenuhi kriteria ini memastikan penyerapan dan permeabilitas yang optimal dalam sistem biologis. Evaluasi kesesuaian senyawa sebagai obat secara *in silico* merupakan langkah prasyarat wajib sebelum memvalidasi interaksi reseptor-ligan melalui docking molekuler dan dinamika molekuler. Penerapan aturan Lipinski yang dikombinasikan dengan docking molekuler memungkinkan optimalisasi struktur yang efisien serta prediksi bioavailabilitas pada tahap awal untuk meminimalkan risiko kegagalan klinis (Wu et al., 2024). Tabel 3 menyajikan hasil penyaringan berdasarkan Aturan Lima Lipinski untuk dua puluh turunan imidazopirimidin dan ligan pembanding.

Massa molekul semua turunan yang diuji berkisar antara $299,33$ dan $382,25$ g/mol, yang sedikit lebih rendah daripada massa ligan kontrol sebesar $388,530$ g/mol. Semua senyawa berhasil memenuhi kriteria Lipinski dengan tetap berada jauh di bawah ambang batas maksimum 500 g/mol, yang menunjukkan ukuran molekul yang optimal untuk penetrasi membran sel. Nilai akseptor ikatan hidrogen (HBA) senyawa uji bervariasi antara 4

dan 6, sedangkan ligan kontrol menunjukkan nilai 3. Semua kandidat memenuhi persyaratan dengan tetap berada di bawah batas maksimum 10. Nilai donor ikatan hidrogen (HBD) untuk semua turunan uji adalah 0, sedangkan ligan kontrol menunjukkan nilai 2, yang sepenuhnya sesuai dengan ambang batas maksimum 5.

Koefisien partisi (LogP) dari ligan kontrol 4-hidroksitamoksifen mencapai 6,390, sehingga melampaui ambang batas standar (< 5). Beberapa senyawa uji termasuk Senyawa 6 (5,432), Senyawa 7 (5,134), Senyawa 15 (5,147), dan Senyawa 18 (5,441) menunjukkan nilai LogP sedikit di atas 5,0. Nilai-nilai ini tetap lebih rendah dan lebih menguntungkan dibandingkan dengan ligan kontrol, yang menunjukkan profil kelarutan dan permeabilitas yang lebih seimbang untuk turunan imidazopirimidin.

Simulasi ADMET (*Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity*) menjadi tahap penyaringan penting lainnya untuk menentukan profil farmakokinetik dan profil keamanan senyawa kandidat (Zaman et al., 2026). Metode *in silico* ini mengkaji bagaimana tubuh manusia memproses senyawa-senyawa tersebut dengan memprediksi efisiensi penyerapan, distribusi ke jaringan, metabolisme enzimatik, laju ekskresi, dan potensi toksisitas organ. Evaluasi ADMET komputasional mengurangi risiko kegagalan klinis, menghemat waktu, dan memangkas biaya eksperimental selama tahap awal perancangan obat. Penyaringan ini memastikan bahwa senyawa kandidat dengan afinitas reseptor tinggi juga memiliki bioavailabilitas oral yang memadai serta profil toksisitas yang rendah pada manusia (Mahammad et al., 2026). Tabel 4 memaparkan profil evaluasi ADMET yang komprehensif untuk dua puluh turunan imidazopirimidin dan bahan acuan standar.

Parameter kelarutan dalam air menunjukkan bahwa semua turunan yang diuji memiliki rentang kelarutan yang seragam antara -2,907 dan -2,921 log mol/L. Rentang ini menunjukkan profil kelarutan yang lebih baik dibandingkan dengan nilai ligan kontrol sebesar -5,099 log mol/L, yang mengindikasikan bahwa turunan imidazopirimidin larut lebih efektif dalam media biologis (Manda et al., 2026). Parameter permeabilitas Caco-2 menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa memiliki kemampuan permeasi membran yang baik dengan nilai di atas 1,0, terutama untuk Senyawa 3, 9, 10, 11, 12, dan 14. Karakteristik ini mengindikasikan kemungkinan besar terjadinya penyerapan oral yang baik di dalam saluran pencernaan manusia.

Parameter Ikatan Protein Plasma (PPB) dalam aspek distribusi menunjukkan nilai-nilai yang bervariasi di antara para kandidat (Manda et al., 2026). Senyawa 10 menghasilkan

nilai PPB tertinggi sebesar 1,377, sedangkan Senyawa 4, 5, dan 19 menunjukkan nilai negatif yang mengindikasikan konsentrasi fraksi obat aktif bebas yang tidak terikat dalam plasma lebih tinggi. Pola distribusi yang moderat tetap penting agar molekul obat dapat mencapai target biologisnya tanpa terikat secara berlebihan pada protein serum. Prediksi metabolisme menunjukkan bahwa semua senyawa uji berfungsi sebagai substrat bagi enzim CYP3A4. Hasil ini menyiratkan bahwa jalur metabolisme hati memproses metabolisme turunan imidazopirimidin ini untuk mendukung mekanisme eliminasi standar dari tubuh.

Parameter klirens total dalam profil ekskresi berkisar antara 0,469 hingga 0,729 log mL/menit/kg untuk semua kandidat uji (Mahammad et al., 2026). Senyawa 15 menghasilkan nilai klirens terendah sebesar 0,469, yang menunjukkan proses eliminasi yang lebih lambat dan mengindikasikan waktu tinggal yang lebih lama di dalam tubuh. Senyawa 20 menunjukkan nilai klirens tertinggi sebesar 0,729, yang menandakan ekskresi yang cepat. Atribut klirens ini secara langsung memengaruhi durasi biologis obat-obatan kandidat terhadap target ER- α pada jaringan kanker payudara.

Parameter toksisitas menunjukkan bahwa sebagian besar turunan yang diuji memiliki risiko mutagenik berdasarkan prediksi uji AMES, kecuali Senyawa 6 dan 7 yang menghasilkan hasil mutagenik yang sepenuhnya negatif. Semua kandidat menunjukkan skor hepatotoksitas negatif, yang mengindikasikan profil keamanan yang baik terhadap jaringan hati (Zaman et al., 2026). Nilai toksisitas akut oral pada tikus (LD_{50}) berkisar secara moderat antara 2,343 dan 2,460 mol/kg. Senyawa 18 menghasilkan nilai (LD_{50}) tertinggi sebesar 2,460 mol/kg, sedangkan Senyawa 19 menunjukkan nilai terendah sebesar 2,343 mol/kg. Parameter kesesuaian sebagai obat yang baik dan profil ADMET yang seimbang sangat berkorelasi dengan hasil docking molekuler, di mana kandidat dengan afinitas tinggi seperti Senyawa 15, 13, dan 1 membentuk jaringan hidrogen dan hidrofobik yang stabil dengan residu kantong ER- α utama (Met343, Leu346, Leu391, Met421, dan Ala350) tanpa mengalami hambatan sterik atau kelemahan lipofilik yang berlebihan.

KESIMPULAN

Studi *in silico* ini mengidentifikasi Senyawa 15, 13, dan 1 sebagai kandidat paling menjanjikan di antara dua puluh turunan imidazopirimidin yang dievaluasi untuk terapi kanker payudara yang spesifik terhadap target, yaitu protein Reseptor Estrogen Alfa (ER- α). Senyawa 15 menunjukkan afinitas ikatan yang unggul sebesar -11,94 kcal/mol dan stabilitas

konformasi yang optimal (RMSD 0,7 Å) di dalam situs aktif reseptor. Semua kandidat yang diuji memenuhi persyaratan bioavailabilitas oral berdasarkan Aturan Lima Lipinski, dengan menunjukkan parameter lipofilik yang lebih seimbang dibandingkan standar acuan 4-hidroksitamoksifen. Penyaringan farmakokinetik mengonfirmasi penyerapan gastrointestinal yang baik, klirens metabolik standar, serta keamanan organ yang sangat baik karena tidak adanya hepatotoksisitas sama sekali. Optimasi struktural di masa depan sebaiknya berfokus pada modifikasi turunan non-mutagenik, seperti Senyawa 6 dan 7, agar sesuai dengan profil afinitas tinggi dari kandidat teratas. Temuan komputasional ini memberikan landasan struktural yang valid untuk memajukan kandidat obat terpilih ke tahap validasi eksperimental *in vitro* dan *in vivo* terhadap target.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, S., Qazi, S., Bano, N., Uddin, R., Gautam, P. K., & Raza, K. (2026). Multitarget docking and molecular enumeration reveal DdpMPyPEPhU as a potent modulator of cell cycle, glucocorticoid, and estrogen signalling in breast cancer. *PLOS ONE*, 21(3), Article e0344028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0344028>
- Azis, F. D. A., Shofia, V., Latifah, L., & Purnomo, H. (2026). Molecular docking of kaempferol, quercetin, and vitamin C from shallot bulb as antioxidant agents targeting peroxiredoxin 5 for the protection of mitochondrial DNA against oxidative stress. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 11(1), 51–58. <https://doi.org/10.37874/ms.v11i1.1836>
- Boudou, F., Belakredar, A., Berkane, A., Keziz, A., Alsaedi, H., Cornu, D., Bechelany, M., & Barhoum, A. (2024). Phytochemical profiling and in silico evaluation of *Artemisia absinthium* compounds targeting *Leishmania* N-myristoyltransferase: Molecular docking, drug-likeness, and toxicity analyses. *Frontiers in Chemistry*, 12, Article 1508603. <https://doi.org/10.3389/fchem.2024.1508603>
- Bugnon, M., Röhrig, U. F., Goullieux, M., Perez, M. A. S., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2024). SwissDock 2024: Major enhancements for small-molecule docking with Attracting Cavities and AutoDock Vina. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W324–W332. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae300>
- Chen, Y., Feng, Y., Luan, W., Zhang, W., & Di, L. (2025). Discovery of PKM2 activators from *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* via computer-aided drug design and experimental validation. *Fitoterapia*, 186, Article 106793. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2025.106793>
- Dahiya, M., & Dureja, H. (2022). Sorafenib for hepatocellular carcinoma: Potential molecular targets and resistance mechanisms. *Journal of Chemotherapy*, 34(5), 286–301. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2021.1955202>
- Dai, R., Bao, X., Zhang, Y., Huang, Y., Zhu, H., Yang, K., Wang, B., Wen, H., Li, W., & Liu, J. (2023). Hot-spot residue-based virtual screening of novel selective estrogen-receptor degraders for breast cancer treatment. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 63(23), 7588–7602. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c01503>

- Hasanova, S., Gumus, E., & Zor, E. (2026). Recent advances in electrochemical sensors for the detection of anticancer drugs. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 270, Article 117278. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2025.117278>
- Kaur, K., Verma, H., Gangwar, P., Jangid, K., Dhiman, M., Kumar, V., & Jaitak, V. (2024). Design, synthesis, in silico and biological evaluation of new indole based oxadiazole derivatives targeting estrogen receptor alpha. *Bioorganic Chemistry*, 147, Article 107341. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107341>
- Mahal, A., Al-Janabi, M., Eyüpoğlu, V., Alkhouri, A., Chtita, S., Kadhim, M. M., Obaidullah, A. J., Alotaibi, J. M., Wei, X., & Pratama, M. R. F. (2024). Molecular docking, drug-likeness and DFT study of some modified tetrahydrocurcumins as potential anticancer agents. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 32(1), Article 101889. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101889>
- Mahammad, S. P., Muripiti, V., Narsaiah, C., Rameshwar, N., & Mavurapu, S. (2026). Synthesis of thiazolidine-2,4-dione tethered pyrazolyl coumarin hybrids and in-silico ADMET predictions. *Chemical Data Collections*, 63, Article 101237. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2026.101237>
- Manda, S., Sahoo, B. K., Chatakonda, V., Padmaja, P., Akula, R. K., Abhale, A. K., Pasikanti, S., Ramesh, M., & Reddy, P. N. (2026). Paullones and structurally modified pyrrolo[1,2-a]quinoxalin-4(5H)-ones as anticancer scaffolds: Design, synthesis, molecular modelling, ADMET and biological evaluation. *Journal of Molecular Structure*, 1368, Article 146224. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2026.146224>
- Marino, P., Mininni, M., Deiana, G., Marino, G., Divella, R., Bochicchio, I., Giuliano, A., Lapadula, S., Lettini, A. R., & Sanseverino, F. (2024). Healthy lifestyle and cancer risk: Modifiable risk factors to prevent cancer. *Nutrients*, 16(6), Article 800. <https://doi.org/10.3390/nu16060800>
- Marisa, D., Hayatie, L., Juliati, S., Suhartono, E., & Komari, N. (2021). Molecular docking of phytosterols in *Stenochlaena palustris* as anti-breast cancer. *Acta Biochimica Indonesiana*, 4(2), 59. <https://doi.org/10.32889/actabioina.59>
- Márquez-Mendoza, J. M., Baranda-Ávila, N., Lizano, M., & Langley, E. (2025). Micro-RNAs targeting the estrogen receptor alpha involved in endocrine therapy resistance in breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1871(5), Article 167783. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167783>
- Masand, V. H., Al-Hussain, S. A., Alzahrani, A. Y., Al-Mutairi, A. A., Hussien, R. A., Samad, A., & Zaki, M. E. A. (2024). Estrogen receptor alpha binders for hormone-dependent forms of breast cancer: e-QSAR and molecular docking supported by X-ray resolved structures. *ACS Omega*, 9(14), 16759–16774. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c00906>
- Narasimhan, B., & Sapra, A. (2026). Benzimidazole derivatives as anticancer agents: A review of recent literature and structure-activity relationships. *Letters in Drug Design & Discovery*, Article 100237. <https://doi.org/10.1016/j.lddd.2025.100237>
- Patel, S., Globisch, C., Pulugu, P., Kumar, P., Jain, A., & Shard, A. (2022). Novel imidazopyrimidines-based molecules induce tetramerization of tumor pyruvate kinase M2 and exhibit potent antiproliferative profile. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 170, Article 106112. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106112>

- Patel, S., Pulugu, P., Das, R., Chowdhury, M. G., Chatterjee, D. R., Srivastava, A., & Shard, A. (2025). Comprehensive exploration of novel imidazopyrimidine derivatives: Design, synthesis, computational assessment, and anti-breast cancer activity. *Journal of Molecular Structure*, 1326, Article 141062. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.141062>
- Poli, G., Martinelli, A., & Tuccinardi, T. (2016). Reliability analysis and optimization of the consensus docking approach for the development of virtual screening studies. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(Suppl. 2), 167–173. <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1193736>
- Porras, L., Ismail, H., & Mader, S. (2021). Positive regulation of estrogen receptor alpha in breast tumorigenesis. *Cells*, 10(11), Article 2966. <https://doi.org/10.3390/cells10112966>
- Ramírez, D., & Caballero, J. (2018). Is it reliable to take the molecular docking top scoring position as the best solution without considering available structural data? *Molecules*, 23(5), Article 1038. <https://doi.org/10.3390/molecules23051038>
- Shahab, M., Zulfat, M., & Zheng, G. (2024). Structure-based virtual screening, molecular simulation and free energy calculations of traditional Chinese medicine, ZINC database revealed potent inhibitors of estrogen-receptor α (ER α). *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 42(23), 13261–13274. <https://doi.org/10.1080/07391102.2023.2275174>
- Varela-Rial, A., Majewski, M., & De Fabritiis, G. (2022). Structure based virtual screening: Fast and slow. *WIREs Computational Molecular Science*, 12(2), Article e1544. <https://doi.org/10.1002/wcms.1544>
- Wu, J., Li, P., Mu, Y., Peng, R., Zhao, Z., Lei, J., Tu, A., Gao, Z., Bai, Y., & Wu, G. (2024). Structural optimization of quinazolin-4-one derivatives as novel SARS-CoV-2 Mpro inhibitors by molecular simulation. *Letters in Drug Design & Discovery*, 21(17), 3983–3997. <https://doi.org/10.2174/0115701808330125240812104856>
- Zaman, S. R., Parvin, M. S., Akter, M., Fuad, K. M., Islam, S. R., Mondol, M., & Islam, M. E. (2026). Computational identification of natural inhibitors of human neutrophil elastase as potential therapeutics for chronic obstructive pulmonary disease. *Immunobiology*, 231(4), Article 153209. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2026.153209>