

Studi *In Silico* Molekuler Turunan Kumarin sebagai Kandidat Inhibitor ER- α pada Antikanker Payudara

Molecular In Silico Study of Coumarin Derivatives as Candidate ER- α Inhibitors for Breast Cancer Anticancer Activity

Laura Wardani & Okta Suryani

Universitas Negeri Padang

wardalaura20@gmail.com; okta.suryani.os@fmipaunp.ac.id

Submitted:	Revised:	Accepted:	Published:
Aug 22, 2026	Sep 19, 2026	Oct 1, 2026	Oct 6, 2026

Abstract

Cancer is one of the leading causes of death worldwide, prompting the development of new candidate therapeutic agents. Coumarin derivatives have potential anticancer activity, but their pharmacokinetic characteristics, toxicity, and binding affinity for the target receptor require evaluation. This study aims to evaluate the suitability of 11 coumarin derivatives as candidate anticancer agents based on Lipinski's Rule of Five, absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity (ADMET) profiles, and binding affinities predicted through molecular docking. The study was conducted *in silico* through compound screening, docking method validation, and analysis of interactions with the target receptor. Validation by redocking the native ligand to the 3ERT receptor structure yielded an RMSD value of 0.696 Å, supporting the method's ability to reproduce the native ligand's binding pose. Of the 11 compounds evaluated, 6 passed screening and underwent further analysis through molecular docking. The analysis showed that suberosin had the best predicted binding affinity among the compounds that passed screening, with an estimated binding free energy (ΔG) of -6.3707 kcal/mol and a predicted inhibition constant (K_i) of 21.4175 μ M. Based on the screening and molecular docking results, suberosin is the most promising coumarin derivative candidate among the compounds analyzed. These findings provide a computational basis for prioritizing suberosin for *in vitro* and *in vivo* testing as a candidate anticancer agent.

Keywords: Coumarin Derivatives; Anticancer; ADMET; Molecular Docking; *In Silico*

Abstrak: Kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di dunia yang mendorong pengembangan kandidat agen terapeutik baru. Turunan kumarin memiliki potensi aktivitas antikanker, tetapi karakteristik farmakokinetik, toksisitas, dan afinitas ikatannya terhadap reseptor target perlu dievaluasi. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi kelayakan 11 senyawa turunan kumarin sebagai kandidat agen antikanker berdasarkan *Lipinski's Rule of Five*, profil absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas (ADMET), serta afinitas ikatan prediksi melalui *molecular docking*. Penelitian dilakukan secara *in silico* melalui penapisan senyawa, validasi metode penambatan, dan analisis interaksi dengan reseptor target. Validasi melalui penambatan ulang (*redocking*) ligan asli pada struktur reseptor 3ERT menghasilkan nilai RMSD sebesar 0,696 Å, yang mendukung kemampuan metode dalam mereproduksi pose ikatan ligan asli. Dari 11 senyawa yang dievaluasi, 6 senyawa lolos penapisan dan dianalisis lebih lanjut melalui penambatan molekuler. Hasil analisis menunjukkan bahwa suberosin memiliki afinitas ikatan prediksi terbaik di antara senyawa yang lolos penapisan, dengan estimasi energi bebas ikatan (ΔG) sebesar $-6,3707$ kcal/mol dan konstanta inhibisi prediksi (K_i) sebesar $21,4175$ μ M. Berdasarkan hasil penapisan dan penambatan molekuler, suberosin merupakan kandidat turunan kumarin yang paling potensial dalam kelompok senyawa yang dianalisis. Temuan ini memberikan dasar komputasional untuk memprioritaskan suberosin dalam pengujian *in vitro* dan *in vivo* sebagai kandidat agen antikanker.

Kata Kunci: Turunan Kumarin; Antikanker; ADMET; Penambatan Molekuler; *In Silico*.

PENDAHULUAN

Kanker payudara kini menjadi salah satu jenis kanker yang paling sering didiagnosis di dunia. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2020, terdapat 2,26 juta kasus baru kanker payudara, dan penyakit ini merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada perempuan di seluruh dunia (Sung et al., 2021). Metode pengobatan kanker yang dilaporkan meliputi pembedahan, terapi radiasi, dan terapi sistemik, termasuk kemoterapi, terapi bertarget, terapi hormonal, dan imunoterapi (Miller et al., 2022). Untuk menekan laju metastasis, terapi konvensional seperti kemoterapi sitotoksik sistemik dan terapi pembedahan telah diterapkan secara luas; namun, pendekatan tradisional ini sering kali menimbulkan dampak negatif yang signifikan, meliputi efek toksisitas off-target pada sel sehat, supresi sumsum tulang belakang, kemandulan, serta timbulnya resistensi obat sekunder pasca-pengobatan jangka panjang (Waks & Winer, 2019).

Guna mengatasi keterbatasan terapi konvensional, pendekatan target molekuler terfokus menjadi strategi ideal yang dikembangkan dalam kimia medisinal modern, salah satunya dengan menargetkan Estrogen Receptor Alpha (ER- α) (Patel & Bihani, 2018). Protein ER- α merupakan faktor transkripsi yang teraktivasi oleh ligan dan memegang peran sentral dalam meregulasi ekspresi gen yang mengontrol siklus sel serta diferensiasi jaringan

payudara (Shiau et al., 1998). Protein ER- α menarik untuk diujicobakan secara *in silico* sebagai antikanker payudara dengan menemukan pengganti Tamoxifen yang berisiko resistensi dalam penggunaan jangka panjang (Makki et al., 2026).

Konsep hibridisasi molekuler, di mana dua atau lebih farmakofor potensial digabungkan ke dalam satu kerangka molekuler, dapat memberikan hasil yang menjanjikan dalam pengobatan dengan gugus kumarin, mengingat hal ini berpotensi menghasilkan obat antikanker baru dengan toksisitas rendah, spesifisitas yang lebih baik, dan efektivitas yang ditingkatkan (Koley et al., 2024). Penambahan substituen strategis seperti gugus hidroksi (-OH) dan metil (-CH₃) pada inti kumarin diprediksi dapat mengoptimalkan pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik dengan residu asam amino kunci sekaligus meningkatkan stabilitas kompleks ligan-protein (Rawat & Bhaskar, 2022).

Meskipun potensi farmakologis kumarin sangat menjanjikan (Ghany et al., 2022), studi mengenai pengaruh variasi posisi dan jumlah substituen pendorong elektron (metil dan hidroksi) terhadap afinitas pengikatan ER- α secara komparatif masih terbatas. Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi beberapa senyawa turunan kumarin terhadap protein target ER- α (PDB ID: 3ERT) melalui profil *drug-likeness* dan ADMET untuk mengevaluasi farmakokinetik dan kesesuaian sebagai obat dalam kimia farmasi dari molekul kecil (Daina et al., 2017). Kemudian melakukan pendekatan penambatan molekuler (*molecular docking*) dan kalkulasi termodinamika konstanta inhibisi (K_i) (Meli et al., 2022). Hasil studi ini diharapkan dapat memberikan pemahaman komprehensif mengenai hubungan struktur dan aktivitas dari turunan kumarin, sekaligus merancang kandidat antikanker payudara yang efektif dan presisi.

METODE

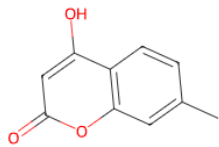
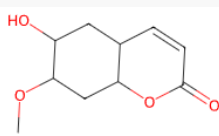
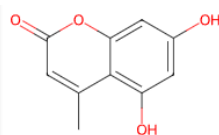
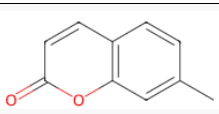
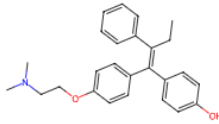
Pendekatan penelitian yang digunakan dalam studi ini adalah pendekatan kuantitatif komputasional (*in silico*). Pendekatan ini dipilih karena penelitian berfokus pada penapisan data fisikokimia dan farmakokinetik secara digital untuk memprediksi potensi serta mekanisme interaksi senyawa turunan kumarin. Setelah itu dilakukan pemodelan molekuler dan kalkulasi numerik termodinamika sebagai agen antikanker yang potensial. Dalam beberapa tahun terakhir, baik kumarin alami maupun turunan sintetiknya semakin mendapat perhatian karena aktivitas biologisnya yang luas, yang sebagian besar disebabkan oleh

kemampuannya berinteraksi dengan berbagai enzim dan target molekuler dalam sistem hidup (Annunziata et al., 2020).

11 Senyawa turunan Kumarin diambil dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), dipilih berdasarkan riwayat penelitian terdahulu yang tercatat berpotensi digunakan sebagai antikanker. Senyawa tersebut antara lain: Psoralidin, 3-fenilkumarin, Suberosin, Scopoletin, Bergamottin, Wedelolactone, 4-klorometil-7-hidroksikumarin, 4-hidroksi-7-metilkumarin, 6-hidroksi-7-metilkumarin, 5,7-hidroksi-4-metilkumarin, dan 7-metilkumarin. Masing-masing SMILES senyawa kandidat dapat digunakan terlebih dahulu menggunakan web SwissADME (<https://swissadme.ch>), pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/prediction>), dan ADMETlab 3.0 (<https://admetlab3.scbdd.com/server/screening>) untuk mengetahui sifat, keamanan, dan toksisitasnya dalam tubuh manusia serta potensi sebagai antikanker.

Table 1. Daftar kode senyawa turunan Kumarin

Kode	Senyawa	Struktur Molekul
1	Psoralidin	
2	3-fenilkumarin	
3	Suberosin	
4	Scopoletin	
5	Bergamottin	
6	Wedelolactone	
7	4-klorometil-7-hidroksikumarin	

Kode	Senyawa	Struktur Molekul
8	4-hidroksi-7-metilkumarin	
9	6-hidroksi-7-metilkumarin	
10	5,7-hidroksi-4-metilkumarin	
11	7-metilkumarin	
12	4-hidroksitamoxifen (ligan asli)	

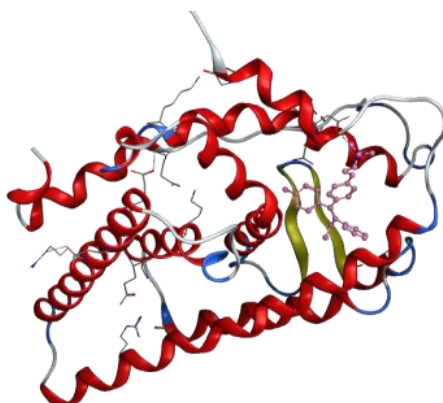
Beberapa senyawa turunan kumarin yang terdapat dalam Table 1 dilakukan analisis *Lipinski's Rule of Five* sebagai tahap awal uji komputasi. Parameter LogP mengukur tingkat hidrofobisitas suatu molekul. Senyawa dengan LogP <5 cenderung tertahan di lapisan lipid bilayer dan terdistribusi luas, sehingga mengurangi selektivitas pada enzim target serta meningkatkan potensi toksisitas. Sebaliknya, nilai LogP negatif menyebabkan senyawa terlalu larut air sehingga gagal menembus membran lipid (Kilo et al., 2019).

Nilai Mw <500 g/mol dianggap ideal karena molekul dengan ukuran berlebih cenderung mengalami hambatan saat melewati pori-pori epitel usus dan mengurangi efisiensi penyerapan. Berat molekul sering digunakan sebagai salah satu filter untuk menentukan apakah suatu molekul dapat diserap dengan baik melalui jalur oral atau tidak (Guan et al., 2018). Sementara jumlah donor ikatan hidrogen dan akseptor ikatan hidrogen yang terbatas sangat penting untuk menjaga keseimbangan hidrofilisitas dan lipofilisitas; terlalu banyak ikatan hidrogen menyebabkan molekul sulit menembus lapisan lipid interior membran sel usus (Coimbra et al., 2021). Telah diamati juga bahwa parameter PSA berperan sangat besar dalam permeabilitas membran pada difusi pasif, yang sepenuhnya sejalan dengan permeabilitas usus (Lee et al., 2020).

Terpenuhinya parameter *Lipinski's Rule of Five* dan fisikokimia ini mengindikasikan bahwa seluruh kandidat senyawa turunan kumarin memiliki permeabilitas membran dan

profil permeasi usus yang baik, sehingga sangat layak dan memenuhi syarat untuk dilanjutkan ke tahap analisis prediksi profil ADMET secara *in silico*. Sebelum melakukan simulasi penampatan molekuler (*molecular docking*) penting untuk memprediksi sifat-sifat Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas obat (ADMET) senyawa kandidat sejak dini. Evaluasi dari ADMET akan memberikan penilaian menyeluruh terhadap perilaku obat tersebut dalam tubuh dan memprediksi kemanjuran serta keamanannya secara klinis (Zhang et al., 2025).

Senyawa kumarin yang telah lolos seleksi, dilakukan preparasi untuk mendapatkan senyawa dengan bentuk geometri paling stabil dengan aplikasi MOE 2022.02 dalam database terpisah. Sampel yang digunakan sebagai reseptor dalam simulasi adalah ER- α yang diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>) dengan ID: 3ERT. Sampel kemudian dilakukan preparasi dengan memisahkan protein serta ligan internal menggunakan aplikasi yang sama dengan tujuan melakukan validasi internal (*redocking*). Hasil *redocking* menggunakan reseptor 3ERT dengan ligan 4-hidroksitamoksifen dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Protein reseptor 3ERT dengan 4-hidroksitamoksifen

HASIL

Hasil evaluasi *Lipinski's Rule of Five* dan fisikokimia pada Tabel 2, 10 dari 11 senyawa kandidat tercatat memiliki nilai dibawah batas yang telah ditentukan. Berdasarkan analisis pada Tabel 2, senyawa 1 hingga 10 dinyatakan memenuhi syarat kelayakan calon obat dengan nilai H-Donor <5, H-Aseptor <10, LogP <5, Mw <500 g/mol, *Rotatable bonds* <10, dan PSA <140 Å. Pelanggaran hanya ditemukan pada senyawa 11 akibat nilai LogP yang melebihi ambang batas (5,62). Meskipun demikian senyawa tersebut dapat dilanjutkan ke tahap analisis

ADMET untuk memenuhi kriteria kelayakan sebagai calon obat. Namun, senyawa 1, 5, dan 6 memiliki nilai yang paling tinggi diantara lainnya sehingga diprediksi terlihat cukup berisiko. Maka dari itu penting untuk dilakukan analisis lebih lanjut untuk memastikan risiko yang dapat diprediksi menggunakan parameter lainnya.

Tabel 2. Analisis Lipinski's Rule of Five dan fisikokimia

Senyawa	Lipinski Ro5				Rotatable Bonds (≤ 10)	PSA ($\text{\AA}$) (< 140)
	H-Donor (< 5)	H-Akseptor (< 10)	LogP (< 5)	Mw (g/mol) (< 500)		
1	2	5	4,02	336,34	2	83,81
2	0	2	2,90	222,24	1	30,21
3	0	3	2,68	244,29	3	39,44
4	1	4	0,67	192,17	1	59,67
5	0	4	4,26	338,40	6	52,58
6	3	7	1,97	314,25	1	113,27
7	1	3	1,21	176,17	0	50,44
8	1	4	0,32	198,22	1	55,76
9	2	4	0,81	192,17	0	70,67
10	0	2	1,55	160,17	0	30,21
11	1	3	5,62	387,51	8	32,70

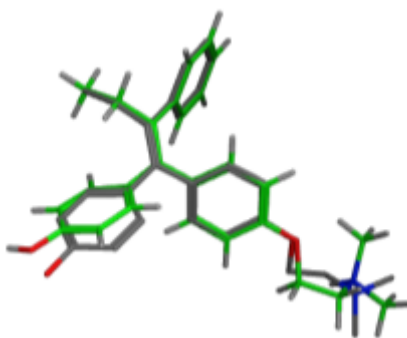
Berdasarkan analisis ADMET (Tabel 3) terhadap 11 senyawa turunan kumarin dan 1 ligan pembanding, seluruh senyawa menunjukkan persentase penyerapan usus yang sangat baik di atas 90%. Meskipun demikian, parameter absopsi lain seperti permeabilitas sel Caco-2 menunjukkan variasi signifikan Selain itu, pada aspek metabolisme dan distribusi, senyawa 1, 2, 7, dan 12 teridentifikasi sebagai substrat P-glikoprotein (P-gp) serta senyawa 5 dan 12 inhibitor P-glikoprotein (P-gp) dan enzim CYP2D6, yang berpotensi memicu masalah eliminasi maupun interaksi obat-obatan. Senyawa 1, 5, 6 11, dan 12 tercatat positif pada AMES toksisitas serta senyawa 8 dan 11 pada hepatotoksistas.

Tabel 3. Analisis ADMET

Compound	Absorption			Distribution			Metabolism			Toxicity			
	Water solubility (logS)	Caco-2 permeability (log Papp in 10 ⁻⁶)	Intestinal absorption (% Absorbed)	VDss (human) (log L/kg)	Fraction unbound (fu)	T 1/2 Ecretion (hours)	P-gp inhibitor	P-gp substrate	CYP2D6 inhibitor	AMES toxicity	Max. tolerated dose (log mg/kg/day)	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	Hepatotoxicity
1	-3,97	-4,8	93,48	0,052	0	1,47	No	Yes	No	Yes	0,02	2,37	No

2	-4,39	1,72	96,99	-0,006	0,12	0,82	No	Yes	No	No	0,061	1,75	No
3	-3,52	1,74	97,05	0,197	0,15	0,86	No	No	No	No	0,328	2,14	No
4	-2,50	1,18	95,27	0,034	0,36	1,64	No	No	No	No	0,614	1,38	No
5	-5,35	1,44	95,72	0,792	0,08	0,68	Yes	No	Yes	Yes	-0,079	2,04	No
6	-3,27	-0,23	93,75	0,129	0,03	1,10	No	No	No	Yes	0,546	2,41	No
7	-2,69	1,24	92,39	0,076	0,28	1,36	No	Yes	No	No	0,382	1,86	No
8	-2,42	1,219	94,78	-0,028	0,73	1,44	No	No	No	No	0,561	1,98	Yes
9	-0,95	1,156	90,25	-0,028	0,73	2,92	No	No	No	No	0,922	1,96	No
10	-0,67	0,3	93,68	0,567	0,42	1,32	No	No	No	No	-0,133	1,42	No
11	-1,89	1,627	97,54	-0,058	0,33	0,74	No	No	No	Yes	0,216	2,09	Yes
12	-5,09	1,026	93,54	0,305	0,01	0,96	Yes	Yes	Yes	Yes	-0,037	2,41	No

Maka dari itu, senyawa yang layak untuk dilakukan *molecular docking* adalah senyawa 2, 3, 4, 7, 9, 10. Meskipun senyawa 2 dan 7 diprediksi positif terhadap P-gp substrat, hal ini tidak menutup peluang untuk dikembangkan lebih lanjut dan tetap melakukan uji interaksi dengan protein target bersama senyawa kandidat lainnya.



Gambar 2. Hasil redocking ligan asli 3ERT dengan 4-hidroksitamoksifen

Gambar 2 menunjukkan hasil redocking ligan asli 3ERT dengan 4-hidroksitamoksifen pada sisi aktif reseptor digunakan untuk memvalidasi protokol *molecular docking*. Posisi dan orientasi ligan hasil redocking yang mendekati pose ligan kristal menunjukkan bahwa parameter *docking* yang digunakan mampu mereproduksi interaksi ligan dengan target secara baik.

Table 4. Hasil *molecular docking*

Nama Senyawa	Nilai ΔG	Nilai K_i (μM)	RMSD ($\text{\AA}$)
3-Fenilkumarin (2)	-5,6478	72,543	0,848
Suberosin (3)	-6,3707	21,417	0,695
Scopoletin (4)	-5,0457	200,396	0,676
4-klorometil-7-hidroksikumarin (7)	-5,1982	154,924	0,578

Nama Senyawa	Nilai ΔG	Nilai K_i (μM)	RMSD ($\text{\AA}$)
6-hidroksi-7-metilkumarin (9)	-5,3144	127,337	0,973
5,7-hidroksi-4-metilkumarin (10)	-4,9940	218,667	0,698
Redocking	-9,3421	0,142	0,923
Kontrol Positif	-9,0988	0,214	1,092

Pada hasil *molecular docking* dalam Tabel 4, simulasi terhadap 6 kandidat senyawa turunan kumarin terpilih menunjukkan variasi afinitas ikatan yang dapat diterima secara termodinamika ($\Delta G < 0$). Di antara seluruh kandidat yang diuji, Suberosin tercatat memiliki afinitas ikatan paling kuat dan ΔG paling stabil serta nilai konstanta inhibisi terkecil. Peringkat afinitas ikatan berikutnya diikuti oleh 3-Fenilkumarin dan 6-hidroksi-7-metilkumarin, sedangkan 5,7-hidroksi-4-metilkumarin menunjukkan afinitas ikatan paling rendah.

PEMBAHASAN

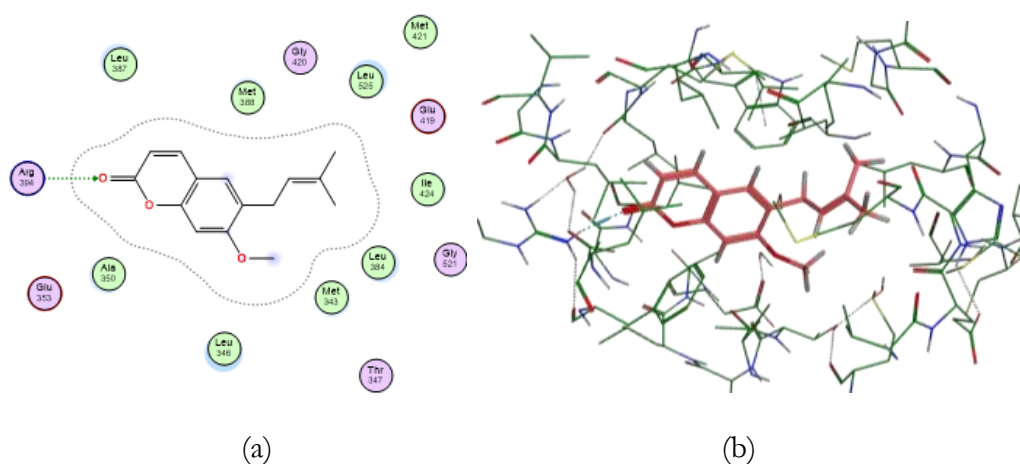
Studi molekuler dilakukan menggunakan parameter dari *Lipinski's Rule of Five*, fisikokimia, dan ADMET terlebih dahulu guna efisiensi selektifitas kandidat sebelum dilakukan *molecular docking*. Beberapa parameter absorpsi yang digunakan terdiri atas *Water Solubility* (kelarutan dalam air), *Caco-2 Permeability* sebagai indikator laju senyawa untuk menembus dinding usus, dan *Intestinal Absorption* indikator penyerapan oleh dinding usus (Daina et al., 2017). Pada distribusi yang menjadi fokus disini adalah VDss (*Volume of Distribution at Steady State*) dengan rentang aman 0,71 – 2,18 L/kg dan *Fraction Unbound* yaitu fraksi obat bebas dalam plasma yang tidak terikat oleh protein darah sehingga mampu menembus jaringan. Sistem prediksi fraksi ini telah diteliti untuk ekskresi dan klirens ginjal, dengan memasukkan faktor-faktor seperti fraksi yang tidak terikat dalam plasma guna meningkatkan akurasi (Venkataraman et al., 2025). Tercatat semua kandidat lolos pada tahap ini.

Pada segi metabolisme P-Glikoprotein (P-gp) adalah protein transporter yang terlibat dalam banyak proses ini, dimana model penghambatan P-gp atau substratnya digunakan sebagai indeks penting untuk mengevaluasi obat-obatan dari berbagai sudut pandang (Guan et al., 2018). Prediksi metabolisme obat dan interaksi dengan enzim sitokrom (salah satunya CYP2D6) telah terbukti menunjukkan hasil yang menjanjikan melalui berbagai pendekatan dengan akurasi tinggi (Venkataraman et al., 2025). Pada tahap ini, beberapa kandidat telah terseleksi sebagian.

Prediksi mutagenisitas AMES digunakan untuk memperkirakan potensi mutagenisitas suatu senyawa berdasarkan kemampuannya menghasilkan respons mutagenik (Levy et al., 2019). Prediksi hepatotoksitas digunakan untuk mengidentifikasi kemungkinan terjadinya gangguan atau kerusakan hati akibat paparan senyawa. Penggunaan dua parameter tersebut sebagai evaluasi toksisitas dan profil risiko dalam uji ADMET dapat membantu proses seleksi kandidat obat dengan mempertimbangkan aspek keamanan sebelum dilakukan pengujian eksperimental lebih lanjut.

Berdasarkan evaluasi keseluruhan, senyawa 2, 3, 4, 7, 9, dan 10 diidentifikasi sebagai kandidat yang layak dilanjutkan ke tahap *molecular docking*. Senyawa-senyawa ini menunjukkan profil keamanan yang paling optimal karena bersifat non-mutagenik, tidak memicu efek hepatotoksik, serta memiliki profil absorpsi Caco-2 *Permeability* yang memadai ($>0,3$). Di antara kandidat ini, senyawa 4 dan 9 menjadi yang paling unggul karena memiliki tingkat kelarutan air yang baik serta dosis toleransi maksimum yang cukup tinggi.

Sebaliknya, senyawa yang tidak layak dilanjutkan ke simulasi docking mencakup senyawa 1, 5, 6, 8, dan 11. Senyawa 1, 5, 6, dan 11 dieliminasi karena terbukti berpotensi mutagenik pada uji AMES *toxicity*, yang sangat berisiko memicu kerusakan DNA. Senyawa 8 dan 11 juga menunjukkan risiko merusak jaringan hati. Eliminasi awal berdasarkan parameter toksisitas ini penting untuk memastikan hanya kandidat dengan efikasi tinggi dan keamanan terjamin yang akan diproses lebih lanjut. Selain itu, senyawa 5 terdeteksi sebagai inhibitor CYP2D6 sekaligus P-gp inhibitor, sedangkan senyawa 1 dan 6 terhambat oleh nilai permeabilitas Caco-2 yang buruk.



Gambar 3. Interaksi ligan Suberosin secara 2D(a) dan 3D(b)

Visualisasi interaksi 2D dan 3D ligan Suberosin pada situs aktif reseptor menunjukkan bahwa kestabilan kompleks protein-ligan didorong kuat oleh kombinasi interaksi spesifik dan kontak hidrofobik. Terlihat pada Gambar 3 bahwa Suberosin membentuk dua interaksi ikatan hidrogen non-klasik ($C-H \cdots \pi$) yang signifikan, yaitu antara cincin aromatik benzopiran dengan residu Leu387 serta antara cincin fenil dengan residu Ile424. Keberadaan ikatan tersebut dan luasnya kontak hidrofobik ini mengonfirmasi mengapa Suberosin memiliki afinitas ikatan yang tinggi dan mampu mengikat situs aktif reseptor secara presisi dan stabil (Itoh et al., 2019). Ikatan ini juga terjadi pada hasil redocking dengan residu Ile424.

KESIMPULAN

Berdasarkan integrasi keseluruhan analisis *in silico* mulai dari kualifikasi *Lipinski's Rule of Five*, profil ADMET, hingga simulasi *molecular docking*, dapat disimpulkan bahwa Suberosin merupakan kandidat turunan kumarin yang paling layak dan potensial untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai agen terapi antikanker. Suberosin diprediksi terbukti lebih unggul karena memiliki sifat farmakokinetik yang aman serta memberikan afinitas ikatan paling stabil dan daya inhibisi tertinggi terhadap reseptor target dibandingkan kandidat turunan kumarin lainnya. Perlu dilakukan pengujian dengan inhibitor lain yang masih terkait dan berpotensi dalam antikanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel Ghany, L. M. A., El-Dydamony, N. M., Helwa, A. A., Abdelraouf, S. M., & Abdelnaby, R. M. (2022). Coumarin-acetohydrazide derivatives as novel antiproliferative agents via VEGFR-2/AKT axis inhibition and apoptosis triggering. *New Journal of Chemistry*, 46, 17394–17409. <https://doi.org/10.1039/D2NJ02436E>
- Annunziata, F., Pinna, C., Dallavalle, S., Tamborini, L., & Pinto, A. (2020). An overview of coumarin as a versatile and readily accessible scaffold with broad-ranging biological activities. *International Journal of Molecular Sciences*. <https://doi.org/10.3390/ijms21134618>
- Coimbra, J. T. S., Feghali, R., Ribeiro, R. P., Ramos, M. J., & Fernandes, P. A. (2021). The importance of intramolecular hydrogen bonds on the translocation of the small drug piracetam through a lipid bilayer. *RSC Advances*, 11(2), 899–908. <https://doi.org/10.1039/d0ra09995c>
- 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, Article 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>

- Guan, L., Yang, H., Cai, Y., Sun, L., Di, P., Li, W., Liu, G., & Tang, Y. (2019). ADMET-score—A comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness. *MedChemComm*, 10, 148–157. <https://doi.org/10.1039/c8md00472b>
- Itoh, Y., Nakashima, Y., Tsukamoto, S., Kurohara, T., Suzuki, M., Sakae, Y., Oda, M., Okamoto, Y., & Suzuki, T. (2019). N⁺–C–H···O hydrogen bonds in protein-ligand complexes. *Scientific Reports*, 9, Article 767. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36987-9>
- Koley, M., Han, J., Soloshonok, V. A., Mojumder, S., Javahershenas, R., & Makarem, A. (2024). Latest developments in coumarin-based anticancer agents: Mechanism of action and structure–activity relationship studies. *RSC Medicinal Chemistry*, 15, 10–54. <https://doi.org/10.1039/D3MD00511A>
- La Kilo, A., Aman, L. O., Sabihi, I., & La Kilo, J. (2019). Studi Potensi Pirazolin Tersubstitusi 1-N dari Thiosemicarbazone sebagai Agen Antiamuba melalui Uji In Silico [Study of potential of 1-N-substituted pyrazoline analogues of thiosemicarbazones as antiamoebic agent using in silico screening]. *Indonesian Journal of Chemical Research*, 7(1), 9–24. <https://doi.org/10.30598/ijcr.2019.7-akr>
- Lee, M.-H., Ta, G. H., Weng, C.-F., & Leong, M. K. (2020). In silico prediction of intestinal permeability by hierarchical support vector regression. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), Article 3582. <https://doi.org/10.3390/ijms21103582>
- Levy, D. D., Zeiger, E., Escobar, P. A., Hakura, A., van der Leede, B.-J. M., Kato, M., Moore, M. M., & Sugiyama, K.-I. (2019). Recommended criteria for the evaluation of bacterial mutagenicity data (Ames test). *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 848, Article 403074. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2019.07.004>
- Makki, A. A., Oubeid, F., Edris, A., Mamoun, R., Yousif, M., Ali, M. B., Mohamed Tom, D., Abbas, A., Ibraheem, W., Alzain, A. A., Osman, W., & Ashour, A. (2026). Computational identification of ER α antagonists derived from natural products for breast cancer treatment. *Salud, Ciencia y Tecnología*, 6, Article 2681. <https://doi.org/10.56294/saludcyt20262681>
- Meli, R., Morris, G. M., & Biggin, P. C. (2022). Scoring functions for protein-ligand binding affinity prediction using structure-based deep learning: A review. *Frontiers in Bioinformatics*, 2, Article 885983. <https://doi.org/10.3389/fbinf.2022.885983>
- Miller, K. D., Nogueira, L., Devasia, T., Mariotto, A. B., Yabroff, K. R., Jemal, A., Kramer, J., & Siegel, R. L. (2022). Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(5), 409–436. <https://doi.org/10.3322/caac.21731>
- Patel, H. K., & Bihani, T. (2018). Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, 186, 1–24. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.12.012>
- Rawat, A., & Bhaskar, A. V. (2022). Recent advances on anticancer activity of coumarin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, 5, Article 100038. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2022.100038>
- Shiau, A. K., Barstad, D., Loria, P. M., Cheng, L., Kushner, P. J., Agard, D. A., & Greene, G. L. (1998). The structural basis of estrogen receptor/coactivator recognition and the antagonism of this interaction by tamoxifen. *Cell*, 95(7), 927–937. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81717-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81717-1)

- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Venkataraman, M., Rao, G. C., Madavareddi, J. K., & Maddi, S. R. (2025). Leveraging machine learning models in evaluating ADMET properties for drug discovery and development. *ADMET and DMPK*, 13(3), Article 2772. <https://doi.org/10.5599/admet.2772>
- Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019). Breast cancer treatment: A review. *JAMA*, 321(3), 288–300. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
- Zhang, J., Li, H., Zhang, Y., Huang, J., Ren, L., Zhang, C., Zou, Q., & Zhang, Y. (2025). Computational toxicology in drug discovery: Applications of artificial intelligence in ADMET and toxicity prediction. *Briefings in Bioinformatics*, 26(5), Article bbaf533. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaf533>