

Studi Interaksi Senyawa Turunan 1,3-Dibenzoiltiourea sebagai Ribonukleotida Reduktase Inhibitor

Tresna Lestari

ABSTRACT: In this research, docking process was carried out from 1,3-dibenzoylthiourea derivatives compound to ribonucleotide reductase receptor. The receptor used was 2EUD with ligand GCQ (Gemsitabine Diphosphate) obtained from the website of protein data bank (PDB). The purpose of this research was to find out the interaction and toxicity of 1,3-dibenzoylthiourea derivatives compound to ribonucleotide reductase receptor. All compounds was docked using ArgusLab 4.0.1 applications. The docking process performed by the method of ArgusDock. The validation of docking used RMSD value gained < 2 that is 1, 704524 on calculate size $X=16.5$, $Y=17.25$ and $Z=16.75$. The analysis of docking result showed that 1,3-bis[(3-methylphenyl)carbonyl]thiourea compound can be predicted to have lowest free binding energy (ΔG) than comparative ligand and parent compound. From this research result can conclude that 1,3-bis[(3-methylphenyl)carbonyl]thiourea to inhibitor activity of ribonucleotide reductase receptor. Toxicity test accomplished using ToxTree application, with parameter such as Cramer Rules, Benigni / Bossa rulebase and Kroes TTC decision tree.

Key word: Docking, 1,3-dibenzoylthiourea, ribonucleotide reductase inhibitor, toxicity

ABSTRAK: Pada penelitian ini dilakukan proses *docking* dari turunan senyawa 1,3-dibenzoiltiourea terhadap reseptor ribonukleotida reduktase. Reseptor yang digunakan adalah 2EUD dengan ligan asli GCQ (Gemsitabine Diphosphate) yang didapat dari situs protein data bank (PDB). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui interaksi dan toksisitas dari turunan senyawa 1,3-dibenzoiltiourea terhadap reseptor ribonukleotida reduktase. Semua senyawa di-*docking*-kan menggunakan aplikasi ArgusLab 4.0.1. Proses docking yang dilakukan dengan memilih metode ArgusDock. Validasi *docking* dengan nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yang diperoleh < 2 yaitu 1,704524 pada ukuran sisi pengikatan $X=16.5$, $Y=17.25$ dan $Z=16.75$. Analisis hasil *docking* menunjukkan bahwa senyawa 1,3-bis[(3-methylphenyl)carbonyl]thiourea dapat diprediksi memiliki energi bebas ikatan (ΔG) yang paling rendah daripada ligan pembanding dan senyawa induknya. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa senyawa 1,3-bis[(3-methylphenyl)carbonyl]thiourea memiliki aktivitas penghambatan terhadap reseptor ribonukleotida reduktase. Uji toksisitas dilakukan menggunakan aplikasi ToxTree, dengan parameter yang dilihat antara lain Cramer Rules, Benigni / Bossa rulebase dan Kroes TTC decision tree.

Kata kunci : Docking, 1,3-dibenzoiltiourea, ribonukleotida reduktase inhibitor, toksisitas.

STIKes Bakti Tunas Husada
Tasikmalaya

Korespondensi:

Tresna Lestari
Email: beatsign@yahoo.com

PENDAHULUAN

Penelitian-penelitian kimia dengan menggunakan komputer sebagai alat bantu terus dilakukan dan dikembangkan. Metode pengembangan obat melalui modifikasi molekul dengan optimasi senyawa penuntun (*lead compound*) dan rancangan obat yang rasional juga merupakan tahap penting dalam usaha mencari dan menemukan senyawa baru yang lebih aktif, lebih selektif dengan efek samping dan toksisitas yang rendah salah satunya yaitu menemukan obat dari senyawa 1,3-dibenzoiltiourea. Upaya penemuan obat kanker yang efektif dan selektif sebagai usaha pengobatan kanker secara kemoterapi menjadi sangat penting saat ini disamping pengobatan secara fisik seperti pembedahan dan radioterapi. Hingga kini masih terus dilakukan usaha untuk menemukan obat antikanker baru karena obat-obat yang sudah lama digunakan lambat laun menjadi kurang efektif dan banyak tumor yang masih kurang sensitif terhadap obat antikanker (1).

Molecular docking merupakan suatu metode komputasi yang digunakan untuk menggambarkan interaksi antara suatu molekul sebagai ligan dengan suatu reseptor atau protein. *ArgusLab* merupakan salah satu perangkat lunak untuk pemodelan molekul yang juga menyediakan fasilitas *docking* (pada versi 4.0.1) dengan hasil *docking* yang bermakna secara biologis. *ArgusLab* menyediakan dua jenis perangkat *docking*, perangkat lunak ini terdiri *GADock* dan *ArgusDock* yang mampu melakukan *docking* molekuler dengan cara menempatkan suatu ligan pada suatu tempat pengikatan (*binding site*) dari reseptor, dengan memanfaatkan data struktur kristal sinar-x dari *protein data bank*.

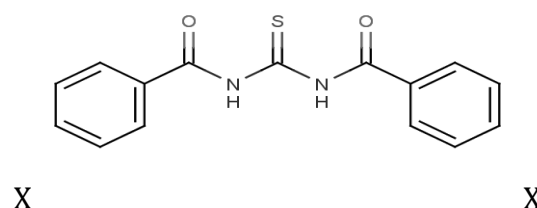
Ribonukleotida reduktase (RR) adalah enzim yang bertanggung jawab pada konversi de novo ribonukleosida difosfat menjadi deoksiribonukleotida difosfat yang esensial untuk replikasi DNA. Hardjono (2013) telah melakukan penelitian melalui uji *in silico* terhadap senyawa 1-(2-klorobenzoiloksi) urea, 1-(4-klorobenzoiloksi) urea dan hi-

droksi urea dengan enzim *ribonukleotida reduktase* (RR) sebagai reseptor target menghasilkan jumlah ikatan hidrogen antara 1-(2-klorobenzoiloksi) urea dan 1-(4-klorobenzoiloksi) urea lebih banyak dibanding hidroksi urea dan nilai *Rerank Score* menunjukkan energi ikatan jauh lebih kecil dibanding hidroksi urea (2). Hal tersebut menunjukkan bahwa ikatan antara 1-(2-klorobenzoiloksi) urea dan 1-(4-klorobenzoiloksi) urea semakin stabil dan dapat diprediksi semakin aktif untuk aktivitas antikankernya. Terdapat hubungan kuat antara aktivitas *ribonukleotida reduktase* (RR) dan laju replikasi sel kanker dari senyawa hidroksi urea sehingga enzim *ribonukleotida reduktase* (RR) digunakan sebagai target utama atau reseptor dari senyawa antikanker 1,3-dibenzoiltiourea. Adapun tujuan penelitian ini untuk mengetahui interaksi dan toksisitas dari senyawa 1,3-dibenzoiltiourea dan turunannya terhadap *reseptor ribonukleotida reduktase*.

METODOLOGI PENELITIAN

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah reseptor 2EUD dengan ligan asli GCQ yang diunduh dari RCSB PDB dengan alamat <http://www.pdb.org> dan struktur senyawa 1,3-dibenzoiltiourea serta turunannya yang dimodifikasi menggunakan metode Topliss. Gambar 1 merupakan rancangan struktur senyawa 1,3-dibenzoiltiourea yang akan diteliti.



Gambar 1. 1,3-dibenzoiltiourea, X adalah substituen yang dimodifikasi menurut model pendekatan Topliss (Marvin Skech 5.2)

Alat

Piranti keras yang digunakan dalam penelitian ini adalah komputer dengan spesifikasi Intel (R) Core (TM) i3-2328M CPU @ 2.20GHz (4 CPUs), ~2.2GHz 2048 MB RAM serta kelengkapan komputer seperti monitor, mouse, CPU dan keyboard.

Piranti lunak yang digunakan dalam penelitian ini adalah *MarvinSketch* versi 5.2, *ArgusLab* versi 4.0.1, *Molecular Operating Environment* (MOE), *Molegro Molecular Viewer* (MMV) dan *ToxTree* versi 2.1.0.

Cara Kerja

Preparasi Ligan

Preparasi ligan senyawa 1,3-dibenzoiltiurea dan turunannya dilakukan dengan cara menggambar secara manual dengan memasukkan struktur kemudian cek protonasi di pH 7,4 (Tools > Protonation > Major Microspecies > klik OK) Ligan yang telah digambar disimpan dengan tipe file .mrv. Buka *MarvinSketch* yang baru file > Open ligan 2D.mrv (Tools > Conformation > Conformers > klik OK). Hasil pencarian konformasi disimpan dengan tipe file .mol2 dan tipe file .pdb (3).

Preparasi Reseptor

Reseptor didapatkan dari *Protein Data Bank* (PDB) reseptor yang digunakan adalah *ribonukleotida reduktase* (RR) yang diunduh melalui www.rcsb.pdb.org dengan kode 2EUD yang terhubung langsung dengan koneksi internet.

Validasi Docking

Parameter yang dilihat adalah *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dan pose secara visual. RMSD merupakan pengukuran dua pose dengan membandingkan posisi atom antara struktur eksperimental dengan struktur yang di-docking-kan atau yang diprediksi. Nilai RMSD < 2,0 Å biasanya digunakan sebagai kriteria kesuksesan metode docking (4).

Analisis Hasil Docking

Analisis hasil docking meliputi penentuan konformasi kompleks antara ligan dengan reseptor,

energi bebas ikatan, residu kontak asam amino dan ikatan hidrogen antara ligan dengan reseptor. Penentuan hasil docking dilakukan dengan memilih konformasi ligan yang memiliki energi ikatan yang paling rendah (5).

Drug Scan

Pengamatan obat dilakukan pada semua ligan. Analisis pengamatan obat dilakukan dengan mempertimbangkan aturan obat yang baik (*Lipinski's rule of five*). Parameter aturan *Lipinski's Rule of Five* dapat ditentukan dengan software *MarvinSketch* (6).

Uji Toksisitas

Analisis properti toksikologi dilakukan terhadap hasil ligan terbaik hasil screening berdasarkan analisis docking. Parameter yang akan dilihat antara lain prediksi parameter *Cramer Rules*, *Bennigni / Bossa rulebase* dan *Kroes TTC decision tree* (5).

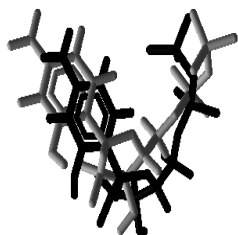
HASIL DAN PEMBAHASAN

Preparasi Ligan dan Reseptor

Masing-masing senyawa uji dilakukan optimasi geometri agar diperoleh konformasi molekul yang stabil dan memiliki energi potensial rendah (7). Dan diprotonasi pada pH 7,4 hal ini disesuaikan dalam kondisi pH darah dalam tubuh. Optimasi dilakukan menggunakan aplikasi *MarvinSketch* versi 5.2.

Validasi metode docking

Pada proses validasi ini dibandingkan antara posisi ligan asli (GCQ) terhadap reseptor yang telah diuji secara eksperimental dengan posisi ligan yang sama (ligan copy), pada kalkulasi sumbu X=16,500000, Y=17,25000 dan Z=16,750000 Å dengan resolusi grid 0,4 Å pada kondisi ligan fleksibel. Kondisi ligan fleksibel menunjukkan ligan memungkinkan untuk melakukan penyesuaian struktur demi mencapai struktur yang



Gambar 2. Perbandingan konformasi antara GCQ (hitam) dan simulasi hasil *docking* dengan *Inhibitor Ribonukleotida Reduktase* (abu).

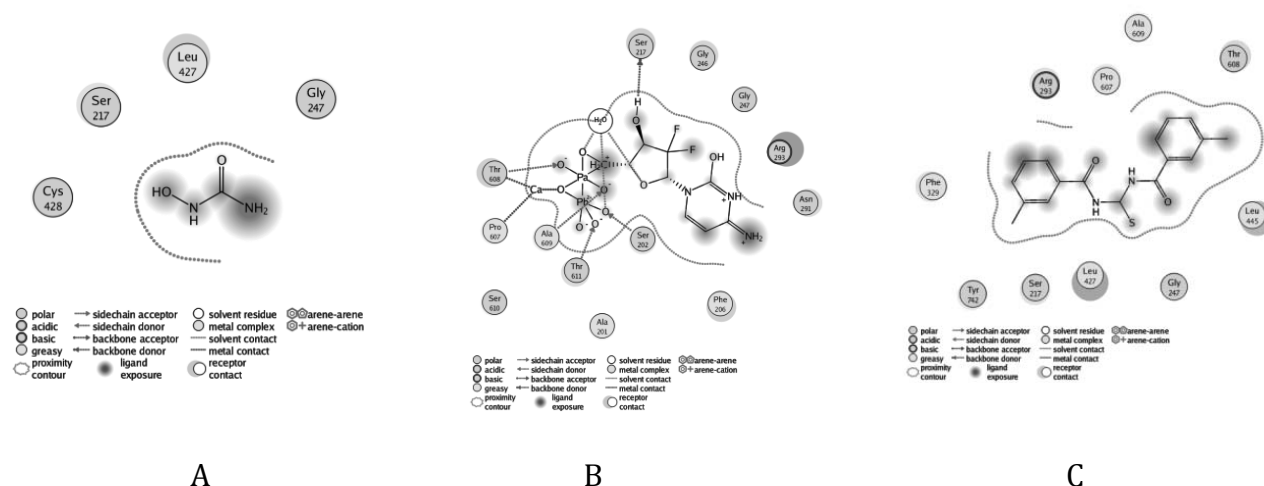
stabil saat berikatan dengan reseptor (8). Validitas metode *docking* dievaluasi berdasarkan nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Metode yang digunakan dikatakan valid jika nilai RMSD yang diperoleh < 2. Berdasarkan hasil validasi tumpang tindih ligan asli GCQ terhadap ligan *copy* pada reseptor *ribonukleotida reduktase* diperoleh nilai RMSD 1,704524. Dari hasil validasi menggunakan metode *ArgusDock* didapatkan hasil yang valid, maka parameter *docking* yang digunakan sudah memenuhi kriteria validitas metode *docking* sehingga metode *docking* ini dapat dipercaya untuk digunakan pada referensi penelitian senyawa uji selanjutnya. Semakin kecil nilai RMSD maka semakin baik metode yang dilakukan. Perbandingan konformasi antara ligan dengan simulasi hasil *docking* dapat dilihat pada gambar 2.

Proses *docking* ini dilakukan dengan meng-

gunakan software *ArgusLab* versi 4.0.1. *ArgusLab* menyediakan dua fasilitas *docking* yaitu *GADock* dan *ArgusDock*. Kedua metode *docking* ini berbeda dalam hal pendekatan yang digunakan. Pada metode *ArgusDock* ligan hanya diarahkan pada suatu posisi tertentu dalam struktur molekul target, sedangkan pada metode *GADock* ligan diarahkan pada berbagai posisi yang memungkinkan. Hal ini menyebabkan metode *ArgusDock* bersifat reproduibel sedangkan metode *GADock* bersifat nonreproduibel (9).

Proses *docking* pada penelitian ini dilakukan pada ligan senyawa uji dan senyawa pembanding yaitu Hidroksi Urea (HU) yang ada dipasaran, HU merupakan obat golongan antikanker lain-lain yang merupakan suatu enzim yang mengkatalisis perubahan *ribonukleosida difosfat* menjadi *deoksiribonukleosida difosfat* (10). Metode *docking* yang digunakan yaitu metode *ArgusDock* dipilih karena metode *ArgusDock* mendapatkan hasil *docking* yang bersifat reproduibel dan lebih baik dibandingkan metode *GADock*. Semua *docking* dilakukan dengan menghilangkan molekul air karena keberadaan air akan menghalangi ikatan ligan dengan reseptornya. Hasil *docking* senyawa uji dengan reseptor *Ribonukleotida Reduktase* dapat dilihat pada tabel 1.

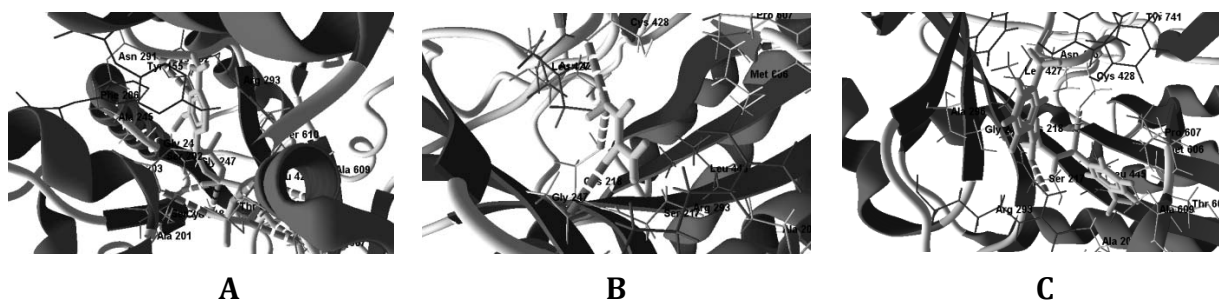
Interaksi antara ligan dan reseptor hasil *docking* senyawa pembanding dan senyawa uji terbaik bentuk 2D dan 3D dapat dilihat pada gambar 3 dan gambar 4.



Gambar 3. Interaksi 2D *Inhibitor Ribonukleotida Reduktase* dengan GCQ (A), HU (B) dan BT-12 (C).

Tabel 1. Hasil *docking* dan ikatan hidrogen senyawa uji terhadap *Inhibitor Ribonukleotida Reduktase*

No	Kode senyawa uji	ΔG (kkal/mol)	Ikatan Hidrogen	Jarak Ikatan (Å)
1.	GCQ	-8.95615	Ser 202 (O)	3.113
			Thr 611 (O)	2.28018
			Thr 611 (O)	2.76503
			Thr 608 (O)	3.25198
			Thr 608 (O)	2.69941
			Ala 609 (O)	2.82762
			Ser 610 (O)	3.50318
			Ser 217 (O)	2.85675
			Cys 218 (O)	2.91254
			Asn 291 (N)	3.50202
2.	HU	-5.51224	Asn 291 (N)	3.0432
			Cys 218 (O)	2.82584
			Cys 428 (O)	3.32345
3.	BT-1	-9.02842	Gly 247 (O)	2.93011
			Ser 217 (N)	2.93193
			Gly 247 (O)	2.71263
4.	BT-2	-10.1392	Cys 428 (O)	3.20087
			Cys 218 (O)	3.09444
			Gly 247 (O)	2.81785
5.	BT-3	-8.23282	Cys 218 (O)	3.14431
			Cys 428 (O)	3.20022
6.	BT-4	-10.4348	Cys 218 (O)	2.37431
			Arg 293 (O)	2.97349
7.	BT-5	-8.49275	Cys 218 (O)	3.10849
			Cys 428 (O)	2.71214
8.	BT-6	-8.12157	Cys 218 (O)	3.2848
			Cys 428 (O)	3.01724
9.	BT-7	-7.78261	Ser 202 (O)	3.10973
			Asn 291 (N)	2.89397
10.	BT-8	-8.51551	Arg 293 (O)	2.94801
			Arg 293 (N)	3.54645
			Arg 293 (O)	3.00519
			Arg 293 (O)	3.539
			Gly 246 (O)	2.21881
			Cys 218 (O)	3.26699
11.	BT-9	-10.1614	Gly 247 (O)	2.63161
			Cys 428 (O)	3.20028
			Arg 293 (O)	2.94463
12.	BT-10	-11.3349	Arg 293 (O)	2.95357
			Cys 428 (O)	2.25613
13.	BT-11	-8.36949	Cys 218 (O)	2.63983
			Arg 293 (O)	2.9686
			Thr 608 (N)	3.09751
14.	BT-12	-11.4045	Ala 609 (N)	3.17822
			Arg 293 (O)	2.80747
			Cys 428 (O)	2.37266
15.	BT-13	-9.02842	Arg 293 (O)	2.85082
			Ala 609 (O)	2.9263
16.	BT-14	-10.0396	Arg 293 (O)	3.00236
			Cys 428 (O)	2.10409
17.	BT-15	-8.98151	Ser 217 (N)	2.90297
			Gly 246 (O)	2.99965
18.	BT-16	-8.34896	Cys 428 (O)	2.85151
			Ser 217 (O)	2.94367
			Cys 218 (O)	2.36627
19.	BT-17	-10.0902	Cys 428 (O)	2.89677
			Arg 293 (O)	2.93875
20.	BT-18	-9.3192	-	-
21.	BT-19	-8.75972	Arg 293 (O)	2.8672
			Cys 428 (O)	2.2088
			Thr 611 (O)	3.39526
			Thr 611 (O)	2.83086
22.	BT-20	-7.72097	Tyr 742 (O)	2.74664
			Asn 291 (N)	3.265
			Thr 608 (O)	2.97924
23.	BT-21	-9.66948	Ala 609 (O)	3.59562
			Cys 428 (O)	2.88329
			Arg 293 (O)	2.98661
			Tyr 742 (O)	2.64677
			Thr 611 (O)	2.99573
24.	BT-22	-8.33059	Thr 611 (O)	2.35457
			Asn 291 (N)	3.11434
			Ser 154 (O)	2.72271



Gambar 4. Interaksi 3D *Inhibitor Ribonukleotida Reduktase* dengan GCQ (A), HU (B), BT-12 (C).

Analisis Hasil Docking

Interaksi kontak residu yang berikatan antara ligan dengan reseptor dapat dilihat pada gambar 3 dengan uraian masing-masing residu yaitu interaksi senyawa GCQ berikatan dengan asam amino Ser 217, Gly 246, Gly 247, Arg 293, Asn 291, Phe 206, Ser 202, Ala 201, Thr 611, Ser 610, Pro 607, Thr 608 dan Ala 609 (13 residu). Untuk senyawa HU mempunyai interaksi dengan asam amino Cys 428, Ser 217, Leu 427 dan Gly 247 (4 residu). Sedangkan senyawa uji BT-12 dapat berinteraksi dengan asam amino Arg 293, Ala 609, Pro 607, Thr 608, Leu 445, Gly 247, Leu 427, Ser 217, Tyr 742 dan Phe 329 (10 residu).

Dari hasil analisis ikatan hidrogen hasil visualisasi antara ligan dengan reseptor *inhibitor ribonukleotida reduktase* terlihat bahwa interaksi ikatan hidrogen yang ditandai dengan garis putus-putus berwarna biru antara senyawa GCQ (11 residu) lebih banyak dibandingkan dengan ikatan hidrogen antara senyawa HU (3 residu) dan senyawa BT-12 (2 residu). Dalam hal ini menunjukkan bahwa senyawa GCQ mempunyai aktivitas yang lebih baik daripada senyawa HU dan senyawa BT-12. Tetapi bila dibandingkan dengan nilai energi bebas ikatan (ΔG) senyawa BT-12 mempunyai nilai yang lebih rendah yaitu ΔG -11.4045 daripada senyawa GCQ dan HU. Dengan demikian penentuan afinitas berdasarkan nilai terendah energi bebas ikatan (ΔG) lebih diutamakan daripada jumlah ikatan hidrogen.

Drug scan

Hasil *drug scan* menurut aturan *Lipinski's Rule of Five* terhadap ligan terbaik yaitu BT-12 dapat

diketahui mempunyai donor hidrogen kurang dari 5, akseptor hidrogen kurang dari 10, berat molekul kurang dari 500, log P kurang dari 5 dan *refractivity* berada dalam rentang nilai 40-130. Dalam hal ini menunjukkan bahwa senyawa BT-12 mempunyai kriteria sesuai aturan yang diperbolehkan *Lipinski's Rule of Five*.

Uji toksisitas

Uji toksisitas dilakukan untuk mengetahui potensi suatu senyawa sebagai racun yang menimbulkan efek buruk bagi sistem tubuh dan dapat diketahui hasil uji toksisitas dengan menggunakan *software ToxTree* terhadap ligan terbaik yaitu senyawa BT-12 berdasarkan parameter *Cramer Rules* yang berfungsi untuk melihat tingkat toksisitasnya dan senyawa BT-12 tersebut termasuk ke dalam kelas 3 *High (Class III)* yang artinya menyatakan bahwa tingkatan toksisitasnya menunjukkan paling tinggi dari parameter yang ada pada *Cramer Rules* bahkan memungkinkan memiliki toksisitas yang signifikan dan diperkirakan senyawa ini tidak terjamin keamanannya karena pada senyawa BT-12 terdapat penambahan substituen metil dan juga terdapat gugus aromatik yang lebih dari satu. Sedangkan menurut parameter *Benigni / Bossa rulebase* yaitu untuk mengetahui senyawa tersebut dapat menyebabkan karsinogenisitas dan mutagenisitasnya, didapatkan hasil negatif untuk karsinogenisitas dan mutagenisitasnya dan hal tersebut tidak menyebabkan kanker yang diwariskan terhadap senyawa BT-12 dan menurut parameter *Kroes TTC decision tree* diperkirakan resiko paparan tidak diharapkan menjadi ancaman soal keamanannya.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Dari hasil *docking* menggunakan *software ArgusLab* didapatkan senyawa terbaik yaitu *1,3-bis[(3-methylphenyl)carbonyl]thiourea* yang mampu berinteraksi dengan reseptor *ribonukleotida reduktase* dengan residu Arg 293, Ala 609, Pro 607, Thr 608, Leu 445, Gly 247, Leu 427, Ser 217, Tyr 742 dan Phe 329. Dan beberapa senyawa mempunyai ikatan yang lebih rendah dari senyawa pembanding GCQ dan HU, sehingga didapatkan ikatan energi yang paling stabil pada senyawa *1,3-bis[(3-methylphenyl)carbonyl]thiourea* dengan substituen CH₃ dengan *score* ΔG -11.4045.

Hasil uji toksisitas menggunakan *software*

Toxtree walaupun resiko potensi toksisitas kemungkinan tinggi, diprediksikan bahwa senyawa *1,3-bis[(3-methylphenyl)carbonyl]thiourea* dapat dikatakan sebagai kandidat obat terhadap penghambatan reseptor *ribonukleotida reduktase*.

Saran

Untuk pengembangan penelitian selanjutnya diharapkan dilakukan pengkajian lebih jauh lagi tentang senyawa *1,3-dibenzoilthiourea* dan turunannya, dengan cara melakukan sintesis senyawa dengan energi ikatan ΔG paling rendah, lalu di uji aktivitasnya secara *in-vitro* dan *in vivo* sehingga didapatkan data aktivitas biologinya untuk dilanjutkan kembali pada pengujian obat selanjutnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Finch RA, Liu M-C, Grill SP, Rose WC, Loomis R, Vasquez KM, Cheng Y-C, Sartorelli AC. Triapine (3-Aminopyridine-2-carboxaldehydethiosemicarbazone): A Potent Inhibitor of Ribonucleotide Reductase Activity with Broad Spectrum Antitumor Activity. *Biochemical Pharmacology* 2009; 59; 983–991.
2. Hardjono, Suko. Sintesis dan uji Aktivitas antikanker senyawa 1-(2-klorobenzoiloksi)urea dan 1-(4-klorobenzoiloksi)urea. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi* Vol. 2 No.1. Surabaya : Universitas Airlangga; 2013.
3. Purnomo, Hari. *Kimia Komputasi Molecular Docking PLANT*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar; 2011.
4. Agistia, D.D. Interaksi Senyawa Aktif dari *Aegle Marmelos* Correa Sebagai Anti Inflamasi dengan Reseptor COX-1 dan COX-2. *Trad. Med. J.* 2013; 18(2); 80-87.
5. Harganingtiyas, Rahayu. *Modifikasi (1R,2R,3R,5R)-(-)-Isopinocampheylamine sebagai inhibitor M2 proton channel pada Virus Influenza A Subtipe H1N1 Secara In Silico*. Skripsi. Jakarta : Universitas Indonesia; 2011.
6. Tambunan, Usman S.F. In silico design of cyclic peptides as influenza virus, asubtype H1N1 neuraminidase inhibitor. *African Journal of Biotechnology* 2012; 11(52); 11474-11491.
7. Levita, Jutti dan Resmi Mustarichie. *Pemodelan Molekul dalam Kimia Medisinal*. Yogyakarta : Graha Ilmu; 2012.
8. Adelin, Teuku. Penambatan Molekuler Kurkumin dan Analognya Pada Enzim Siklooksigenase-2. *Jurnal Medika Veterinaria* 2013; 7(1); 0853-1943.
9. Kartasamita, R.E., H. Rina, H. Nuriani, dan G. Tutus. Docking turunan kuersetin berdasarkan studi interaksi flavonoid terhadap enzim siklooksigenase. *Indo. J. Chem* 2009; 9(2); 297-302.
10. Siswandono, dan Bambang Soekardjo. *Kimia Medisina edisi 1* Hal 337. Surabaya : Airlangga University; 2008.