

Studi Penambatan Maya dan Prediksi Toksisitas Turunan 5-Fluorouridin Monofosfat Pada Enzim Orotidin-5-monofosfat Dekarboksilase

Andzar Fikranus Shofa^{1*}, Anggie Fuji Lestari², Hafidh Agrestian Sopotri², Kharisma Safenti²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, UIN Syarif Hidayatullah, Ciputat, Tangerang Selatan, 15419.

²Program Studi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Prima Indonesia, Bekasi, 17610.

*Corresponding author: andzar@uinjkt.ac.id

Received: 28 January 2022; Accepted: 24 February 2022

Abstract: Cancer is one of the leading causes of death in the world. Various cancer treatments had undergone many developments, one of which is through the process of drug discovery of cancer drugs. 5-Fluorouridine Monophosphate is a potential active metabolite of 5-fluorouracil and the ligand for the enzyme Orotidine-5-monophosphate decarboxylase (OMPD), so it deserves further development through structural modification. This study aims to predict the cytotoxic activity and toxicity of the parent compound 5-Fluorouridine Monophosphate and twenty derivative compounds as candidates for anticancer drugs. The mechanism of action of 5-Fluorouridine Monophosphate derivatives as anticancer by inhibiting OMPD, a carboxylation enzyme that is important in nucleotide biosynthesis in the process of cellular replication. Biological activity was predicted through molecular modeling called *in silico* assay using the Molegro Virtual Docker (MVD) program, while compound toxicity was predicted using the pkCSM online tools program. The *in silico* test is carried out by docking the compound whose activity will be predicted against the OMPD receptor target with the code PDB. 2QCF. The results of docking in the form of bond energy are indicated by the value of the Rerank Score (RS). Compounds that have a small RS value are predicted to have more stable ligand-receptor binding and have high activity. Based on the results of the *in silico* test, it can be concluded that all derivatives of 5-Fluorouridine Monophosphate meet the requirements of Lipinski's law. Then the results of molecular docking showed that the RS value of the derivative compound number 16 was lower than the parent compound 5-Fluorouridine Monophosphate, but had more hydrogen bonds with amino acid residues than the parent compound. Therefore, it can be concluded that the 16th derivative with the formula C₁₆H₂₅F₂N₂O₇P is the most feasible to be synthesized and continued by testing its activity *in vitro* and *in vivo*.

Keywords: Anticancer; Molecular Docking; Orotidine-5-monophosphate decarboxylase; 5-Fluorouridine Monophosphate; 2QCF.

Abstrak: Kanker merupakan salah satu penyakit penyebab kematian terbesar di Dunia. Berbagai pengobatan kanker telah mengalami banyak perkembangan, salah satunya melalui proses *drug discovery* obat kanker. Senyawa 5-Fluorouridin Monofosfat merupakan metabolit aktif potensial dari senyawa 5-fluorourasil serta ligan enzim Orotidin-5-monofosfat Dekarboksilase (OMPD), sehingga layak dikembangkan lebih lanjut melalui modifikasi struktur. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi aktivitas sitotoksik dan toksisitas senyawa induk 5-Fluorouridin Monofosfat dan duapuluh senyawa turunannya sebagai kandidat obat antikanker. Mekanisme kerja turunan 5-Fluorouridin Monofosfat sebagai antikanker dengan menghambat OMPD, enzim karboksilasi yang penting pada biosintesis nukleotida dalam proses replikasi seluler. Aktivitas biologis diprediksi melalui pemodelan molekul yang disebut uji *in silico* menggunakan program *Molegro Virtual Docker* (MVD), sedangkan toksisitas senyawa diprediksi menggunakan program *pkCSM online tools*. Uji *in silico* dilakukan dengan melakukan *docking* senyawa yang akan diprediksi aktivitasnya terhadap target reseptor OMPD dengan kode pdb. 2QCF. Hasil *docking* dalam bentuk energi ikatan yang ditunjukkan dengan nilai *Rerank Score* (RS). Senyawa yang memiliki nilai RS kecil diprediksi memiliki ikatan ligan-reseptor yang lebih stabil serta memiliki aktivitas yang besar. Berdasarkan hasil pengujian *in silico* dapat disimpulkan bahwa semua senyawa turunan 5-Fluorouridin Monofosfat memenuhi persyaratan hukum Lipinski. Kemudian hasil penambatan molekul menunjukkan nilai RS senyawa turunan nomor 16 lebih rendah dibandingkan senyawa induk 5-Fluorouridin Monofosfat, namun memiliki ikatan hidrogen dengan residu asam amino yang lebih banyak dibandingkan senyawa induk. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa senyawa turunan ke-16 dengan rumus C₁₆H₂₅F₂N₂O₇P paling layak untuk disintesis dan dilanjutkan dengan uji aktivitasnya secara *in vitro* dan *in vivo*.

Kata kunci: Antikanker; Penambatan Molekul; Orotidin-5-monofosfat Dekarboksilase; 5-Fluorouridin Monofosfat; 2QCF.

DOI: 10.15408/pbsj.v3i2.24524

1. PENDAHULUAN

Kasus kematian dan prevalensi penyakit kanker

mengalami peningkatan di seluruh Dunia. Berdasarkan data kanker global, kasus baru kanker yang terjadi pada tahun 2018 berjumlah 18,1 juta jiwa

dengan angka kematian mencapai 9,6 juta jiwa. Meningkatnya kasus kanker tersebut disebabkan oleh beberapa faktor resiko antara lain bertambahnya usia dan populasi manusia, gaya hidup serta perkembangan sosial dan ekonomi. Insiden semua jenis penyakit kanker pada negara maju lebih tinggi dibandingkan negara berkembang. Meskipun demikian kasus kanker di negara maju dapat dikurangi seiring dengan berkembangnya teknologi deteksi dan skrining awal kanker, pengendalian faktor resiko serta kemajuan dan pengembangan pengobatan (Torre *et al.*, 2016). Pada aspek kemajuan dan pengembangan pengobatan salah satu strategi yang dilakukan dengan merancang obat baru. Perancangan obat tersebut dilakukan dengan cara modifikasi struktur senyawa induk. Senyawa turunan tersebut diharapkan memiliki aktivitas yang lebih baik dan toksisitas yang lebih kecil. Modifikasi struktur menyebabkan perubahan sifat fisika kimia, sehingga hasil modifikasi struktur perlu dilakukan proses sintesis dan uji aktivitas biologi secara *in vitro* maupun *in vivo* (Kesuma *et al.*, 2018). Salah satu target kerja yang potensial dalam pengembangan obat kanker yaitu *orotidine-5-monophosphate decarboxylase* (OMPD) (Wittmann *et al.*, 2008).

Orotidine-5-monophosphate decarboxylase (OMPD) merupakan enzim yang berperan dalam biosintesis nukleotida pirimidin seperti uridin trifosfat, sitidin trifosfat, dan timidin trifosfat. Enzim OMP *decarboxylase* mengkatalisis pembentukan uridin monofosfat (UMP). Berbeda dengan enzim dekarboksilasi lain, OMP *decarboxylase* tidak membutuhkan kofaktor atau ion logam serta sangat efisien dalam proses biosintesis nukleotida, sehingga potensial sebagai target terapi kanker (Wittmann *et al.*, 2008). Senyawa 5-fluorouridin monofosfat (5-FUMP) merupakan metabolit potensial dari 5-fluorourasil dalam menghambat proliferasi sel kanker (Gariano *et al.*, 1994). Senyawa 5-fluorouridin monofosfat merupakan salah satu inhibitor enzim OMP

decarboxylase. Pada penelitian yang telah dilakukan diketahui nilai IC_{50} 5-FUMP adalah 320 μ M (Wittmann *et al.*, 2008). Oleh karena itu, perlu dilakukan pengembangan dan modifikasi struktur senyawa 5-FUMP agar bisa dihasilkan senyawa dengan efektivitas yang lebih baik.

2. METODE PENELITIAN

2.1 Alat

Alat yang digunakan meliputi Laptop dengan merek Asus, sistem operasi Windows 10, 64 bit, prosesor AMD Quad Core A8-7410, CPU @2.5 GHz, RAM 4.00 GB. Perangkat lunak penambatan molekul yang digunakan yaitu Molegro Virtual Docker 6.0.1 (<http://molexus.io/molegro-virtual-docker/>), Chem Draw Ultra 12.0 dan Chem Bio 3D Ultra (<https://chemdraw-pro.software.informer.com/>), pkCSM online tools (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction>).

2.2 Bahan

Bahan yang digunakan yaitu target *orotidine-5-monophosphate decarboxylase* dan Molekul ligan 5-fluorouridin monofosfat yang diperoleh dari situs RSCB Protein Data Bank (<http://www.pdb.org>) dengan kode pdb 2QCF (Ruswanto *et al.*, 2018).

2.3 Prosedur Penelitian

a. Preparasi Molekul Target

Molekul target enzim OMPD diunduh pada situs *protein data bank* (<https://www.rcsb.org/>) dengan kode pdb. 2QCF. Target OMPD mengandung *native ligand* serta sebagai senyawa induk turunan. Protein dengan *native ligand* dipisahkan untuk melihat bentuk dan koordinat *cavity* sebagai bahan validasi metode dan proses *docking* (Susanti *et al.*, 2018)

b. Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi metode *docking* dilakukan dengan cara *redocking native ligand* pada target yang telah dipisahkan *native ligand*-nya menggunakan program *Molegro Virtual Docker* (Filgueira de Azevedo Jr Editor, 2019). Metode dikatakan valid jika $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$ yang berarti parameter *docking* telah valid, sehingga dapat digunakan untuk *docking* senyawa uji (Zein Muttaqin et al., 2019).

c. Preparasi Molekul Ligan

Molekul ligan turunan 5-Fluorouridin Monofosfat disiapkan dengan program Chem Draw Ultra 12.0 untuk membuat bentuk 2 dimensi dan Chem Bio 3D Ultra untuk membuat bentuk 3 dimensi. Senyawa induk dan turunan diukur energi minimalnya dengan Chem Bio 3D Ultra kemudian disimpan dalam format mol2 (Sochacka, 2014).

d. Penambatan molekul ligan dengan target enzim

Proses penambatan molekul ligan dengan target enzim UMPD (kode 2QCF) dilakukan menggunakan *Molegro Virtual Docker* (MVD) 6.0.1. Hasil yang diperoleh berupa nilai *Rerank Score* (RS). Energi interaksi antara ligan dengan target dapat digambarkan dari nilai RS tersebut. Aktivitas antikanker dapat diprediksi melalui ikatan yang terbentuk antara ligan dengan residu asam amino pada enzim OMPD (Kesuma et al., 2018).

e. Prediksi Sifat Fisika Kimia dan Toksisitas Senyawa

Sifat fisika kimia seperti bobot molekul (BM), log koefisien partisi (Log P), ikatan antar atom yang dapat berotasi (*torsion*), donor dan akseptor ikatan hidrogen (HBD dan HBA), *Polar Surface Area* (PSA) dan toksisitasnya diprediksi menggunakan perangkat lunak *online pkCSM* (Kesuma et al., 2018).

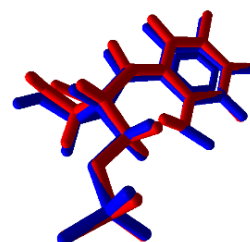
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Molecular docking merupakan salah satu metode dalam *Structure Base Drug Design* (SBDD) yang paling banyak digunakan, karena mampu memprediksikan dengan tingkat akurasi yang tinggi konformasi molekul ligan dengan sisi aktif protein target (Ferreira et al., 2015). Perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Molegro Virtual Docker* karena menghasilkan akurasi yang tinggi dibandingkan dengan perangkat lunak lain. Selain itu, algoritma MVD memungkinkan deteksi otomatis dari sisi aktif target molekul protein, sehingga lebih mudah dalam penggunaannya (Kusumaningrum et al., 2014). Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan *redocking* enzim OMPD tanpa ligan dengan *native ligand* yang telah dipisahkan sebelumnya. Hasil validasi dan visualisasi *docking* dapat dilihat pada **Tabel 1** dan **Gambar 1**. Nilai RMSD merupakan parameter yang menggambarkan seberapa besar perubahan interaksi protein-ligan pada struktur kristal sebelum dan sesudah *docking*. Hasil validasi $\leq 2 \text{ \AA}$ sehingga parameter *docking* yang diujikan dapat digunakan pada senyawa uji (Zein Muttaqin et al., 2019).

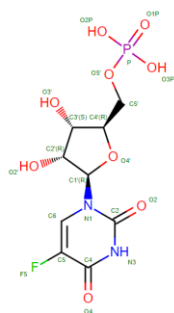
Tabel 1. Hasil Validasi Metode *Molecular Docking* menggunakan *Molegro Virtual Docker* (MVD)

Ligan	MolDock Score	Rerank Score	RMSD	HBond
<i>Native Ligand</i>	-137	-110.6	0.3	-27.3

Keterangan: RMSD = *Root Mean Square Deviation*



Gambar 1. Visualisasi Hasil Validasi Metode *Docking* Ligan Alami sebelum (biru) dan sesudah (merah) *Redocking* Struktur senyawa induk 5-Fluorouridin Monofosfat serta turunannya dapat dilihat pada **Gambar 2** dan **Tabel 2**.

**Gambar 2.** Struktur Senyawa 5-Fluorouridin Monofosfat**Tabel 2.** Modifikasi senyawa turunan 5-Fluorouridin Monofosfat

Senyawa	Posisi	R	Rumus Kimia Senyawa
1.	C1(R) 1P	I CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₃ H ₁₉ FIN ₂ O ₇ P
2.	C6, 3P, 1P	3 CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₄ FN ₂ O ₇ P
3.	C2 C4(R)	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Br CH ₃	C ₁₃ H ₂₁ BrFN ₂ O ₈ P
4.	C6, C2, C4, N3 C4(R)	4 Cl F	C ₁₀ H ₁₃ C ₁₄ FNO ₇ P
5.	C6, C2, C4 O5	3 Cl (C ₆ H ₆ -NH ₂)	C ₁₅ H ₁₆ C ₁₃ N ₃ O ₅
6.	C5'	CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	C ₁₂ H ₁₆ CFN ₂ O ₅
7.	C4'(R) C6 O5'	C ₂ H ₅ -Br (C ₃ H ₁₀ -CH ₃) (C ₅ H ₁₀)	C ₁₆ H ₂₂ BrFN ₂ O ₅
8.	C2 C2'(R) C2	I C ₂ H ₅ C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₂₄ FIN ₂ O ₄
9.	C2'(R) C4'(R)	(C ₅ H ₁₀ -COOH) CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	C ₁₉ H ₃₀ FN ₃ O ₅
10.	C5 1P, 3P O3'	CH ₃ 2 Cl (C ₆ H ₁₂ -CH ₂ CH ₃)	C ₁₈ H ₂₇ C ₁₂ N ₂ O ₇ P
11.	C2 C6	CH ₂ CH ₂ Br CH ₂ CH ₂ Cl	C ₁₃ H ₂₀ BrCFN ₂ O ₈ P
12.	C6, C3'(S), 2P, 3P N3 C2	4 CH ₃ (C ₆ H ₁₂ -Cl) Cl	C ₁₉ H ₃₀ C ₁₂ FN ₂ O ₅ P
13.	C2 O2'	CH ₂ CH ₂ CH ₂ I CH ₃	C ₁₃ H ₂₁ FIN ₂ O ₇ P
14.	C6 C2	Cl (C ₆ H ₁₂ -CH ₃)	C ₁₇ H ₂₇ CFN ₂ O ₈ P
15.	C2 2P	CH ₃ (C ₆ H ₁₂ -Cl)	C ₁₇ H ₂₇ CFN ₂ O ₇ P
16.	C2 C3'(S)	(C ₆ H ₁₂ F) CH ₃	C ₁₆ H ₂₅ F ₂ N ₂ O ₇ P
17.	C4 C6	Br CH ₂ CH ₂ CH ₂ Cl	C ₁₂ H ₁₈ BrCFN ₂ O ₈ P
18.	C6 O2' N3	Cl CH ₃ (C ₆ H ₁₂)	C ₁₆ H ₂₃ CFN ₂ O ₈ P
19.	C2 O2' 3P	I CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₂₃ FIN ₂ O ₆ P
20.	C2'(R)	(C ₆ H ₁₂ -Br)	C ₁₅ H ₂₁ BrFN ₂ O ₈ P

Hasil penentuan parameter sifat fisika kimia senyawa turunan 5-Fluorouridin Monofosfat dilakukan secara *in silico* menggunakan *online tools pkCSM* dapat dilihat pada **Tabel 3**. Molekul obat yang ideal menurut *Rule of Five* (RO5) Lipinski memiliki bobot molekul (BM) <500 g/mol, nilai log p <5, ikatan-H donor (HBD) >5, ikatan-H aseptor (HBA) <10. Penelitian selanjutnya menambahkan 2 kondisi, yaitu *polar surface area* (PSA) $\leq 140 \text{ \AA}$ dan <10 ikatan molekul yang dapat berotasi (*torsion*) (Chen *et al.*, 2020). Pengujian *molecular docking* senyawa turunan 5-Fluorouridin Monofosfat terhadap enzim OMDP dapat dilihat pada **Tabel 4**.

Berdasarkan **Tabel 4** dapat dilihat bahwa nilai Rerank Score (RS) dari senyawa turunan 5-Fluorouridin Monofosfat berkisar antara -59,1 sampai -97,7 kkal/mol. Semua senyawa yang diteliti mempunyai nilai RS lebih besar dibanding senyawa induk 5-

Fluorouridin Monofosfat, kecuali senyawa 10, 11 dan 17.

s

Senyawa no 10, 11, dan 17 mempunyai nilai RS yang paling kecil, yaitu dengan rumus $C_{18}H_{27}C_{12}N_2O_7P$ (nilai RS = -105,9 kkal/mol), $C_{13}H_{20}BrCFN_2O_8P$ (RS = -97,7 kkal/mol), dan $C_{12}H_{18}BrCFN_2O_8P$ (RS = -97,5 kkal/mol). Namun, ketiga senyawa tersebut menimbulkan efek hepatotoksik, sehingga sebagai senyawa terpilih adalah senyawa nomor 16 yaitu $C_{16}H_{25}F_2N_2O_7P$ (nilai RS = -90,1 kkal/mol) yang tidak menimbulkan efek hepatotoksik serta efek toksisitas lainnya.

Gambaran 3-D target reseptor OMPD PDB: 2QCF dalam bentuk back bone dengan turunan 5-Fluorouridin Monofosfat dapat dilihat pada **Gambar 3**.

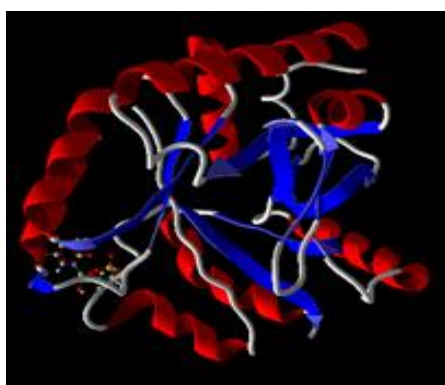
Tabel 3. Prediksi *in silico* parameter sifat fisikokimia senyawa 5-Fluorouridin Monofosfat beserta turunanya

Senyawa	BM	LogP	Torsion	HBA	HBD	PSA (A ²)	Hukum Lipinski
1.	492.2	0.2	6	8	3	135.3	Ya
2.	394.3	0.2	7	8	3	138.8	Ya
3.	463.2	-0.3	7	7	5	136.9	Ya
4.	451.0	1.0	4	6	4	135.4	Ya
5.	424.7	1.3	4	6	4	133.5	Ya
6.	322.7	-0.3	5	6	3	123.5	Ya
7.	421.3	1.0	4	6	3	131.5	Ya
8.	454.3	2.0	4	5	2	134.4	Ya
9.	399.5	0.9	6	6	4	133.4	Ya
10.	485.3	3.1	7	8	2	133.2	Ya
11.	497.6	-0.1	8	7	5	137.2	Ya
12.	487.3	3.7	5	6	1	136.4	Ya
13.	494.2	0.6	7	6	4	137.5	Ya
14.	472.834	0.9	6	7	5	137.8	Ya
15.	456.8	1.0	6	7	4	132.9	Ya
16.	426.3	0.9	5	6	4	130.5	Ya
17.	483.6	0.5	7	6	5	130.8	Ya
18.	456.8	1.3	5	8	3	139.6	Ya
19.	492.2	1.7	7	6	3	139.0	Ya
20.	487.2	0.6	5	7	4	136.6	Ya
INDUK	342.2	-2,6	4	8	5	120.3	Ya

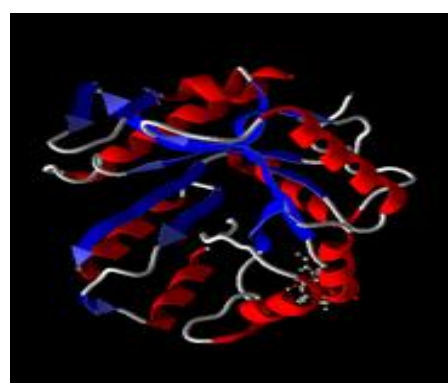
Keterangan: HBA = *Hydrogen bond acceptor* ; HBD = *Hydrogen bond donor*

Tabel 4. Prediksi *in silico* aktivitas dan toksisitas antikanker terhadap reseptor OMPD senyawa 5-Fluorouridin Monofosfat beserta turunanya

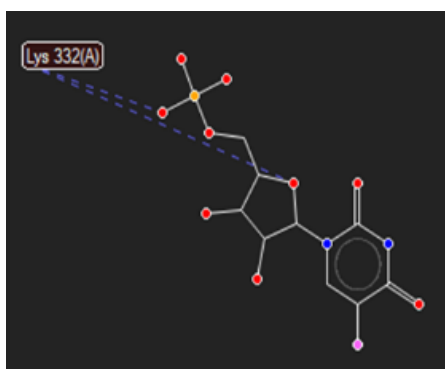
Senyawa	Rerank Score	Ames Toxicity	Hepato-toxicity	Toksistas			Class
				Skin Sensitization	LD ₅₀ Acute (mg/kg)		
1.	- 89,7	Tidak	Ya	Tidak	2.4	5	
2.	- 78,7	Tidak	Ya	Tidak	2.3	5	
3.	- 96,2	Tidak	Ya	Tidak	2.8	5	
4.	- 89,2	Tidak	Ya	Tidak	2.7	5	
5.	- 93,1	Ya	Ya	Tidak	2.6	5	
6.	- 80,8	Ya	Ya	Tidak	2.3	5	
7.	- 83,1	Tidak	Ya	Tidak	2.3	5	
8.	- 79,9	Ya	Ya	Tidak	2.9	5	
9.	- 91,1	Tidak	Ya	Tidak	2.3	5	
10.	- 105,9	Tidak	Ya	Tidak	3.1	5	
11.	- 97,7	Tidak	Ya	Tidak	2.5	5	
12.	- 83,1	Tidak	Ya	Tidak	2.9	5	
13.	- 59,1	Tidak	Ya	Tidak	2.7	5	
14.	- 78,1	Ya	Tidak	Tidak	2.5	5	
15.	- 95,3	Ya	Ya	Tidak	3.2	5	
16.	-90,1	Tidak	Tidak	Tidak	3.1	5	
17.	- 97,5	Tidak	Ya	Tidak	2.6	5	
18.	- 78,7	Tidak	Ya	Tidak	2.9	5	
19.	- 94,0	Ya	Ya	Tidak	2.6	5	
20.	- 92,2	Tidak	Ya	Tidak	2.2	5	
INDUK	-96,9	Tidak	Ya	Tidak	1.9	4	



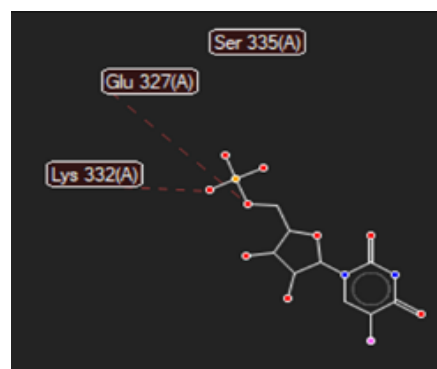
(a)



(b)

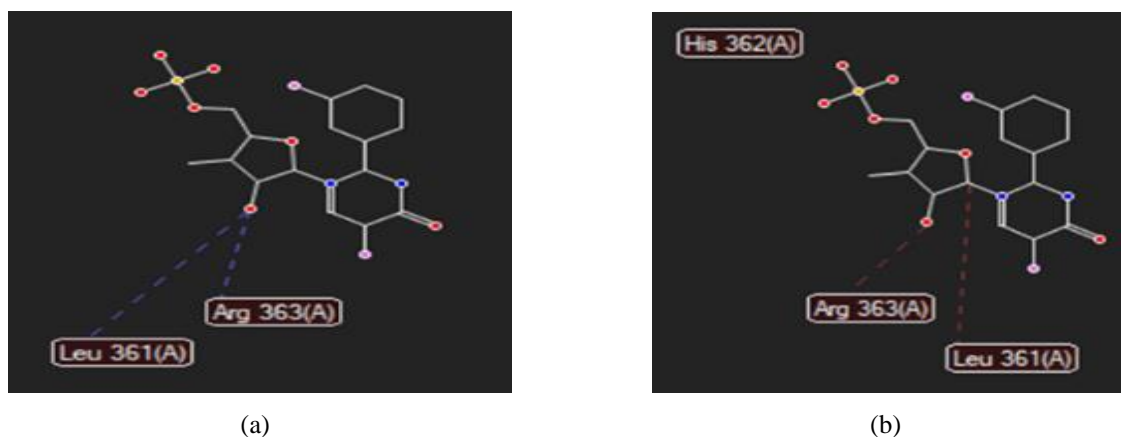
Gambar 3. Gambaran 3 Dimensi Enzim OMPD dalam bentuk *backbone* dengan molekul induk (a) dan senyawa turunan nomor 16.

(a)



(b)

Gambar 4. Gambaran 2-D interaksi senyawa 5-Fluorouridin Monofosfat terhadap residu asam amino enzim OMPD dengan ikatan Hidrogen (a) dan ikatan Steric (b).



Gambar 5. Gambaran 2-D interaksi senyawa turunan nomor 16 terhadap residu asam amino enzim OMPD dengan ikatan Hidrogen (a) dan ikatan Steric (b).

Gambaran 2 dimensi interaksi antara senyawa 5-Fluorouridin Monofosfat dan senyawa turunan nomor 16 ($C_{16}H_{25}F_2N_2O_7P$) dengan target enzim OMPD dapat dilihat pada **gambar 4** dan **gambar 5**.

Berdasarkan data nilai *rerank score* (RS) pada **Tabel 4** dan interaksi antara residu asam amino target enzim OMPD dengan senyawa uji (induk dan turunan nomor 16) pada **Tabel 5** dapat disimpulkan bahwa ikatan senyawa turunan nomor 16 lebih stabil dibandingkan senyawa induk. Hal ini disebabkan oleh adanya ikatan hidrogen dengan asam amino Leu 361(A); Arg 363(A), dan ikatan sterik dengan asam amino His 362(A); Arg 363(A); dan Leu 361(A), sedangkan senyawa induk hanya mempunyai satu ikatan hidrogen yaitu Lys 332(A) serta ikatan sterik dengan asam Ser 335(A); Glu 327(A); Lys 332(A).

Tabel 5. Interaksi antara residu asam amino target enzim OMPD dengan molekul 5-Fluorouridin Monofosfat dan senyawa turunan nomor 16.

No	Rumus Senyawa	Ikatan Hidrogen	Ikatan Sterik
1	Senyawa Induk ($C_9H_{11}FN_2O_6$)	Lys 332(A)	Ser 335(A); Glu 327(A); Lys 332(A)
2	Senyawa Turunan no.16 ($C_{16}H_{25}F_2N_2O_7P$)	Leu 361(A); Arg 363(A)	His 362(A); Arg 363(A); Leu 361(A)

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa senyawa turunan ke-16 dengan rumus $C_{16}H_{25}F_2N_2O_7P$ paling layak untuk disintesis dan dilanjutkan dengan uji aktivitasnya secara *in vitro* dan *in vivo*, karena diprediksi mempunyai aktivitas lebih baik dan tidak menimbulkan efek hepatotoksik serta toksisitas lain dibandingkan dengan turunan lain.

5. DAFTAR PUSTAKA

Chen, X. *et al.* (2020) "Analysis of the Physicochemical Properties of Acaricides Based on Lipinski's Rule of Five," *Journal of Computational Biology*, 27(9), pp. 1397–1406. doi:10.1089/cmb.2019.0323.

Ferreira, L.G. *et al.* (2015) "molecules Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies," *Molecules*, 20, pp. 13384–13421. doi:10.3390/molecules200713384.

Filgueira de Azevedo Jr (2019) *Docking Screens for Drug Discovery*. Available at: <http://www.springer.com/series/7651>.

Gariano, R.F. *et al.* (1994) "Retinal toxicity of the antimetabolite 5-fluorouridine 5'-monophosphate administered intravitreally using multivesicular liposomes," *Retina (Philadelphia, Pa.)*, 14(1), p. 75–80. doi:10.1097/00006982-199401000-00015.

Kesuma, D. *et al.* (2018) "Uji *in silico* Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan N-(Benzoil)-N'-feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker," *JPSCR: Journal of Pharmaceutical*

Science and Clinical Research, 3(1), p. 1. doi:10.20961/jpscr.v3i1.16266.

Kusumaningrum, S. *et al.* (2014) "The molecular docking of 1,4-naphthoquinone derivatives as inhibitors of Polo-like kinase 1 using Molegro Virtual Docker," *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 4(11), pp. 47–53. doi:10.7324/JAPS.2014.4119.

Ruswanto, R. *et al.* (2018) "Kuersetin, Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase Sebagai Kandidat Anti-kanker," *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 14(2), p. 236. doi:10.20961/alchemy.14.2.14396.236-254.

Sochacka, J. (2014) "Docking of thiopurine derivatives to human serum albumin and binding site analysis with Molegro Virtual Docker," *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 71(2), pp. 343–349. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/261175349> (Accessed: January 28, 2022).

Susanti, N.M.P. *et al.* (2018) "Molecular Docking Sianidin dan Peonidin Sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis Secara In Silico," *Jurnal Farmasi Udayana*, 7(1), pp. 28–33. Available at: <https://www.rcsb.org/> (Accessed: January 25, 2022).

Torre, L.A. *et al.* (2016) "Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update," *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 25(1), pp. 16–27. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.

Wittmann, J.G. *et al.* (2008) "Structures of the Human Orotidine-5'-Monophosphate Decarboxylase Support a Covalent Mechanism and Provide a Framework for Drug Design," *Structure*, 16(1), pp. 82–92. doi:10.1016/j.str.2007.10.020.

Zein Muttaqin, F. *et al.* (2019) *Studi Molecular Docking, Molecular Dynamic, dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin Sebagai Inhibitor Protein Kinase 2- α pada Kanker Leukimia.*