MASALIQ
Jurnal Pendidikan dan Sains

e-ISSN: 2808-8115
p-ISSN: 2809-1051

Terindeks: Sinta 5, Copernicus, Dimensions, Scilit, Lens, Crossref, Garuda, Google Scholar, Base, etc

https://doi.org/10.58578/masaliq.v6i3.9744

STUDI *IN SILICO* TURUNAN KUMARIN DARI *DAPHNE MEZEREUM* SEBAGAI INHIBITOR EGFR PADA KANKER PARU-PARU

In Silico Study of Coumarin Derivatives from *Daphne mezereum* as EGFR Inhibitors in Lung Cancer

Roja Seppurnama Sari & Okta Suryani
Universitas Negeri Padang
rojaseppurnamas@gmail.com; okta.suryani.os@fmipa.unp.ac.id

Article Info:

Submitted:	Revised:	Accepted:	Published:
Mar 11, 2026	Apr 8, 2026	Apr 20, 2026	Apr 25, 2026

Abstract

Lung cancer is one of the leading causes of cancer-related death worldwide and is often associated with overexpression of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), making the development of EGFR inhibitors an important therapeutic strategy. This study aims to evaluate the potential of coumarin derivatives from *Daphne mezereum* as EGFR inhibitor candidates in lung cancer therapy using an *in silico* approach. This study used computational methods, including molecular docking to analyze binding affinity and ligand–protein interactions, drug-likeness evaluation based on Lipinski's rule, and ADMET analysis to predict pharmacokinetic properties and toxicity. The results show that all compounds had RMSD values ≤ 2 Å, with a re-docking value of 1.1614 Å, indicating the validity of the method. Compound 2 showed the highest binding affinity and optimal interaction with the Met769 residue in EGFR, which plays a role in lung cancer cell proliferation, but it did not meet Lipinski's criteria and had a less optimal ADMET profile. Conversely, compound 3 (umbelliferone) showed a balance between affinity, drug-likeness, and a good ADMET profile, including high absorption and non-

Masaliq Journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

toxic properties. The conclusion of this study emphasizes that compound 3 is more prospective as a lung cancer drug candidate, while compound 2 (7-hydroxycoumarin-5,8-di-β-D-glucopyranoside) has potential as a lead compound for further optimization. These findings contribute to the development of EGFR-targeted therapy based on coumarin derivatives and emphasize the importance of computational approaches in efficient and rational drug design.

Keywords: Molecular Docking; Coumarin Derivatives; *Daphne mezereum*; EGFR; Lung Cancer.

Abstrak: Kanker paru-paru merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di dunia dan sering dikaitkan dengan overekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), sehingga pengembangan inhibitor EGFR menjadi strategi terapi yang penting. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi turunan kumarin dari *Daphne mezereum* sebagai kandidat inhibitor EGFR dalam terapi kanker paru-paru menggunakan pendekatan *in silico*. Penelitian ini menggunakan metode komputasional yang meliputi *molecular docking* untuk menganalisis afinitas pengikatan dan interaksi ligan–protein, evaluasi *drug-likeness* berdasarkan aturan Lipinski, serta analisis ADMET untuk memprediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki nilai RMSD ≤ 2 Å, dengan nilai *re-docking* sebesar 1,1614 Å, yang menandakan validitas metode. Senyawa 2 menunjukkan afinitas pengikatan tertinggi dan interaksi optimal dengan residu Met769 pada EGFR yang berperan dalam proliferasi sel kanker paru-paru, tetapi tidak memenuhi kriteria Lipinski dan memiliki profil ADMET yang kurang optimal. Sebaliknya, senyawa 3 (*umbelliferon*) menunjukkan keseimbangan antara afinitas, *drug-likeness*, dan profil ADMET yang baik, termasuk absorpsi tinggi dan sifat non-toksik. Simpulan penelitian ini menegaskan bahwa senyawa 3 lebih prospektif sebagai kandidat obat kanker paru-paru, sedangkan senyawa 2 (7-hidroksikumarin-5,8-di-β-D-glukopiranosida) berpotensi sebagai *lead compound* untuk optimasi lebih lanjut. Temuan ini memberikan kontribusi terhadap pengembangan terapi bertarget EGFR berbasis turunan kumarin serta menegaskan pentingnya pendekatan komputasi dalam desain obat yang efisien dan rasional.

Kata Kunci: *Molecular Docking*; Turunan Kumarin; *Daphne mezereum*; EGFR; Kanker Paru-Paru.

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit metastatik yang terjadi akibat pertumbuhan dan prolifera sel abnormal yang tidak terkendali yang dapat berakibat fatal. Salah satu jenis kanker dengan dampak signifikan adalah kanker paru-paru, yang menjadi penyebab utama kematian akibat kanker di dunia dengan merokok sebagai faktor resiko utama (Al-fartusie et al., 2025). Data *Global Cancer Observatory* (BLOBACON 2020), menunjukkan bahwa lebih dari 2,48 juta kasus baru dengan kanker paru-paru menyumbang sekitar 1,8 juta kematian di dunia, dimana 85% adalah kasus kanker paru-paru non sel kecil (NSCLC). Di indonesia, kanker paru menempati urutan ketiga (8,8%) setelah kanker payudara (16,6%), dan kanker serviks (9,2%), dengan penderita paling banyak ditemukan pada laki-laki (14,1%) (Nasional, 2023).

Perkembangan terapi kanker paru-paru telah menunjukkan kemajuan signifikan, melalui pendekatan terapi berbasis target molekuler. Salah satu adalah *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), yaitu reseptor tirosin kinase yang berperan penting dalam proliferasi dan kelangsungan hidup sel. Aktivitas EGFR yag tidak terkontrol berdampak terhadap perkembangan tumor yang menjadikannya penting dalam terapi NSCLC (Kucharczuk et al., 2018; Mousavinejad, 2026). Pasien dengan mutasi EGFR aktif umumnya merespon baik terhadap terapi inhibitor EGFR-TKI. Berbagai inhibitor EGFR-TKI seperti erlotinib, gefitinib, afatinib, dan osimertinib menunjukkan aktivitas klinis yang baik, namun efektivitasnya masih dibatasi oleh selektivitas yang kurang optimal dan efek samping seperti ruam kulit dan gangguan gastrointestinal, sehingga diperlukan pengembangan inhibitor baru yang lebih efektif dan aman (Bora et al., 2025).

Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah pemanfaatan senyawa alami, khususnya turunan kumarin sebagai kandidat antikanker. Kumarin merupakan senyawa benzopiron dengan struktur benzen dan α-piron dengan fleksibel struktur yang memungkinkan untuk dimodifikasi, dan menghasilkan farmakologis yang luas, seperti antikoagulan, antimikroba, antivirus, antiinflmasi, antioksidan, dan antikanker. Berbagai turunan kumarin menunjukkan sitotoksisitas terhadap sel kanker, sehingga berpotensi sebagai agen kemoterapi (Davda et al., 2025). Beberapa penelitian sebelumnya, telah melaporkan potensi senyawa kumarin dan turunanya yang di ektrak dari berbagai tumbuhan, diantaranya kumarin dari tumbuhan kayu manis, daphnetin dari tumbuhan daphne, dan fraxetin dari tanaman pacar kuku yang menunjukkan aktifitas biologis dan potensi terepeutik dalam pengobatan penyakit glaukoma (Verawati et al., 2024). Baru-baru ini, telah ditemukan isolat murni turunan kumarin pada ektrak kulit kayu pada tumbuhan *Daphnen mezereum. Daphne mezereum* banyak ditemukan di wilayah eropa dan asia. Dalam beberapa penelitian disebutkan bahwa genus daphne kaya akan senyawa bioaktif, meliputi kumarin, flavonoid, steroid, lignan, dan terpen serta dengan potensi farmakologis luas yang banyak dimanfaatkan untuk mengatasi rematik, tukak lambung, nyeri peradangan, nyeri perut, pembengkakan dan aborsi. Berbagai senyawa turunan kumarin yang berhasil di isolasi dari tumbuhan tersebut adalah Asam 3-(2-(β-D-glukopiranosiloksi)-4-[(7-hidroksi-6-metoksi-2-okso-2H-kromen-3-il)oksi]fenil)propanoat **(1),** 7-hidroksikumarin-5,8-di-β-D-glukopiranosida **(2),** umbelliferone **(3),** herniarin **(4)** (Ilic et al., 2024; Shakeel et al., 2025). Meskipun demikian, sejauh ini masih belum ada penelitian yang khusus mengidentifikasi potensi dari turunan kumarin yang terdapat di dalam ektrak tumbuhan (*Daphnen mezereum)* sebagai obat kanker paru-paru.

Pengembangan obat baru umumnya memerlukan waktu, biaya, dan sumber daya yang besar. Oleh karena itu, pendekatan komputasi melalui studi *in silico* menjadi startegi yang efektif dan efisien dalam tahap penemuan obat. Metode seperti molekular docking dan prediksi ADMET memugkinkan identifikasi kandidat senyawa yang paling menjanjikan terhadap target protein serta profil farmakokinetik yang baik, cepat, dan hemat biaya. Berdasarkan hal di atas, Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa turunan kumarin dari ektrak *Daphnen mezereum* sebagai inhibitor EGFR melalui molekular docking. Studi ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai interaksi molekuler antar ligan dan reseptor serta mengidentifikasi kandidat senyawa yang berpotensi sebagai agen terapi kanker paru-paru.

METODE

Preparasi protein

Persiapan protein dilakukan dengan mengambil sruktur kristal tiga dimensi protein EGFR (PDB ID:1M17) yang diperoleh dari Protein Data Bank. https://www.rcsb.org/structure/1M17. Persiapan protein dilakukan dengan perangkat lunak (MOE 2022). Preparasi diawali dengan menghapus semua molekul air, ligan ko-kristal, dan ion dari kompleks protein yang tidak diperlukan. Kemudian, dilakukan penambahan atom hidrogen melalui fitur Protonate 3D dan sesuai dengan kondisi pH fisiologis (pH 7) dan memperbaiki kesalahan struktur. Protein distabilkan melalui proses minimisasi energi menggunakan medan gaya Amber 10-EHT. Situs aktif pada protein ditentukan dengan menggunakan fitur Site Finder pada MOE, sehingga diperoleh konformasi protein yang stabil dan sesuai untuk docking.

Preparasi ligan

Empat senyawa turunan kumarin yang diisolasi dari tumbuhan *Daphnen mezereum,* yaitu Asam 3-(2-(β-D-glukopiranosiloksi)-4-[(7-hidroksi-6-metoksi-2-okso-2H-kromen-3 il)oksi]fenil)propanoat **(1)**, 7-hidroksikumarin-5,8-di-β-D-glukopiranosida **(2)**, umbelliferone **(3)**, herniarin **(4)** (Ilic et al., 2024; Shakeel et al., 2025), dengan erlotinib sebagai kontrol positif (Tabel 1). Struktur 2D dari senyawa digambarkan dengan menggunakan *ChemDraw* dan dari database PubChem https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ dalam bentuk kode smiles dan dikonversi menjadi struktur 3D dalam MOE. Selanjutnya, dilakukan penambahan muatan parsial, protonasi pada suhu 300 K dan sesuai dengan pH fisiologis (pH 7) dan

minimisasi energi menggunakan medan gaya Amber 10-EHT untuk mendapatkan bentuk struktur yang paling stabil. Kemudian, disimpan dalam database dan siap digunakan untuk proses docking (Zieniuk et al., 2022).

Docking

Proses molekular docking dilakukan dengan perangkat lunak berbasis MOE untuk memprediksi interaksi antara ligan dan protein target (EGFR PDB ID 1M17). Situs aktif ditentukan berdasarkan posisi ligan erlotinib yang terkristalisasi bersama. Proses docking menghasilkan 30 pose untuk setiap ligan, kemudian dipiih 5 pose terbaik berdasarkan nilai *binding energy* dengan fungsi penilaian London ΔG. Pose optimal ditentukan dari nilai energi ikatan terendah (S-score) dan divalidasi menggunakan RMSD, di mana pose dengan nilai RMSD paling kecil (< 2,0 Å) dipilih sebagai konformasi paling optimal. Interaksi utama seperti ikatan hodrogen, ikatan ionik, dan interaksi π dianalisis untuk menentuka kestabilan dan potensi aktivitas senyawa (Hassaballah, Aya et al., 2025).

Validasi doking

Validasi docking dilakukan melalui redocking ligan yang dikristalisasi bersamaan ke dalam reseptor 1M17 yag telah disiapkan menggunakan parameter docking yang sesuai. Ligan yang terikat pada struktur kristal dilepaskan terlebih dahulu dari sisi aktif protein, kemudian didocking kembali ke dalam kantung pengikatan yang sama. (Olalekan et al., 2018).

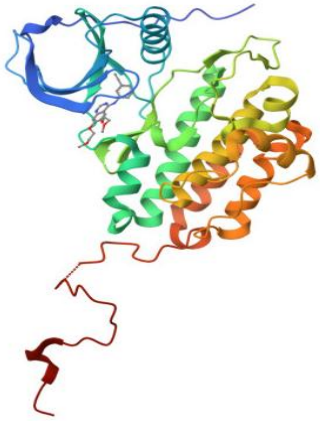
Prediksi Drag-Likeness dan ADMET

Predksi Drag-Likeness dilakukan berdasarkan Aturan Lima Lipinski (meliputi berat molekul, logP, penerima/pendonor ikatan H, dan ikatan yang dapat berputar). Molekul yang mematuhi aturan ini cenderung memiliki bioavailabilitas yang baik. Prediksi serta evaluasi berbagai parameter kelayakan suatu obat, seperti mutagenisitas, tingkat dosis farmakologis senyawa, diprediksi menggunakan server SwissADME https://www.swissadme.ch/, admetSAR https://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2 (Olalekan et al., 2018). Analsisis ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) merupakan bagain penting farmakokinetik molekul obat, dengan menggunakan situs pkCSM dengan menggunakan data SMILES yang di masukkan ke website yang kemudiandi *running*.

HASIL

1. Struktur Protein Target

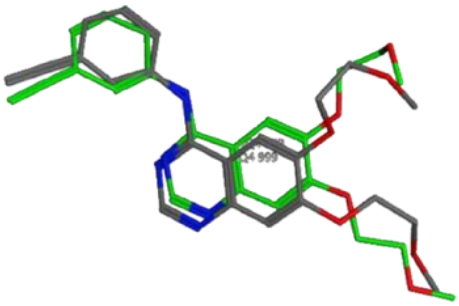
Struktur Kristal protein EGFR (PDB ID: 1M17) diperoleh dari database PDB yang divisualisasikan dengan menggunakan perangkat lunak *Molecular Opening Environment* (MOE) menunjukkan keberadaan logan ko-kristal pada sisi aktif, seperti (gambar 1).



Gambar 1. Struktur 3D protein EGFR beserta ligan ko-kristal

2. Validasi Docking

Validasi metode docking dilakukan melalui proses redocking ligan asli ke dalam situs aktif protein. Nilai RMSD yang diperoleh sebesar 1,1614 Å, yang menunjukkan kesesuaian antara posisi ligan hasil redocking dengan struktur kristal (gambar 2).



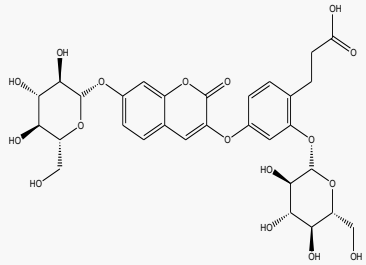
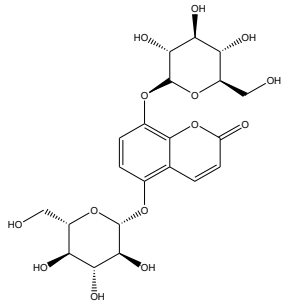
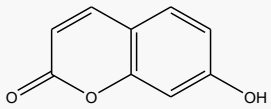
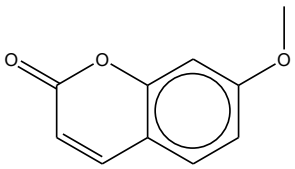
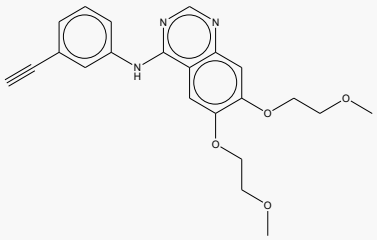
Gambar 2. Visualisasi hasil redoking nativ ligan

3. Molekular Docking

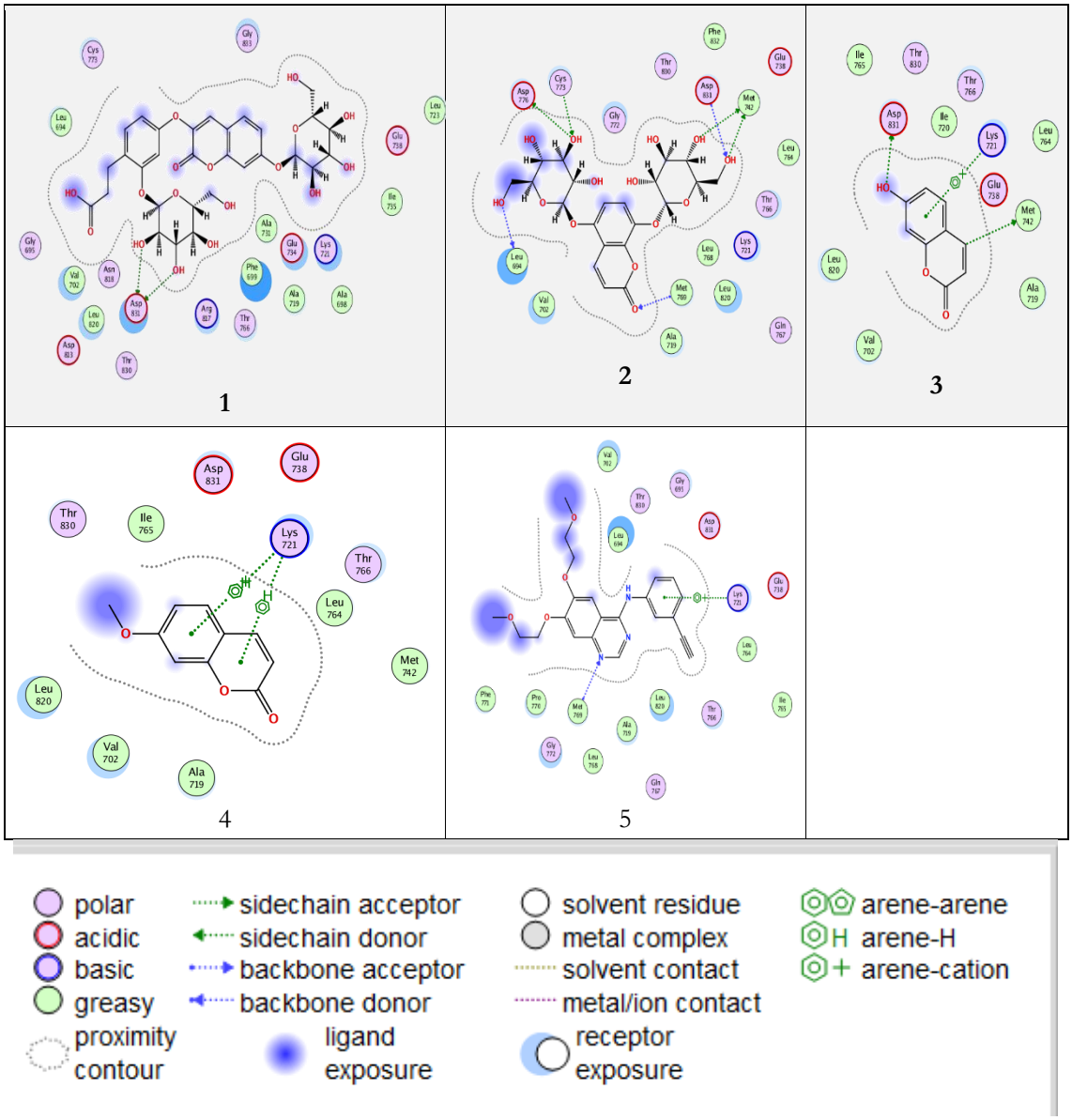
Hasil docking menunjukkan nilai afinitas pengikatan masing-masing senyawa terhadap protein EGFR. Ligan uji yang digunakan seperti yang terlihat pada Tabel 1, merupakan senyawa turunan kumarin dari tanaman *Daphne mezereum* dengan erlotinib sebagai

kontrol positifnya. Interaksi antar ligan dan residu asam amino pada situs aktif divisualisasikan dalam bentuk diagram 2D (gambar 3).

Table 1. Hasil molekular docking Senyawa turunan kumarin dari tumbuhan *Daphne mezereum* (Ilic et al., 2024; Shakeel et al., 2025)

No.	Senyawa 2D	Binding Afinitas (Kcal/mol)	RMSD	Residu asam amino	Interaksi
1	 Asam 3-(2-(β-D-glukopiranosiloksi)-4-[(7-hidroksi-6-metoksi-2-okso-2H-kromen-3 il)oksi]fenil)propanoat (1)	-8.3748	1.8303	ASP381 ASP381	H-Donor H-Donor
2	 7-hidroksikumarin-5,8-di-β-D-glukopiranosida (2)	-8.0028	1.4201	MET742 MET742 ASP776 LEU694 MET769 ASP831 CYS773	H-Donor H-Donor H-Donor H-Donor H-Akseptor H-Akseptor H-Akseptor
3	 Umbelliferone (3)	-5.2084	0.4694	MET742 ASP831 LYS721	H-Donor H-Donor Pi-kation
4	 Herniarin (4)	-5.0655	0.5608	LYS721 LYS721 LYS721	Pi-H Pi-H Pi-kation
5		-7.7232	1.3797	MET 769 LYS 721	H-Akseptor Pi-kation

No.	Senyawa 2D	Binding Afinitas (Kcal/mol)	RMSD	Residu asam amino	Interaksi
	erlotinib (kontrol positif)				



Gambar 3. Ligan interaksi senyawa Asam 3-(2-(β-D-glukopiranosiloksi)-4-[(7-hidroksi-6-metoksi-2-okso-2H-kromen-3 il)oksi]fenil)propanoat **(1),** 7-hidroksikumarin-5,8-di-β-D-glukopiranosida **(2),** Umbelliferone **(3),** Herniarin **(4),** erlotinib (kontrol positif) **(5).**

Berdasarkan data pada Tabel 1, nilai binding affinity masing-masing senyawa adalah −8.3748 kcal/mol (senyawa 1), −8.0028 kcal/mol (senyawa 2), −5.2084 kcal/mol (senyawa 3), dan −5.0655 kcal/mol (senyawa 4), sedangkan kontrol positif erlotinib menunjukkan nilai

−7.7232 kcal/mol. Di antara senyawa uji, senyawa 1 dan 2 memiliki nilai binding affinity yang lebih rendah (lebih negatif) dibandingkan kontrol, sementara senyawa 3 dan 4 menunjukkan nilai yang lebih tinggi.

4. Analisis Drug-Likeness (Lipinski dan Veber)

Parameter drug-likeness berdasarkan aturan Lipinski dan Veber disajikan pada Tabel 2. Secara umum, senyawa 3 dan 4 menunjukkan kesesuaian dengan sebagian besar kriteria Lipinski, sedangkan senyawa 1 dan 2 memiliki beberapa parameter yang melebihi batas, terutama pada jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen serta berat molekul. Nilai bioavailability score bervariasi, dengan nilai tertinggi ditunjukkan oleh senyawa 3, 4, dan kontrol positif.

No.	Nama Senyawa	Lipinski Ro5				Veber		Bioavailability Score
		H-Donor (<5)	H-Akseptor (<10)	Log P (<5)	Mw (g/mol) (<500)	Rotatable Bonds (≤ 10)	TPSA Å (<140)	
1.	1	9	16	1.54822	658.521	11	275.50	0.11
2.	2	8	14	-0.09789	493.353	6	228.97	0.17
3.	3	1	3	1.4986	162.144	0	50.44	0.55
4.	4	0	3	1.8016	176.171	1	39.44	0.55
5.	Erlotinib (kontrol)	1	7	3.4051	393.443	10	74.73	0.55

Tabel 2. Evaluasi Drug-likeness Senyawa turunan kumarin dari tumbuhan *Dephne mezereum*

5. Analisis ADMET

Profil ADMET senyawa uji disajikan pada Tabel 3. Seluruh senyawa menunjukkan tingkat absorpsi usus yang tinggi dengan variasi pada permeabilitas Caco-2 dan kelarutan air. Parameter metabolisme menunjukkan bahwa sebagian besar senyawa tidak berperan sebagai inhibitor enzim CYP, kecuali senyawa 4. Berdasarkan parameter toksisitas, seluruh senyawa tidak menunjukkan potensi AMES toxicity maupun hepatotoksisitas, kecuali kontrol positif.

Table 3. Daftar senyawa turunan kumarin berdasarkan parameter ADMET dari tumbuhan *Daphne mezereum*

	Absopsi			Distribusi			Metabolisme				Ekskresi		Toksisitas	
Senyawa	**Water solubility**	**Caco2 permeability**	**HIA**	**VDss (human)**	**Fraction unbound**	**CYP 2C19**	**CYP 2C9**	**CYP 2D6**	**CYP 3A4**	**OCT2**	**Total Clearance**	**Max. tolerated dose**	**Oral Rat Acute Toxicity**	**Hepatotoxicity**
1	-2.905	-0.586	10.544	-0.198	0.207	No	No	No	No	No	-0.079	0.636	2.609	No
2	-3.104	-0.585	29.333	-0.321	0.368	No	No	No	No	No	0.741	0.01	2.764	No
3	-1.888	1.188	95.426	-0.061	0.421	No	No	No	No	No	0.715	0.491	1.913	No
4	-1.68	1.448	97.947	-0.147	0.341	No	No	No	No	No	0.784	0.501	1.906	No
Erlotinib	-5.13	1.019	96.092	-0.024	0.047	Yes	Yes	No	Yes	No	0.591	0.663	2.678	Yes

PEMBAHASAN

Molekular docking merupakan salah satu metode komputasi yang digunakan untuk mengevaluasi stabilitas dan kekuatan interaksi biologis antara ligan dan protein target yang dikendalikan secara in silico (Ferreira et al., 2015)**.** Parameter utama yang digunakan meliputi energi ikatan (*binding affinity*) dan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Prediksi binding afinitas antara protein dan ligan memperkirakan secara akurat interaksi antara protein dan ligan kecil untuk identifikasi kandidat obat yang potensial serta mendukung proses optimasi desain obat secara lebih efisien dan rasional (Wu et al., 2025). Energi ikatan menunjukan afinitas (kekuatan ikatan) antara senyawa uji dengan protein target. Energi ikatan yang semakin negatif menunjukkan afinitas yang semakin kuat. Sedangkan nilai RMSD menunjukkan deviasi posisi ligan hasil docking terhadap nativ ligand pada situs aktif protein. Metode docking dinyatakan valid apabila nilai RMSD ≤ 2 Å, di mana nilai yang lebih rendah mencerminkan kesesuaian konformasi yang lebih baik dengan struktur aslinya (Kadek et al., 2022; Pratama et al., 2021; Sari et al., 2020). Untuk menvalidasi kembali hasil metode docking, dilakukan perlakuan re-docking pada ligan asli (*netive ligand*) dari protein target yang

digunakan. Hasil redocking menghasilkan nilai RMSD sebesar 1,1614 Å menunjukkan bahwa metode yang digunakan telah memenuhi kriteria validitas.

Berdasarkan hasil docking, senyawa (1) dan (2) menunjukkan nilai binding afinitas yang lebih rendah (semakin negatif) (-8.3748 kcal/mol dan -8.0028 kcal/mol) dibandingkan kontrol positif erlotinib (-7.7232 kcal/mol) yang mengindikasikan afinitas pengikatan yang labih kuat. namun, analisis tidak hanya tergantung pada energi ikatan, melainkan pola interaksi dengan residu kunci protein. Target (PDB ID: 1M17), residu hinge seperti Met769 berperan penting dalam stabilitas komplek ligan-protein (Obakachi et al., 2026). Dari keempat senyawa uji, senyawa 2 menunjukkan profil interaksi paling optimal karena mampu berikatan dengan beberapa residu penting, termasuk Met769, Cys773, dan Asp776. Kombinasi interaksi hidrogen dan hidrofobik ini meningkatkan stabilitas kompleks sehingga menjelaskan tingginya afinitas pengikatannya. Meskipun begitu, ligan terbaik perlu dilakukan kelayakan senyawa tersebut sebagai kandidat obat melalui pengecekan lipinski's dan ADMET dari senyawa.

Aturan Lima Lipinski (Rule of Five) merupakan pedoman utama dalam menilai kelayakan senyawa sebagai kandidat obat oral yang mencakup kriteria logP <5, berat molekul <500 Da, donor ikatan hidrogen <5, dan akseptor <10. (Plinski & Plinska, 2020). Hasil analisis menunjukkan bahwa hanya senyawa 2 sampai 4 yang memenuhi batas berat molekul, sedangkan senyawa 1 melebihi batas (658,521 Da), sehingga berpotensi memiliki permeabilitas rendah. Seluruh senyawa memiliki nilai logP <5 yang mengindikasikan sifat cukup hidrofilik dengan permeabilitas yang memadai. Rentang optimal nilai logP yaitu berkisar antara 1-3 (Amelia et al., 2025; Shofi, 2022). Namun, senyawa 1 dan 2 melanggar parameter donor dan akseptor hidrogen, sementara senyawa 3 dan 4 memenuhi seluruh kriteria Lipinski serta memiliki nilai TPSA <140 $Å^2$, yang mendukung kemampuan difusi membran yang lebih baik.

Evaluasi ADMET menunjukkan bahwa seluruh senyawa memiliki kelarutan rendah dengan variasi permeabilitas usus. Senyawa 3 dan 4 menunjukkan permeabilitas Caco-2 >0,90 dan nilai HIA >30%, yang mengindikasikan absorpsi yang baik, sedangkan senyawa 1 dan 2 memiliki absorpsi yang lebih rendah (Nursanti, 2023). Pada aspek distribusi, seluruh senyawa memiliki nilai VDss (human) dan *fraction unbound* yang relatif tinggi dibandingkan kontrol yaitu -0.024 yang menunjukkan potensi distribusi jaringan dalam meningkatkan aktivitas biologisnya. Selain itu, tidak adanya inhibisi terhadap enzim CYP utama mengindikasikan

risiko interaksi obat yang rendah. Pada parameter ekskresi, sebagian besar senyawa menunjukkan eliminasi yang relatif cepat, dan seluruh senyawa tidak bersifat toksik, bahkan lebih aman dibandingkan kontrol (Amelia et al., 2025).

Secara keseluruhan hasil studi menunjukkan bahwa keempat senyawa memiliki profil yang berbeda terhadap target EGFR. Senyawa 2 menunjukkan afinitas pengikatan paling kuat melalui interaksi dengan residu kunci Met769 pada daerah hinge, yang mengindikasikan potensi tinggi sebagai inhibitor EGFR. Namun, senyawa ini tidak memenuhi kriteria Lipinski's Rule of Five dan memiliki profil ADMET yang kurang baik, sehingga lebih tepat dikategorikan sebagai *lead compound* yang memerlukan optimasi struktur. Sebaliknya, senyawa (3) menunjukkan keseimbangan yang lebih baik antara afinitas pengikatan dan sifat farmakokinetik, sehingga lebih prospektif sebagai kandidat obat.

Pada penelitian sebelumnya, Kumarin menunjukkan beragam aktivitas farmakologis yang berasal dari kemampuannya membentuk interaksi non-kovalen dengan berbagai protein, seperti ikatan hidrogen, koordinasi logam, gaya Van der Waals, dan interaksi elektrostatik. Sifat reaktif dari cincin piron dan benzena, serta struktur kimianya yang relatif sederhana, menjadikan kumarin menarik secara kimiawi, terutama karena distribusi muatan listriknya dipengaruhi oleh sistem ikatan rangkap terkonjugasi, sehingga mampu menghambat berbagai reseptor dan enzim yang berperan dalam proses karsinogenesis, termasuk EGFR (Ahmed et al., 2025). Kemudian, berdasarkan aplikasi farmakologisnya disebutkan bahwa senyawa turunan kumarin digunakan dalam penghambatan pertumbuhan sel lini kanker, salah satunya kanker paru-paru yang berkaitan dengan potensinya menghambat protein EFGR (Ahmed et al., 2025). Oleh karena itu, senyawa **2** (7-hidroksikumarin-5,8-di-β-D-glukopiranosida) dan senyawa **3** (umbelliferon) berpotensi menghambat aktivitas EGFR terhadap penyakit paru-paru melalui interaksi ligan–protein. Namun, Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan, karena metode molekular docking yang digunakan belum sepenuhnya menggambarkan kondisi biologis yang sebenarnya. Nilai binding affinity yang diperoleh juga bersifat prediksi, sehingga tidak selalu mencerminkan aktivitas biologis secara langsung. Selain itu, hasil prediksi sifat farmakokinetik berdasarkan Lipinski dan ADMET masih memerlukan pembuktian lebih lanjut melalui pengujian eksperimen. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan, baik melalui simulasi dinamika molekul maupun uji in vitro dan in vivo, untuk memastikan stabilitas dan efektivitas senyawa.

KESIMPULAN

Studi ini menunjukkan bahwa pendekatan molekular docking efektif dalam mengidentifikasi potensi turunan kumarin sebagai inhibitor *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Hasil validasi metode melalui re-docking menghasilkan nilai RMSD 1,1614 Å, yang menegaskan keandalan protokol docking. Analisis menunjukkan bahwa senyawa **2** ((7-hidroksikumarin-5,8-di-β-D-glukopiranosida) memiliki afinitas pengikatan tertinggi dan interaksi paling optimal dengan residu kunci Met769 pada daerah hinge, yang berperan penting dalam stabilitas kompleks ligan–protein. Namun, keterbatasan pada parameter Lipinski dan profil ADMET menunjukkan bahwa senyawa ini belum ideal sebagai kandidat obat dan lebih tepat dikategorikan sebagai lead compound yang memerlukan optimasi struktur. Sebaliknya, senyawa **3** (Umbelliferon) menunjukkan keseimbangan yang lebih baik antara afinitas pengikatan, kelayakan farmakokinetik, dan profil ADMET, sehingga lebih prospektif untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat. Secara ilmiah, penelitian ini menegaskan pentingnya integrasi analisis docking dan farmakokinetik dalam seleksi kandidat obat berbasis komputasi. Penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan optimasi struktur pada senyawa unggulan serta validasi melalui uji in vitro dan in vivo guna memastikan efektivitas dan keamanannya.

DAFTAR PUSTAKA

Ahmed, E. Y., Elghonemy, M. M., Batran, R. Z., Elasasy, M. E. A., El-Daly, S. M., Mahmoud, M. A., Awad, H. M., & Abdel Latif, N. A. (2025). Design, synthesis and molecular modeling of new coumarin–thiazole derivatives as dual EGFR/HDAC1 inhibitors: In vitro and in vivo anticancer assays. *RSC Advances, 15*(39), 32821–32832. https://doi.org/10.1039/D5RA04395F

Al-Fartusie, F. S., Khadim, R. M., & Hafid, A. (2025). A comprehensive review of lung cancer: Epidemiology, diagnosis, treatment, and risk factors in Iraq: A typical review of lung cancer. *Iraqi Journal of Cancer and Medical Genetics, 18*(1), 7–21. https://doi.org/10.29409/j7y8dw42

Bora, S., Patil, P., Chhajed, M., & Taleuzzaman, M. (2025). Design, synthesis, biological evaluation and in-silico study of thioether-linked 4-hydroxycoumarin-benzothiazole derivatives targeting EGFR for cancer therapy. *Discover Chemistry, 2*, Article 288. https://doi.org/10.1007/s44371-025-00369-8

Butt, H. S., Bada, L., Malterud, K. E., Inngjerdingen, K. T., & Wangensteen, H. (2025). New coumarins from a hot water extract of *Daphne mezereum* bark. *Phytochemistry Letters, 67*, Article 102954. https://doi.org/10.1016/j.phytol.2025.102954

Davda, B., Kumar Arun, J., Mishal, P. K., Kumar, A., Prasad, S., Kumar, D., Shah, H., Arora, I., & Firdaus, J. ul. (2025). Design, synthesis, and biological evaluation of coumarin derivatives: Investigating anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer activities

using in-vitro assays and cytotoxicity screening. *Journal of Neonatal Surgery, 14*(23S), 461–471. https://doi.org/10.63682/jns.v14i23S.5768

Elekofehinti, O. O., Ejelonu, O. C., Kamdem, J. P., Akinlosotu, O. B., Famuti, A., Adebowale, D. D., Iwaloye, O., Bulu, Y. I., Kade, I. J., & Rocha, J. B. T. (2018). Discovery of potential visfatin activators using in silico docking and ADME predictions as therapy for type 2 diabetes. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences, 7*(2), 241–249. https://doi.org/10.1016/j.bjbas.2018.02.007

Ferreira, L. G., dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules, 20*(7), 13384–13421. https://doi.org/10.3390/molecules200713384

Hassaballah, A. I., El-Ziaty, A. K., Gado, M. M., Sayed, H. A. E., Kamal, M., & Ali, R. S. (2025). Design, synthesis, characterization, molecular docking, and antimicrobial evaluation of novel heterocycles with acrylonitrile and anthracene moieties. *Scientific Reports, 15*, Article 19370. https://doi.org/10.1038/s41598-025-03272-5

Ilić, K., Zvezdanović, J., Živanović, S., Krstić, N., Zlatković, B., & Lazarević, J. (2024). Lipid peroxidation inhibition study of flower extract and two coumarins isolated from *Daphne mezereum* L. *Acta Medica Medianae, 63*(1), 39–46. https://doi.org/10.5633/amm.2024.0104

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/1438/2023 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Paru*. https://kemkes.go.id/app_asset/file_content_download/16998444836551918303c728.14190138.pdf

Nursanti, O. (2023). Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk Mendapatkan Kandidat Obat Antidiabetes. *Journal Pharmaceutical Care and Sciences, 3*(2), 1–9. https://doi.org/10.33859/jpcs.v3i2.293

Obakachi, V. A., Govender, K. K., & Govender, P. P. (2026). A dynamic scapping workflow for RTK domains: Computational modeling of natural products as dual modulators of EGFR and VEGFR signaling in breast cancer. *Molecular Diversity, 30*(1), 1459–1485. https://doi.org/10.1007/s11030-025-11263-x

Pliński, E. F., & Plińska, S. (2020). *Veber's rules in terahertz light* [Preprint]. Research Square. https://doi.org/10.21203/rs.2.22281/v1

Pratama, A. B., Herowati, R., & Ansory, H. M. (2021). Studi Docking Molekuler Senyawa dalam Minyak Atsiri Pala (*Myristica fragrans* H.) dan Senyawa Turunan Miristisin terhadap Target Terapi Kanker Kulit. *Majalah Farmaseutik, 17*(2), 233–242. https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v17i2.59297

Sari, I. W., Junaidin, & Pratiwi, D. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) pada Reseptor α-Glukosidase sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine, 7*(2), 54–60. https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.194

Setyawati, N. K. A. A., Santika, I. W. M., & Yustiantara, P. S. (2022). Molecular Docking Senyawa α-Mangostin sebagai Antiinflamasi secara In Silico. *Jurnal Jejaring Matematika dan Sains, 4*(2), 41–49. https://doi.org/10.36873/jjms.2022.v4.i2.707

Shofi, M. (2022). Activity of phenolic compounds in figs (*Ficus carica* L.) as antihyperlipidemic through in silico study. *Journal of Biology Education, 5*(1), 79–97. https://doi.org/10.21043/jobe.v5i1.13995

Ulmaladipa, A., Safitri, E. N., Ilham, A., Aulia, V. S., Uyun, K., Sandra, A. K., Hubi, M. D. A., Putri, T. T., Cahyani, S. P., Farisy, K., Junaidi, R. S., & Wibisono, N. (2025). Prediksi Insilico dan Farmakokinetika dari Senyawa Aktif *Cymbopogon nardus* L. sebagai Agen Potensial Modulasi Metabolisme Lipid. *Prosiding Seminar Nasional Ilmu Kesehatan*, 11–20.

Verawati, R., Ikhsan, F., & Suryani, O. (2024). Interaction of coumarin, daphnetin, fraxetin from natural materials with carbonic anhydrase II in inhibiting glaucoma. *Sains Natural: Journal of Biology and Chemistry, 14*(4), 187–197. https://doi.org/10.31938/jsn.v14i4.735

Wu, M.-H., Xie, Z., & Zhi, D. (2025). A Folding-Docking-Affinity framework for protein-ligand binding affinity prediction. *Communications Chemistry, 8*, Article 108. https://doi.org/10.1038/s42004-025-01506-1

Zieniuk, B., Ononamadu, C. J., Jasińska, K., Wierzchowska, K., & Fabiszewska, A. (2022). Lipase-catalyzed synthesis, antioxidant activity, antimicrobial properties and molecular docking studies of butyl dihydrocaffeate. *Molecules, 27*(15), Article 5024. https://doi.org/10.3390/molecules27155024