

STUDI *IN SILICO* SENYAWA TURUNAN SENYAWA NAPHTHOPYRONE SEBAGAI ANTI KANKER PAYUDARA

IN SILICO STUDY OF NAPHTHOPYRONE DERIVATIVE COMPOUNDS AS ANTI BREAST CANCER

Nisa Nursapaah, Ruswanto Ruswanto

Prodi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada Jl. Cilolohan No. 36
Kota Tasikmalaya 46115

*Department of Pharmacy, Bakti Tunas Husada of Health Science College, Tasikmalaya
Jl. Cilolohan No. 36 Kota Tasikmalaya 46115,*

email: nisanursapaah@gmail.com

Received x-12-2021

Accepted x-12-2021

Available online x-xx-xxxx

ABSTRAK

Kanker payudara adalah keganasan yang terjadi pada sebuah jaringan yang berasal dari epitel duktus atau lobulusnya. Aktivitas biologis yang dimiliki senyawa kumarin yaitu menstimulasi suatu pembentukan pigmen kulit, mempengaruhi kerja enzim, antimikroba, antikoagulan darah, dan menunjukkan aktifitas dalam menghambat suatu efek karsinogen. Tujuan dilakukannya studi *in silico* terhadap reseptor dengan kode pdb 6QGG yaitu pengujian mendapatkan senyawa yang lebih berpotensi sebagai antikanker. Hasil simulasi penambatan molekul senyawa turunan Naphtophyron senyawa turunan 5 memiliki nilai energi bebas ikatan yang lebih kecil dibandingkan senyawa turunan lainnya, yaitu sebesar -11.22 kkal/mol dengan konstanta inhibisi sebesar 5.99 nm. Selain nilai energi bebas dan konstanta inhibisi yang dihasilkan, penambatan molekul ligan terhadap reseptor target menunjukkan terjadinya interaksi berupa ikatan hidrogen dan ikatan hidropobik.

Kata kunci: Antikanker, In Silico, Naphthopyrone

ABSTRACT

Breast cancer is a malignancy that occurs in a tissue originating from the ductal epithelium or its lobules. The biological activity of coumarin compounds is stimulating the formation of skin pigment, influencing the work of enzymes, antimicrobials, blood anticoagulants, and showing activity in inhibiting the effects of carcinogens. The purpose of conducting an in silico study of the receptor with the code pdb 6QGG is to test for compounds that have more potential as anticancer. The results of the molecular docking simulation of Naphtophyron derivative compound 5 has a lower bond free energy value than other derived compounds, which is -11.22 kcal/mol with an inhibition constant of 5.99 nm. In addition to the value of free energy and the resulting inhibition constant, the binding of the ligand molecule to the target receptor shows the occurrence of interactions in the form of hydrogen bonds and hydrophobic bonds.

Keywords : Anticancer, In Silico, Naphtopyrone

Pendahuluan

Jenis kanker terbanyak di Indonesia adalah kanker payudara. Kanker payudara adalah keganasan yang terjadi pada sebuah jaringan yang berasal dari epitel duktus atau lobulusnya. Kanker payudara menempati urutan pertama sebesar 18,6%, hal tersebut menurut Pathological Based Registration di Indonesia. Di Indonesia diperkirakan angka kejadian 12/100.000 wanita, sedangkan di Amerika 92/100.000 wanita, kematian yang terjadi yaitu sekitar 18%. Tidak hanya pada wanita, penyakit ini juga dapat diderita oleh laki-laki yaitu sekitar 1%. Di Amerika ditemukan penderita kanker payudara yaitu satu dari delapan wanita selama masa hidupnya (Panigroro et al., 2019).

Di negara berkembang angka kematian yang disebabkan oleh kanker payudara lebih tinggi dari pada di negara maju (Marfianti, 2021). Faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya kanker payudara adalah umur, hormonal, keturunan, dan gaya hidup (Ashariati, 2019).

Metode yang masih sering digunakan dalam mengobati kanker adalah kemoterapi. Selain itu metode lain yang digunakan seperti terapi radiasi, operasi, imunoterapi, terapi gen, dan terapi endokrin. Akibat adanya efek sitotoksik terhadap sel-sel yang sehat kemoterapi belum mampu bekerja, selain itu dapat muncul juga resistensi obat yang bersifat monoterapi atau multiterapi (Dwirosalia et al., 2021). Hal itu membuat peneliti ingin mengembangkan atau mencari senyawa baru yang berperan sebagai pengobatan kanker.

Kumarin adalah termasuk golongan senyawa fenilpropanoid, dimana senyawa ini memiliki cincin lakton lingkaran enam serta memiliki 2H-I benzopiran-2-on. Aktifitas biologis yang dimiliki senyawa kumarin yaitu menstimulasi suatu pembentukan pigmen kulit, mempengaruhi kerja ezim, antimikroba, antikoagulan darah, dan menunjukkan aktifitas dalam menghambat suatu efek karsinogen (Isnawati, 2008).

Cincin piridin yang tersubstitusi pada posisi 7-hidroksi naftopiron dimana senyawa ini adalah analog kumarin yang mempunyai suatu aktivitas penyisipan yang baik bagi DNA. Turunan naphthopyrone memiliki beberapa jenis diantaranya yaitu naphthopyrone, rantai samping, dan cincin piridin yang mengandung suatu nitrogen yang bermuatan positif (Wang et al., 2021).

Berdasarkan uraian diatas maka untuk mendapatkan suatu senyawa yang memiliki aktivitas antikanker maka studi in-silico, dengan senyawa Turunan dari naphthopyrone, ligan pembanding yang digunakan yaitu senyawa kumarin, serta kode dari reseptor yang digunakan adalah 6QGG.

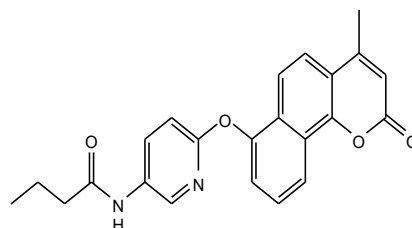
Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Peralatan yang digunakan berupa perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras yang digunakan berupa *Personal Computer Acer Rating 4,3 Windows Experience Index processor Intel® Celeron® CPU*

10070@1.50GHz 2.00 GB of RAM 32-bit. Operasi sistem serta perangkat lunak yang digunakan yaitu *ChemDraw Ultra 8.0, MarvinSketch 6.0, Molegro Molecular Viewer, Discovery Studio Visualizer, Command Prompt, AutoDock Tools 1.5.6.*

Bahan yang digunakan berupa turunan senyawa Naphtopyrone serta reseptor dengan kode PDB 4UTL.



Gambar Senyawa
Naphtopyrone

Preparasi struktur ligan

Preparasi ligan dilakukan dengan cara menggambar senyawa menggunakan *ChemDraw* yang kemudian dilakukan protonasi dan konfirmasi menggunakan perangkat lunak *MarvinSketch 5.2* (Ruswanto, dkk. 2020).

Reseptor yang di unduh pada situs Protein Data Bank (PDB ID: 4UTL, Resolusi: 1,23 Å) kemudian di analisis menggunakan situs PDBSum

(<http://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/database/cgi-bin/pdbsum/>) yang memberikan rincian struktur reseptor, sistematika diagram pada setiap struktur, serta interaksi dengan ligan (Mardianingrum, dkk. 2021).

Validasi Metode Penambatan Molekul

Validasi metode penambatan molekul dilakukan pada perangkat lunak *AutoDock Tools 1.5.6* terhadap ligan alami dengan reseptornya. Metode penambatan molekul dikatakan valid jika memiliki nilai *Root Mean Square Deviation* $\leq 2 \text{ \AA}$ (Bajda M, *et al.* 2014).

Lipinski's Rule of Five

Lipinski's Rules of Five (Berat molekul, log P, ikatan donor hidrogen, ikatan penerima hidrogen, dan *refractory molar*) dilakukan pada web server dengan link <http://www.scfbio.iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp#anchortag>.

(Lipinski, 2004)

Prediksi Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas

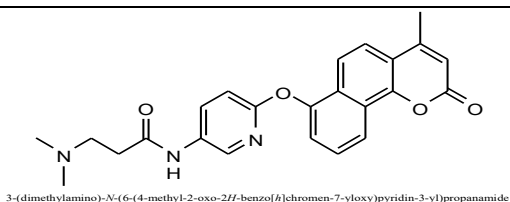
Prediksi farmakokinetik (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi)

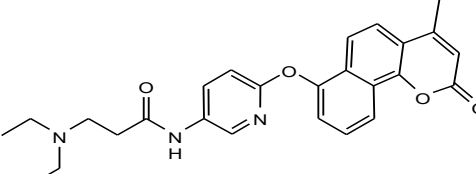
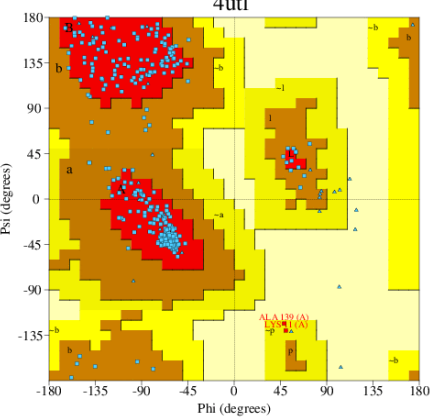
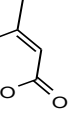
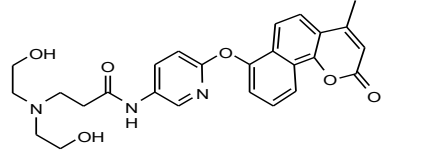
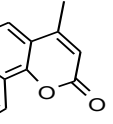
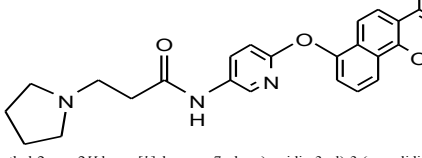
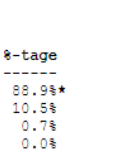
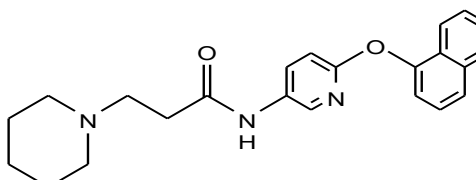
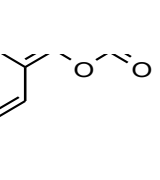
dan toksisitas dilakukan pada situs <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsml/>.

Penambatan Molekul (Molecular Docking)

Senyawa turunan Naphtophyrone dengan reseptor yang diunduh pada *Protein Data Bank* dengan kode PDB 4UTL dilakukan pada perangkat lunak *AutoDock Tools 1.5.6* pada titik koordinat $x=-13.648$; $y=16.249$; dan $z=19.133$. Proses penambatan molekul menggunakan *Lamarckian genetic algorithm* (LGA) untuk mendapat konformasi yang terbaik antara ligan dengan reseptor dengan visualisasi dua dimensi. (Mardianingrum, dkk. 2021).

Hasil dan Pembahasan

No	Senyawa Turuna	No	S
	 <p>3-(dimethylamino)-N-(6-(4-methyl-2-oxo-2H-benzo[4]chromen-7-yloxy)pyridin-3-yl)propanamide</p>	6	C

2	 <p>3-(diethylamino)-N-(6-(4-methyl-2-oxo-2H-benzo[h]chromen-7-yloxy)pyridin-3-yl)propanamic</p>	 <p>PROCHECK statistics</p> <p>1. Ramachandran Plot statistics</p> <table border="1" data-bbox="901 907 1524 1198"> <thead> <tr> <th></th> <th>No. of residues</th> <th>%-tage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Most favoured regions [A,B,L]</td> <td>271</td> <td>88.9%*</td> </tr> <tr> <td>Additional allowed regions [a,b,l,p]</td> <td>32</td> <td>10.5%</td> </tr> <tr> <td>Generously allowed regions [~a,~b,~l,~p]</td> <td>2</td> <td>0.7%</td> </tr> <tr> <td>Disallowed regions [XX]</td> <td>0</td> <td>0.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Non-glycine and non-proline residues</td> <td>305</td> <td>100.0%</td> </tr> <tr> <td colspan="2">End-residues (excl. Gly and Pro)</td> <td>2</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Glycine residues</td> <td>30</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Proline residues</td> <td>22</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Total number of residues</td> <td>359</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		No. of residues	%-tage	Most favoured regions [A,B,L]	271	88.9%*	Additional allowed regions [a,b,l,p]	32	10.5%	Generously allowed regions [~a,~b,~l,~p]	2	0.7%	Disallowed regions [XX]	0	0.0%	Non-glycine and non-proline residues		305	100.0%	End-residues (excl. Gly and Pro)		2		Glycine residues		30		Proline residues		22		Total number of residues		359		 <p>3-(diethylamino)-N-(6-(4-methyl-2-oxo-2H-benzo[h]chromen-7-yloxy)pyridin-3-yl)propanamic</p>
	No. of residues		%-tage																																			
Most favoured regions [A,B,L]	271		88.9%*																																			
Additional allowed regions [a,b,l,p]	32		10.5%																																			
Generously allowed regions [~a,~b,~l,~p]	2		0.7%																																			
Disallowed regions [XX]	0	0.0%																																				
Non-glycine and non-proline residues		305	100.0%																																			
End-residues (excl. Gly and Pro)		2																																				
Glycine residues		30																																				
Proline residues		22																																				
Total number of residues		359																																				
3	 <p>3-(bis(2-hydroxyethyl)amino)-N-(6-(4-methyl-2-oxo-2H-benzo[h]chromen-7-yloxy)pyridin-3-yl)propanamide</p>	 <p>3-(bis(2-hydroxyethyl)amino)-N-(6-(4-methyl-2-oxo-2H-benzo[h]chromen-7-yloxy)pyridin-3-yl)propanamide</p>																																				
4	 <p>N-(6-(4-methyl-2-oxo-2H-benzo[h]chromen-7-yloxy)pyridin-3-yl)-3-(pyrrolidin-1-yl)propanamide</p>	 <p>N-(6-(4-methyl-2-oxo-2H-benzo[h]chromen-7-yloxy)pyridin-3-yl)-3-(pyrrolidin-1-yl)propanamide</p>																																				
5	 <p>N-(6-(4-methyl-2-oxo-2H-benzo[h]chromen-7-yloxy)pyridin-3-yl)-3-(piperidin-1-yl)propanamide</p>	 <p>N-(6-(4-methyl-2-oxo-2H-benzo[h]chromen-7-yloxy)pyridin-3-yl)-3-(piperidin-1-yl)propanamide</p>																																				

Gambar. Nilai Most Favoured Region dan Disallowed Region 4UTL pada plot Ramachandran (Sumber: Database PDBSum)

Berdasarkan hasil analisis reseptor,

Analisis Reseptor

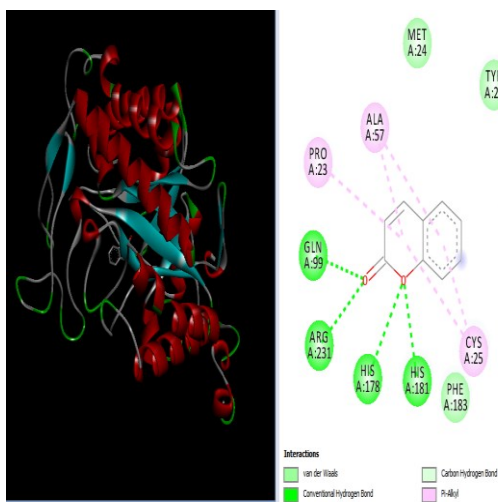
Reseptor dapat digunakan jika memiliki nilai *Most Favoured Region* harus lebih dari 80% dan nilai *Disallowed Region* kurang dari 0,8% pada plot Ramachandran (Ramachandran, *et al.* 1963).

reseptor dengan kode PDB 4UTL memenuhi syarat, sehingga dapat digunakan pada tahap selanjutnya yaitu validasi metode penambatan molekul.

Validasi Metode Docking

Berdasarkan hasil validasi metode penambatan molekul pada perangkat lunak *AutoDock 1.5.6* yang dilakukan

dengan cara penambatan olekul ulang antara ligan alami dengan reseptor target menunjukkan bahwa metode yang digunakan telah valid dan telah memenuhi syarat. Ditunjukkan dengan hasil RMSD yang didapat yaitu 1,93Å dengan batasan daerah (*grid box*) yang digunakan yaitu X=-13.648, Y=16.249, dan Z=19.133. *Active site* atau sisi aktif yang dibentuk dari interaksi dengan residu asam amino yaitu ikatan hidrogen dengan residu His181, His178, Arg231, Gln99 dan ikatan hidrofobik dengan residu Ile66, Tyr27, Phe183.



Interaksi Ligan Alami pada Sisi Aktif Reseptor

Lipinski's Rules of Five

Dalam merancang suatu struktur senyawa, karakteristik yang perlu

diperhatikan yaitu *drug-likeness* yang mengacu pada kemiripan suatu senyawa dengan obat oral. Metode untuk mengevaluasi *drug-likeness* yaitu menggunakan *the rule of good medicine* atau *Lipinski's Rules of Five*. Dalam aturan tersebut menetapkan bahwa molekul obat harus memiliki nilai koefisien partisi (LogP) <5, berat molekul <500 g/mol, donor ikatan hidrogen <5, akseptor ikatan hidrogen <10, dan *refractory molar* antara 40-130 yang berhubungan dengan 90% obat aktif secara oral dan telah mencapai fase II klinis. Parameter-parameter tersebut berhubungan dengan solubilitas dan permeabilitas intestinal yang menjadi tahap awal dalam menentukan bioavailabilitas oral (Lipinski, 2004).

Karakteristik Turunan Senyawa Naphthopyrone Berdasarkan Lipinski's Rules of Five

Senyawa	Lipinski's Rules of Five			
	Log P	BM	Akseptor H	Donor H
	< 5	< 500 g/mol	< 10	< 5
Naphthopyrone	4,33	388,41	5	1
Turunan 1	3,32	417,45	5	2
Turunan 2	4,03	445,51	5	2
Turunan 3	1,94	477,50	7	4

Turunan	Log P	MW	TP	Klasifikasi	TP	Turunan	Senyawa				
Turunan 4	3,72	443,49	5	Karakteristik	127,11	Turunan	Senyawa				
Turunan 5	4,17	457,52	5	Naphthopyrone	31,81	Turunan	Senyawa				
Turunan 6	3,10	459,49	7	Farmakokinetik	28,74	Turunan	Senyawa				
Turunan 7	5,49	442,50	5		1	Turunan	Senyawa				
Turunan 8	5,93	456,53	5		1	Turunan	Senyawa				
Turunan 9	4,72	438,47	5		1	Turunan	Senyawa				
Turunan 10	5,47	450,48	5		1	Turunan	Senyawa				
Coumarin	1,78	146,14	2	Naphthopyrone	41,35	Turunan	Senyawa				
								Farmakokinetik			
								Absorpsi			
								HIA	VDss (log L/Kg)	BBB (log BB)	
								0,988	96,32	1,274	-0,786
								0,974	95,48	1,477	-0,835
								-0,037	77,39	1,127	-1,756
								0,957	96,05	1,452	-0,769
								0,966	95,66	1,506	-0,764
								0,396	98,69	0,659	-1,209
								0,881	94,47	0,655	-0,264
								0,889	94,40	0,633	-0,238
								0,899	95,29	0,856	-0,383
								0,841	96,18	0,228	-0,266
								1,642	97,17	-0,128	-0,013

Berdasarkan data hasil Karakteristik Turunan Senyawa Naphthopyrone Berdasarkan Lipinski's Rules of Five terdapat beberapa senyawa yang tidak memenuhi syarat pada nilai Log P yaitu turunan senyawa 7, 8, dan 10 dengan nilai log P berturut-turut yaitu 5,49; 5,93; dan 5,47. Nilai log P yang lebih dari 5 menyebabkan suatu senyawa akan lebih lama tinggal di lipi bilayer dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh sehingga selektivitas ikatan terhadap enzim target menjadi berkurang dan menyebabkan toksisitas lebih tinggi. Sedangkan senyawa turunan senyawa lainnya memenuhi syarat

Sifat Farmakokinetik dan Toksisitas

Pada Absorpsi yang meliputi CaCo-2 untuk memprediksi penyerapan obat dengan ketentuan nilai CaCo-2 yang baik yaitu >0.90 dan HIA (Human Intestinal Absorption) senyawa dikatakan mempunyai absorpsi baik jika >80% dan buruk jika <30%. Berdasarkan hasil pengamatan terdapat beberapa senyawa yang memiliki penyerapan

yang baik yaitu senyawa turunan 1, 2, 4, dan 5

Pada tahap Distribusi, nilai yang dilihat yaitu VD_{ss} (Volume Teoritis Dosis total Obat) yang digunakan sebagai tolak ukur distribusi obat yang baik dan merata untuk memberikan konsentrasi yang sama seperti dalam plasma darah. VD_{ss} dikatakan tinggi bila mencapai >0,45 dan rendah jika <0,15. Sedangkan BBB (Blood Brain Barrier) sebagai indikator kemampuan suatu obat menembus sawar darah otak. BBB ini adalah komponen yang harus diperhatikan karena mempengaruhi efek samping dan toksisitas, apabila semakin banyak senyawa tidak bersifat toksik maka khasiat obat akan meningkat. Nilai BBB yang baik >0,3 dan kurang baik jika <-1. Berdasarkan hasil pengamatan semua senyawa turunan memiliki nilai distribusi yang cukup baik, sedangkan nilai Log BBB yang didapat kurang baik dan cenderung memiliki toksisitas yang cukup tinggi sehingga perlu adanya pengawasan dan penelitian lebih lanjut.

Berdasarkan hasil prediksi toksisitas, semua turunan senyawa

tidak bersifat mutageni yang ditandai dengan hasil negative pada *Amest Toxicity*. Namun, semua senyawa turunan memiliki risiko toksisitas terhadap hati, yang ditandai dengan hasil positif pada *Hepatotoxicity*.

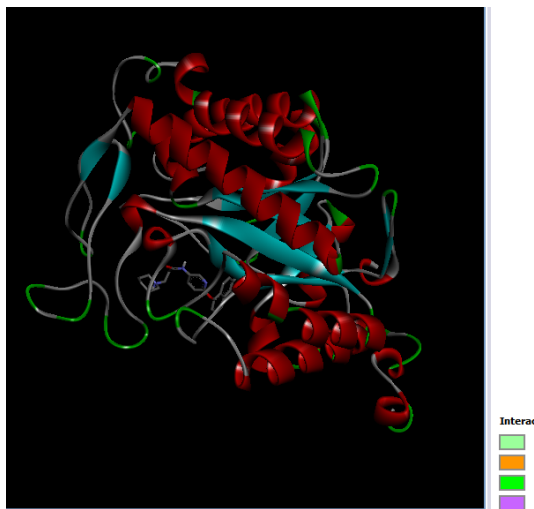
Penambatan Molekul

Hasil Simulasi Penambatan Molekul Senyawa Turunan Naphtophyrone

No	Senyawa	ΔG (kkal/mol)	Ki	Interak
				Ikatan Hidrogen
	Naphtophyrone	-8.65	455.68 nm	Arg231, Tyr27, Lys106
1	Turunan 1	-9.79	66.99 nm	Arg231, Lys106
2	Turunan 2	-9.73	74.32 nm	Arg231, Lys106
3	Turunan 3	-7.56	2.86 μM	Arg326, Asp116, His181
4	Turunan 4	-10.57	17.86 nm	Arg326, Cys25

				senyawa turunan 5, sebesar -11.22 kCal/mol dengan konstanta inhibisi sebesar 5.99 nm	Ala108, Phe112, Phe183, Ile29, Ser25, Arg111, Thr67, Asn110, Glu141, Phe183, Arg231, Ser25
5	Turunan 5	-11.22	5.99 nm	menunjukkan stabilitas ikatan antara Phe23, dengan reseptor, target. Sedangkan, senyawa turunan 6 memiliki konstanta inhibisi maka	
6	Turunan 6	-9.53	103.49 nm	penghambatan glikans, ditunjukkan oleh ligan terhadap aktivitas protein target, semakin efektif. Selain nilai energi bebas dan	
7	Turunan 7	-10.36	25.64 nm	konstanta inhibisi, yang dihasilkan, penambatan molekul ligan terhadap reseptor	Arg231, Tyr27, Val201, Glu99, His178, Phe209, Thr140, Arg216 menunjukkan
8	Turunan 8	-10.13	37.41 nm	terjadinya interaksi berupa ikatan hidrogen	Gly325, His100, Thr67, Asn110, Leu141, Tyr27, Ala57, His178, Glu99, Met24, Ser52, Cys25
9	Turunan 9	-9.67	81.00 nm	Senyawa turunan 5 membentuk ikatan hidrogen yaitu Arg326, Cys25	
10	Turunan 10	-10.27	29.70 nm	serta Sembilan ikatan hidrofobik, yaitu	Arg231, Glu99, His178, Val57, Leu329, Pro112, Arg111, Thr67, Asn110, Leu141, His140, Phe183, Arg231, Lys106
	Coumarin	-5.64	73.51 μ M	Pro239, Arg231, His178, His181	Ala57, Met24, Tyr27, Ile66, Phe183

Berdasarkan hasil simulasi penambatan molekul senyawa turunan Naphtophyron senyawa turunan 5 memiliki nilai energi bebas ikatan yang lebih kecil dibandingkan



Interaksi Senyawa Turunan 5 dengan
Reseptor Target

Simpulan

Berdasarkan hasil simulasi penambatan molekul senyawa Turunan Naphthopyrone senyawa turunan 5 memiliki nilai energi bebas ikatan yaitu sebesar -11.22 kkal/mol dengan konstanta inhibisi sebesar 5.99 nm. Selain nilai energi bebas dan konstanta inhibisi yang dihasilkan, penambatan molekul ligan terhadap reseptor target menunjukkan terjadinya interaksi berupa ikatan hidrogen dan ikatan hidropobik.

Daftar Pustaka

Ashariati, A. (2019). Manajemen Kanker Payudara Komprehensif. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699.
[http://repository.unair.ac.id/96210/2/Manajemen Kanker](http://repository.unair.ac.id/96210/2/Manajemen_Kanker)

Payudara Komprehensif.pdf

Dwirosalia, D., Yustisia, I., Arsyad, A., Natsir, R., Cangara, M. H., Patellongi, I., Kunci, K., Kumarin, :, & Kanker, B.-2. (2021). Studi in Silico Potensi Anti Kanker Senyawa Turunan Kumarin Terhadap Protein Bcl-2. *Original Article MFF*, 25(2), 84–87.
<https://doi.org/10.20956/mff.v25i2.13648>

Isnawati, A. (2008). *Isolasi dan Identifikasi senyawa kumarin dari tanaman Artemisia annua (L)*.

Marfianti, E. (2021). Peningkatan Pengetahuan Kanker Payudara dan Keterampilan Periksa Payudara Sendiri (SADARI) untuk Deteksi Dini Kanker Payudara di Semutan Jatimulyo Dlingo. *Jurnal Abdimas Madani Dan Lestari (JAMALI)*, 3(1), 25–31.
<https://doi.org/10.20885/jamali.vol3.iss1.art4>

Panigroro, S., Hernowo, B. S., & Purwanto, H. (2019). Panduan Penatalaksanaan Kanker

- Payudara (Breast Cancer Treatment Guideline). *Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 4(4), 1–50.
<http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PPKPayudara.pdf>
- Wang, M., Jiang, S., Liu, M., Xu, L., Narva, S., Awadasseid, A., Wu, Y., & Zhang, W. (2021). Synthesis and anti-cancer activity of naphthopyrone derivatives. *Tetrahedron Letters*, 73, 153111.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.153111>
- R. Ruswanto, R. Mardianingrum, S. Siswandono, D. Kesuma. 2020. Reverse Docking, Molecular docking, Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction of Artemisinin as an Anti-Diabetic Candidate. *Molekul* 15 (2) 88, doi: 10.20884/1.jm.2020.15.2.579.
- C.A. Lipinski, Lead-and drug-like compounds: the rule of five revolution, *Drug Discov. Today Technol.* 1 (4) (Dec.2004) 337-341, doi: 10.1016/j.ddtec,2004.11.007.
- Mardianingrum, R. Nur Endar, S.R. Suhardiana, E. Ruswanto. R. Siswandono, S. 2021. Docking and Molecular Dynamic Study of Isoniazid Derivatives as Anti-tuberculosis Drug Candidate. *Chemical Data Collection* 32 (2021) 100647.
- Bajda M., Jonczyk J., Malawska B., Filipek S. 2014. Application of Computational Methods for the Design BACE-1 Inhibitors: Validation of in Silico Modelling. *Int. J. Mol. Sci.* 2014; (15) : 5128-39.

