

DESAIN DAN STUDI *IN-SILICO* TURUNAN THIOUREA SEBAGAI KANDIDAT RADIOFARMAKA ¹³¹I-THIOUREA UNTUK KANKER PAYUDARA

Ruswanto^{1*}, Nur Rahayuningsih¹, Febby Pratama¹, Ummy Mardiana²

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

²Program Studi Analisis Kesehatan, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

*Email: ruswanto@universitas-bth.ac.id

Received: 29/08/2024, Revised: 24/01/2025, Accepted: 04/02/2025, Published: 24/02/2025

ABSTRAK

Berdasarkan data terbaru dari *Global Cancer Statistics*, kanker tetap menjadi tantangan kesehatan global yang signifikan, dengan sekitar 20 juta kasus baru dan 9,7 juta kematian yang dilaporkan pada tahun 2022. Kanker payudara, sebagai salah satu jenis kanker dengan prevalensi tertinggi, menekankan pentingnya pengembangan pendekatan diagnostik dan terapeutik yang inovatif. Radiofarmaka, khususnya yang menggunakan Iodium-131 (¹³¹I), telah menunjukkan potensi besar dalam diagnosis dan terapi kanker. Dalam penelitian ini, senyawa turunan thiourea yang dikenal memiliki potensi farmakologis terhadap kanker payudara, dievaluasi sebagai kandidat radiofarmaka teranostik. Penelitian ini menggunakan metode *in-silico* untuk mengevaluasi senyawa turunan thiourea yang ditandai dengan ¹³¹I. *Molecular docking* dilakukan menggunakan AutoDockTools untuk menilai energi ikatan dan interaksi senyawa dengan reseptor HER2 (PDB ID: 3PP0). Senyawa dengan afinitas pengikatan terbaik kemudian dianalisis lebih lanjut menggunakan simulasi dinamika molekul dengan perangkat lunak Desmond untuk mengevaluasi kestabilannya selama 200 ns. Selain itu, profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa diprediksi menggunakan *platform* pkCSM. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa ¹³¹I-(4-Decylbenzoyl)-3-methylthiourea merupakan kandidat paling potensial dengan nilai afinitas pengikatan (ΔG) sebesar -8,64 kkal/mol. Simulasi dinamika molekul menunjukkan bahwa senyawa ini stabil selama 200 ns. Selain itu, senyawa ini memiliki profil farmakokinetik yang baik dan tidak bersifat toksik, meskipun nilai LogP-nya sedikit melebihi batas yang ditetapkan dalam aturan Lipinski's *Rule of Five*. Sebagai kesimpulan, senyawa ¹³¹I-(4-Decylbenzoyl)-3-methylthiourea menunjukkan potensi yang kuat sebagai kandidat radiofarmaka yang stabil dan efektif untuk pengobatan kanker payudara. Meskipun senyawa ini memenuhi sebagian besar kriteria kelayakan obat, validasi eksperimental lebih lanjut dan studi klinis diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya. Hasil penelitian ini memberikan landasan yang menjanjikan bagi penelitian lanjutan dalam aplikasi radiofarmaka untuk pengobatan kanker.

Kata kunci: Iodium-131, Thiourea, *In Silico*, Radiofarmaka, Kanker

ABSTRACT

Based on the latest data from *Global Cancer Statistics*, cancer remains a significant global health challenge, with approximately 20 million new cases and 9.7 million deaths reported in

2022. Breast cancer, as one of the most prevalent types, underscores the urgency of developing innovative diagnostic and therapeutic approaches. Radiopharmaceuticals, especially those utilizing Iodine-131 (^{131}I), have shown considerable promise in both diagnosis and treatment. Among these, thiourea derivatives, known for their pharmacological potential against breast cancer, were investigated in this study as potential theranostic radiopharmaceutical agents. This research employed in-silico methods to evaluate thiourea derivatives labeled with ^{131}I . Molecular docking was conducted using AutoDockTools to assess the binding energy and interactions of these compounds with HER2 receptors (PDB ID: 3PP0). The compound exhibiting the best binding affinity was subjected to molecular dynamics simulations using Desmond software to analyze its stability over 200 ns. Additionally, pharmacokinetic and toxicity profiles of the compounds were predicted using the pkCSM platform. The results identified ^{131}I -(4-Decylbenzoyl)-3-methylthiourea as the most promising compound, with a binding affinity (ΔG) of -8.64 kcal/mol. Molecular dynamics simulations demonstrated the compound's stability throughout the 200 ns simulation. Furthermore, the compound exhibited favorable pharmacokinetic properties and non-toxicity, although its LogP value slightly exceeded the Lipinski's Rule of Five threshold. In conclusion, ^{131}I -(4-Decylbenzoyl)-3-methylthiourea demonstrates strong potential as a stable and effective radiopharmaceutical candidate for breast cancer. Despite meeting most drug-likeness criteria, further experimental validation and clinical studies are necessary to confirm its efficacy and safety. These findings provide a promising foundation for future research into radiopharmaceutical applications for cancer treatment.

Keywords: Iodine-131, Thiourea, In-Silico, Radiopharmaceuticals, Cancer

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu masalah kesehatan global yang serius, dengan angka kejadian dan kematian yang terus meningkat setiap tahunnya. Berdasarkan data Global Cancer Statistics 2022, tercatat hampir 20 juta kasus baru kanker dan sekitar 9,7 juta kematian akibat penyakit ini, dengan kanker payudara menjadi jenis yang paling sering terjadi pada wanita (Bray et. al., 2024). Di Indonesia, kanker payudara juga menjadi penyumbang kasus kanker tertinggi, sebagaimana dilaporkan oleh Riskesdas. Penanganan kanker payudara masih menghadapi tantangan besar, terutama dalam hal diagnosis dini dan pengobatan yang efektif namun minim efek samping.

Oleh karena itu, diperlukan solusi inovatif seperti pengembangan radiofarmaka berbasis Iodium-131 (^{131}I) yang dapat digunakan untuk diagnosis sekaligus terapi (teranostik).

Terapi radiofarmaka sangat berguna dalam diagnosis dan pengobatan kanker. Radiofarmaka adalah obat dengan radioisotop yang dapat diberikan dengan aman kepada manusia untuk pengobatan atau diagnosis. Kedokteran nuklir memiliki kapasitas unik untuk mencitrakan fungsi organ dan kondisi penyakit dengan menggunakan radiofarmasi (İlem-Özdemir 2016). Atom yang tidak stabil karena memiliki energi lebih sering dikenal sebagai radionuklida atau radioisotop. Cadangan

energi ekstra ini dapat digunakan dengan salah satu dari tiga cara: dapat diubah menjadi elektron konversi, dilepaskan sebagai radiasi gamma dari nukleus, atau digunakan untuk membuat dan melepaskan partikel baru dari nukleus, seperti partikel alfa (α) atau beta (β). Radiofarmaka pemancar gamma digunakan untuk prosedur diagnostik, sedangkan atom radioaktif digunakan untuk radioterapi internal atau untuk melepaskan partikel (Daruwati, Anggraini, dan Wangsaatmadja, 2019). (Daruwati, Anggraini, and Wangsaatmadja 2019).

Iodium-131 (^{131}I) merupakan radionuklida yang dapat memancarkan sinar gamma (γ) dan beta (β) sehingga dapat digunakan untuk keperluan diagnosis maupun terapi pada kanker. ^{131}I menghasilkan energi γ 364 keV dan β 0,67 MeV untuk memancarkan sinar γ dan β serta memiliki *half life* 8 hari. Iodium-131 ini sering digunakan dengan menandai senyawa yang memiliki aktivitas farmakologis terhadap sel kanker (Sriyani et al. 2020).

Thiourea merupakan senyawa organik dengan kandungan atom karbon, hidrogen, nitrogen dan sulfur. Struktur thiourea mirip seperti urea, kecuali atom S pada thiourea menggantikan atom O dalam urea (Pingaew et al. 2018). Thiourea merupakan senyawa yang banyak digunakan dalam penelitian

penemuan obat baru, khususnya sebagai obat antikanker. Berdasarkan penelitian-penelitian sebelumnya, senyawa ini memiliki efek farmakologis yang bagus terhadap kanker payudara (Ruswanto, Mardianingrum, Lestari, Nofianti, and Siswandono 2018; Ruswanto and Nugraha 2015). Sehingga penulis telah memodifikasi beberapa senyawa tiourea dengan Iodium-131 menjadi kandidat radiofarmaka.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa turunan thiourea yang ditandai dengan Iodium-131 (^{131}I) sebagai kandidat radiofarmaka teranostik untuk kanker payudara melalui pendekatan in-silico. Dengan menggunakan molecular docking dan simulasi dinamika molekul, penelitian ini berfokus pada analisis energi ikatan, kestabilan, serta profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa terhadap reseptor HER2 (PDB ID: 3PP0). Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah menyediakan dasar ilmiah bagi pengembangan senyawa radiofarmaka baru yang efektif dan aman, yang tidak hanya mampu memberikan kontribusi signifikan dalam terapi tetapi juga diagnosis kanker payudara, sehingga meningkatkan efektivitas penanganan penyakit tersebut di masa mendatang.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan pada penelitian ini diantaranya adalah beberapa *software* yaitu *AutodockTools* 1.5.6, *MarvinSketch* 21.17.0, *Discovery Studio* 20.1, *Desmond software for academic license* (D.E. Shaw Research, New York), *Molegro*, *Pymol*, dan program berbasis web diantaranya *Protein Data Bank*, *PubChem*, *pkCSM*. Sementara itu, *hardware* yang digunakan dalam penelitian ini adalah *portable computer* dengan spesifikasi AMD A4-9125 Radeon R3 2.30 GHz, 8 GB Ram 64-bit *Operating System of Windows* 10 dan Intel i7 9700k GTX 1070 Ti 8GB DDR5 Ram 32GB LPX DDR4 2666MHz OS Linux Ubuntu.

Bahan yang digunakan adalah struktur 2D 5 senyawa turunan ^{131}I -Thiourea yang digambar menggunakan *MarvinSketch for academic license program* (Tabel 1) dan protein HER2 yang diunduh melalui <http://www.rcsb.org/pdb> dengan kode PDB 3PP0.

Jalannya Penelitian

1. Analisis Kualitas dan Preparasi Reseptor

Reseptor diunduh dari website Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/pdb>) dan dilakukan analisis menggunakan *web-based server* (<https://www.ebi.ac.uk/pdbsum>). Hasil analisis tersebut dilihat berdasarkan parameter Ramachandran plot. Reseptor yang telah dianalisis dilakukan preparasi dengan menghilangkan residu air dan menambahkan atom hidrogen dan memisahkan reseptor dengan ligan alaminya (Ruswanto, Nofianti, et al. 2018).

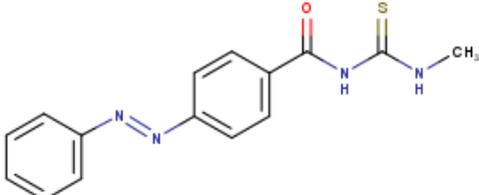
2. Preparasi Struktur Ligan

Ligan digambar dan dipreparasi menggunakan *software MarvinSketch* dengan dilakukan protonasi pada pH darah (7,4) dan dilakukan konformasi. Kemudian hasil preparasi ligan tersebut disimpan dalam format file '.mol2' (Ruswanto et al. 2020).

3. Validasi Metode Docking

Validasi metode ini dilakukan dengan cara melakukan *docking* ulang dari ligan alami terhadap reseptor tempat ligan alami tersebut. Parameter untuk validasi ini adalah nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dengan nilai yang baik yaitu $<2 \text{ \AA}$ (Trott and Olson 2009).

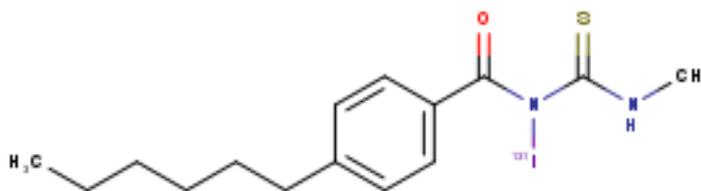
Tabel 1. Nama dan struktur kimia dari senyawa uji

| Kode | Nama Senyawa | Struktur Kimia |
|------|--------------------------|--|
| C1 | 1-(2-benzylloxybenzoil)- |  |

| 3-metiltiourea | | |
|---------------------|---|--|
| C2 | 1-(2-naphthoylbenzoyl)-3-metiltiourea | |
| C3 | 1-(4-decylbenzoyl)-3-metiltiourea | |
| C4 | 1-(4-heptilbenzoyl)-3-metiltiourea | |
| C5 | 1-(4-hexylbenzoyl)-3-metiltiourea | |
| ¹³¹ I-C1 | ¹³¹ I-(2-benzoyloxybenzoyl)-3-metiltiourea | |
| ¹³¹ I-C2 | ¹³¹ I-(2-naphthoylbenzoyl)-3-metiltiourea | |
| ¹³¹ I-C3 | ¹³¹ I-(4-decylbenzoyl)-3-metiltiourea | |
| ¹³¹ I-C4 | ¹³¹ I-(4-heptilbenzoyl)-3-metiltiourea | |

¹³¹I-C5

¹³¹I-(4-hexylbenzoil)-3-metiltiourea



4. *Molecular Docking*

Perangkat lunak AutodockTools 1.5.6 digunakan dalam *molecular docking* untuk melihat interaksi antara ligan dan protein. Untuk melakukan docking, ligan yang dihasilkan harus terlebih dahulu dikonversi ke dalam format PDBQT. Grid box kemudian disesuaikan dengan cara yang sama seperti saat validasi docking. Analisis ligan dilakukan dengan sistem default *docking* dalam aplikasi ini dan menggunakan LGA untuk 100 running. Binding energy adalah faktor dalam parameter docking yang digunakan (Ruswanto, Nofianti, et al. 2018).

5. **Drug Scan, Prediksi Profil Farmakokinetik dan Toksisitas**

Analisis drug scan dilakukan dengan melihat parameter *The Rules of Good Medicine* (Lipinski's Rule of Five). Pada parameter tersebut dinilai bahwa obat yang baik harus memiliki lipofilitas <5, bobot molekul <500 g/mol dan *refractory molar* antara 40-130. Prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa uji menggunakan website pkCSM dengan cara mengakses laman website dari pkCSM

tersebut

(<https://structure.bioc.cam.ac.uk./pkcsm>) (Ruswanto, Nofianti, et al. 2018).

6. *Simulasi Molecular Dynamic*

Simulasi *molecular dynamic* menggunakan software Desmond untuk menilai kestabilan dari senyawa yang akan diuji. Simulasi ini dilakukan menggunakan air tipe TIP3P dan NaCl 0,15 M untuk mimic a physiological ionic concentration. Kemudian minimization (100ps) dengan suhu 300 K dan tekanan standar (1,01325 bar) dalam 200ns menggunakan box ortorombik (10 Å x 10 Å x 10 Å) dan NPT esembel. Dilakukan netralisasi dari kompleks protein-ligan dengan menambahkan ion Na⁺ dan Cl⁻. Digunakan algoritma Noose-Hoover dan Martyna-Tobias_klein (Chintha et al. 2020; Ivanova et al. 2018; Kumar et al. 2020).

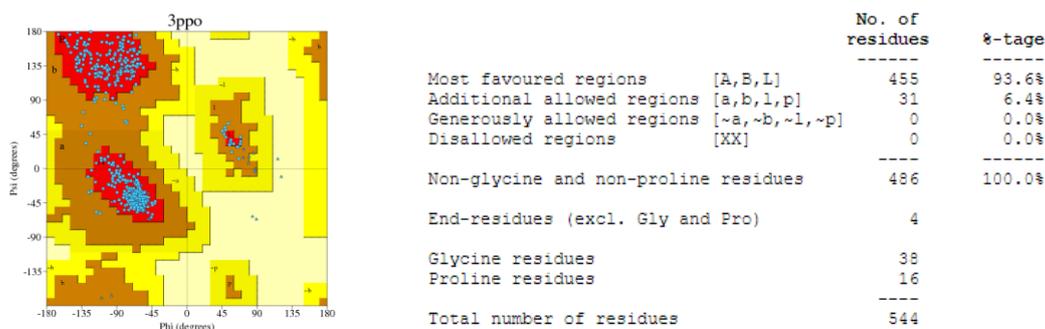
HASIL DAN PEMBAHASAN

1. **Analisis Kualitas dan Preparasi Reseptor**

Parameter dalam plot Ramachandran berupa nilai *most favoured regions* yaitu daerah inti yang paling disukai (>90%) dan

disallowed regions, suatu wilayah yang tidak diharapkan (<15%) (Ruswanto, Mardianingrum, Lestari, Nofianti, Tuslinah, et al. 2018). Analisis reseptor dilakukan dengan melihat profil *plot Ramachandran* dari protein tersedia pada *website www.ebi.ac.uk/pdbsum*. *Plot Ramachandran* ini digunakan untuk melihat dan menilai kualitas stereokimia dari struktur protein dengan menunjukkan distribusi sudut

dihedral *phi-psi* untuk semua residu dalam struktur (kecuali pada ujung rantai) dan dihasilkan dalam bentuk visual secara tiga dimensi. Oleh karena itu, setiap residu asam amino dirincikan sebagai suatu daerah atau *region* dalam analisis menggunakan *plot Ramachandran* ini (Ruswanto, Mardianingrum, Lestari, Nofianti, Tuslinah, et al. 2018).



(a)



(b)

Gambar 1. Visualisasi dari (a) plot ramachandran dan (b) struktur 3D protein 3PP0

Pada Gambar 1(a) dapat dilihat protein dari 3PP0 mempunyai *most favoured regions* 93.6% dengan nilai *disallowed regions* 0.0%. Hasil tersebut menandakan bahwa reseptor ini memiliki kualitas yang bagus dan stabil sesuai dengan syarat dari

Ramachandran plot. Protein tersebut dilakukan preparasi terlebih dahulu dengan menghilangkan pelarut dan residu lain seperti air yang dapat mengganggu interaksi ligan-protein dan meringankan kerja *hardware* serta menambahkan ikatan

hidrogen terhadap protein agar bersifat polar (Muttaqin 2019). Struktur protein dapat dilihat pada Gambar 1(b).

2. Preparasi Struktur Ligan

Ligan digambar dan dipreparasi menggunakan software MarvinSketch dengan dilakukan protonasi dengan menyamakan pH pada pH darah (7,4). Dilakukan konformasi dengan nilai *binding energy* terendah akan digunakan. Kestabilan dari interaksi ligan dan protein akan sangat dipengaruhi dari hasil konformasi ligan itu sendiri (Ruswanto et al. 2020).

3. Validasi Metode Docking

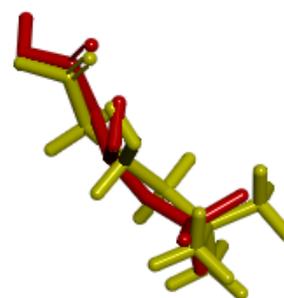
Sebuah metode harus divalidasi terlebih dahulu sebelum dilakukan pengujian pada senyawa uji. Validasi

metode ini dilakukan dengan cara melakukan redocking antara protein dengan ligan alaminya. Sementara itu, parameter yang digunakan dalam validasi metode ini merupakan nilai dari *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Parameter tersebut menunjukkan bahwa besarnya perubahan interaksi antara protein dengan ligan alami kristalografi dengan hasil redocking. Validasi metode ini dapat dipercaya atau dinyatakan valid jika nilai $RMSD \leq 2 \text{ \AA}$ (Muttaqin 2019). Pada Tabel 1 dapat dilihat bahwa nilai RMSD dari ketiga protein berada di bawah 2 \AA sehingga metode dapat dinyatakan valid dan dapat melakukan pengujian pada senyawa uji.

Tabel 2 Hasil validasi metode *docking* pada reseptor 3PP0

| <i>Grid Box</i> | | | <i>Center</i> | | | <i>Spacing</i> | RMSD (Å) |
|-----------------|--------|-------|---------------|---|---|----------------|----------|
| X | Y | Z | X | Y | Z | | |
| -1,963 | 32,388 | 9,313 | 40 | | | 0,375 | 0,50 |

Pada Gambar 3 dapat dilihat overlay perbandingan antara ligan alami kristalografi pada reseptor 3PP0 dengan hasil *redocking* dengan jarak perbedaannya sangat kecil karena nilai RMSD hasil *redocking* dari ketiga protein tersebut berada dibawah 2 \AA yaitu $0,50 \text{ \AA}$. Semakin kecil nilai RMSD maka semakin kecil perbedaannya.



Gambar 2. Overlay kristalografi ligan alami (yellow) dan hasil *redocking* (red) pada protein 3PP0.

4. Molecular Docking

Simulasi *molecular docking* dilakukan dengan cara menambatkan ligan uji yaitu terhadap reseptor 3PP0 dengan pembandingan ligan alami dari reseptor tersebut. *Grid box* yang digunakan dalam simulasi *docking* uji ini yaitu menggunakan *grid box* yang dipakai pada saat validasi metode. Nilai dari *binding affinity Gibbs* (ΔG) yang terdapat dalam file dengan format *'dlg'* dapat melihat kestabilan ikatan antara ligan dan reseptor. Simulasi ini menggunakan

Lamarckian genetic algorithm (LGA) dengan 100 kali *run conformation*.

Semakin kecil nilai ΔG maka semakin stabil ikatan antara ligan-reseptor yang terbentuk. Nilai *binding affinity* terendah terdapat pada senyawa ¹³¹I-C3 dengan memiliki 3 ikatan hidrogen dan 16 residu asam amino yang dapat dilihat pada Tabel 3. Dari 16 ikatan hidrofobik yang dimiliki senyawa ¹³¹I-C3, 4 diantaranya merupakan asam amino yang sama dengan ligan alami yaitu Asn:135, Tyr:137, Tyr:217, Tyr:91.

Tabel 3. nilai binding affinity, jumlah ikatan hidrogen dan residu kontak asam amino terhadap reseptor 3PP0

| Senyawa | <i>Binding Affinity</i> ΔG (kcal/mol) | Jumlah Ikatan Hidrogen | Residu Asam Amino pada 3PP0 |
|----------------------|--|------------------------------|--|
| <i>Native Ligand</i> | -4,11 | 2 | Asn:135, Tyr:137, Tyr:217, Tyr:91 |
| C1 | -7,19 | 3 | Asn:135, Tyr:91, Tyr:217, Tyr:137, Tyr:241, Thr:94, Ser:71, Ser:40, Gln:198, Gln:39, Asp:169, Met:41 |
| C2 | -8,28 | 3 | Tyr:137, Asn:135, Thr:136, Thr:94, Asn:72, Ala:171, Ser:71, Met:41, Ile:199, Asp:169, Tyr: 241, |
| C3 | -7,90 | 2 | Asn:135, Tyr:137, Tyr: 217, Tyr:91, Arg:175, Asn:72, Ser:71, Ser:40, Thr:94, Gln:39, Gln:198, Thr:136, Asp:169, Met:41, Ala:171, Tyr:241 |
| C4 | -7,94 | 5 | Asn:135, Tyr:137, Tyr:91, Thr:94, Gln:198, Met:41, Asp:169, Tyr:241, Thr:136, Ser:71, Ser:40 |
| C5 | -7,97 | 4 | Asn:135, Tyr:137, Tyr:91, Thr:94, Asp:169, Gln:198, Thr:136, Asn:170, Tyr:241, Met:41, Ser:71 |
| ¹³¹ I-C1 | -7,69 | 3 | Asn:135, Tyr:91, Gln:39, Asn:170, Ser:71, Thr:136, Tyr:241, Thr:94, Asp:169, Ala:171, Ile:199, Ser:40 |
| ¹³¹ I-C2 | -8,21 | 3 | Asn:135, Tyr:137, Tyr:217, Tyr:91, Trp:172, Asp:169, Tyr:241, Thr:94, Arg:175, Met:41, Ala:171, Ser:71 |

| | | | |
|---------------------|-------|---|--|
| ¹³¹ I-C3 | -8,64 | 3 | Asn:135, Tyr:137, Tyr:217, Tyr:91, Ser:40, Ser:71, Gln:39, Asn:72, Thr:94, Tyr:241, Thr:136, Met:41, Trp:172, Asp:169, Ile:199, Gln:198 |
| ¹³¹ I-C4 | -8,26 | 2 | Asn:135, Tyr:137, Tyr:91, Asp:169, Arg:175, Ser:71, Thr:94, Met:41, Tyr:241, Thr:136, Ala:171, Ile:199, Asn:170, Gln:198 |
| ¹³¹ I-C5 | -8,24 | 4 | Asn:135, Tyr:137, Tyr:91, Arg:175, Trp:172, Asp:169, Ile:199, Thr:136, Thr:94, Gln:198, Tyr:241, Met:41, Asn:72, Ser:71, Gly:70 |

Ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik sangat berpengaruh terhadap aktivitas biologis obat dalam tubuh karena mempengaruhi sifat fisiko-kimia obat serta kestabilan konformasi dari ligan dan reseptor. Ikatan hidrogen itu sendiri merupakan ikatan antara dua molekul yang bertindak sebagai donor dan akseptor elektron. Sementara itu, ikatan hidrofobik merupakan ikatan non-kovalen yang menghindari air dan menggabungkan antara daerah polar pada molekul obat dan daerah polar pada reseptor (Vinsiah and Fadhillah 2018).

5. Drug Scan, Prediksi Profil Farmakokinetik dan Toksisitas

Drug scan dilakukan dengan berdasarkan kepada sifat kemiripan dengan obat yang telah ada dengan parameter *lipinski's rules of five*. Hal ini dilakukan untuk melihat dan menilai sifat fisikokimia diantaranya kelarutan air, permeabilitas usus, dan bioavailabilitas oral. Pada Tabel 4 dapat dilihat senyawa uji lolos dari semua parameter *lipinski's rules of five* kecuali

pada senyawa ¹³¹I-C3 yang memiliki nilai LogP sedikit lebih besar yaitu 6,70.

Hal ini menunjukkan bahwa senyawa ¹³¹I-C3 memiliki sifat lipofilisitas yang tinggi, yang dapat memengaruhi kelarutan, distribusi, bioavailabilitas, dan potensi toksisitasnya. Meskipun demikian, pelanggaran terhadap satu parameter Lipinski tidak secara otomatis mendiskualifikasi senyawa ini sebagai kandidat obat, terutama jika aktivitas biologisnya signifikan. Oleh karena itu, senyawa ini tetap layak untuk diteliti lebih lanjut, dengan evaluasi mendalam terhadap farmakokinetik dan toksisitasnya guna menentukan potensi klinisnya.

Tabel 4. Hasil analisis *drug scan*

| Senyawa | <i>Lipinski's Rule of Five</i> | | | | |
|----------------------|--|-------------------------------|--------------------------------------|--|--|
| | <i>Molar Mass</i> (< 500 g/mol) | <i>LogP</i> (< 5) | <i>Hb_donor</i> (< 5) | <i>HB_acceptor</i> (< 10) | <i>Molar Refractivity</i> (40-130) |
| <i>Native Ligand</i> | 160,00 | -1,64 | 1 | 3 | 37,98 |
| C1 | 298,36 | 3,71 | 2 | 3 | 90,59 |
| C2 | 244,31 | 2,41 | 2 | 1 | 72,72 |
| C3 | 334,52 | 5,44 | 2 | 1 | 102,72 |
| C4 | 292,44 | 4,25 | 2 | 1 | 88,91 |
| C5 | 278,41 | 3,85 | 2 | 1 | 84,31 |
| ¹³¹ I-C1 | 428,86 | 4,97 | 1 | 3 | 103,13 |
| ¹³¹ I-C2 | 374,21 | 3,67 | 1 | 1 | 85,26 |
| ¹³¹ I-C3 | 464,42 | 6,70 | 1 | 1 | 115,26 |
| ¹³¹ I-C4 | 422,34 | 5,51 | 1 | 1 | 101,45 |
| ¹³¹ I-C5 | 408,31 | 5,11 | 1 | 1 | 96,85 |

Semakin kecil berat molekul obat, maka akan lebih mudah untuk berdifusi melewati membran sel dan menyebar ke seluruh sel untuk berikatan dengan reseptor. Berat molekul dalam sifat fisika-kimia juga dapat mempengaruhi penyerapan dan distribusi senyawa. Kapasitas senyawa untuk larut dalam pelarut non-polar seperti

minyak, lemak, dan pelarut serupa lainnya dipengaruhi oleh nilai LogP. Sementara itu, aktivitas biologis molekul dipengaruhi oleh nilai donor dan akseptor hidrogen. Refraktivitas molar terkait dengan polarisabilitas senyawa secara keseluruhan (Ruswanto *et al.* 2019).

Tabel 5. Prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas

| Senyawa | Parameter | | | | |
|----------------------|-----------|-------|------|---------------|----------------|
| | CaCO2 | HIA | VDss | Ames Toxicity | Hepatotoxicity |
| <i>Native Ligand</i> | 1,19 | 96,44 | 0,63 | | Yes |
| C1 | 0,85 | 90,60 | 0,04 | No | |
| C2 | 1,29 | 92,78 | 0,14 | Yes | |
| C3 | 1,59 | 90,80 | 0,64 | | |
| C4 | 1,60 | 91,83 | 0,54 | No | |
| C5 | 1,60 | 92,18 | 0,49 | | |
| ¹³¹ I-C1 | 1,08 | 90,06 | 0,16 | Yes | No |
| ¹³¹ I-C2 | 1,33 | 92,23 | 0,23 | | |
| ¹³¹ I-C3 | 1,16 | 90,03 | 0,67 | | |
| ¹³¹ I-C4 | 1,65 | 91,06 | 0,54 | No | |
| ¹³¹ I-C5 | 1,65 | 91,40 | 0,47 | | |

Prediksi profil farmakokinetik dan toksikologi dilakukan dalam pencarian dan pengembangan obat baru untuk mengetahui efikasi dan potensi efek samping dari kandidat obat. Kemampuan suatu zat dalam hal khasiatnya dapat diketahui dengan melihat profil farmakokinetik dan toksikologinya. Parameter yang digunakan pada prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas ini diantaranya CaCO_2 , *intestinal absorption*, VD_{ss} , BBB, AMES *toxicity* dan *hepatotoxicity*. Berdasarkan parameter tersebut, dapat dilihat pada Tabel 5 untuk hasil dari prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas.

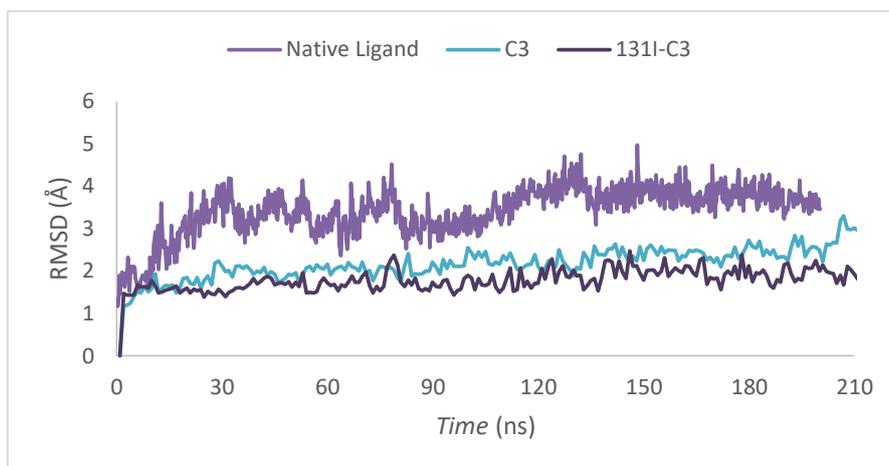
Pada senyawa ^{131}I -C3 memiliki nilai CaCO_2 dan HIA yang baik diatas 0,9 dan 80%. Senyawa tersebut memiliki nilai volume distribusi yang tinggi diatas 0,45 dan tidak bersifat mutagenik atau karsinogenik dan juga tidak bersifat toksik untuk hati.

Senyawa yang baik memiliki nilai CaCO_2 diatas 0,9 yang berarti memiliki penyerapan pada usus yang baik. Selain itu, nilai prediksi penyerapan usus halus manusia diatas 80%. Volume distribusi dalam darah dikatakan rendah jika di bawah - 0,15 dan tinggi jika di atas 0,45. Semua

senyawa uji tidak memiliki profil *hepatotoxicity* dan hanya terdapat dua senyawa yang bersifat mutagenik atau karsinogenik (Pires, Blundell, and Ascher 2015).

6. Simulasi *Molecular Dynamic*

Simulasi *molecular dynamic* pada penelitian ini menggunakan *software Desmond* untuk melihat kestabilan dari senyawa uji dengan melihat grafik RMSD (*Root Mean Square Deviation*) dan RMSF (*Root Mean Square Fluctuation*). *Molecular dynamics* sendiri merupakan sebuah *software* untuk melihat informasi dari interaksi yang terjadi antara ligan dengan protein dalam suatu keadaan yang fleksibel dengan melibatkan interaksi atom dan molekul dalam rentang waktu tertentu sehingga tahapan ini dapat disebut sebagai tahap lanjutan dari *molecular docking*. Dalam tahapan ini dapat melihat juga kestabilan dari enzim protein, struktur protein, pelipatan protein, perubahan konformasi, dan pengangkutan ion (Prayoga, Yulianti, and Riyanto 2018).



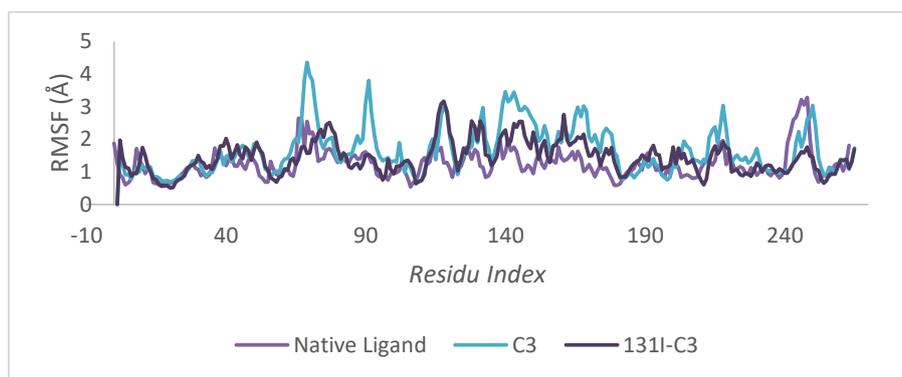
Gambar 3. Grafik RMSD dari protein 3PP0

Senyawa yang dilanjutkan pada tahap ini merupakan senyawa yang diujikan secara *molecular docking* dengan protein atau reseptor dengan nilai *binding affinity* lebih baik dari ligan alaminya yaitu senyawa uji pada reseptor 3PP0. Grafik nilai RMSD dan RMSF dapat dilihat pada Gambar 6 dan 7.

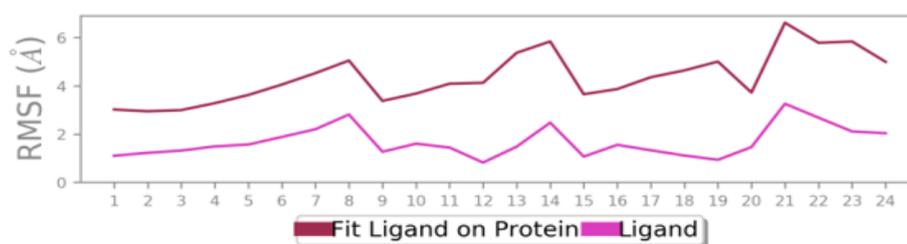
Dari grafik RMSD diatas dapat dilihat kestabilan dari setiap ligan yang dianalisis terhadap protein 3PP0. Untuk senyawa ¹³¹I-C3 sebagai ligan uji stabil dibawah 2 Å dengan sedikit fluktuasi diatas 2 Å sebagai puncak tertingginya. Dapat dilihat pada Tabel 6, merupakan nilai min, max dan rata-rata RMSD dan RMSF dari senyawa uji.

Tabel 6 Nilai *minimal, maximal* dan *average* RMSD dan RMSF dari protein 3PP0

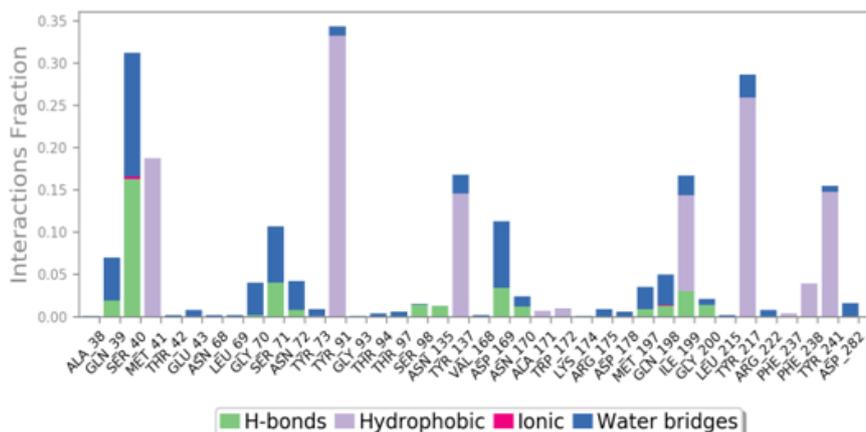
| Senyawa | RMSD | | | RMSF | | |
|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | <i>Minimal</i> | <i>Maximal</i> | <i>Average</i> | <i>Minimal</i> | <i>Maximal</i> | <i>Average</i> |
| <i>Native Ligand</i> | 1,177 | 4,975 | 3,416 | 0,541 | 3,278 | 1,247 |
| C3 | 1,173 | 5,651 | 5,651 | 0,687 | 4,356 | 4,356 |
| ¹³¹ I-C3 | 1,381 | 5,857 | 2,540 | 0,513 | 3,163 | 1,433 |



Gambar 4. (a) Grafik RMSF dari protein 3PP0



(a)



(b)

Gambar 5. (a) RMSF dan (b) Interaksi asam amino residu dari protein 3PP0 dengan $^{131}\text{I-C3}$

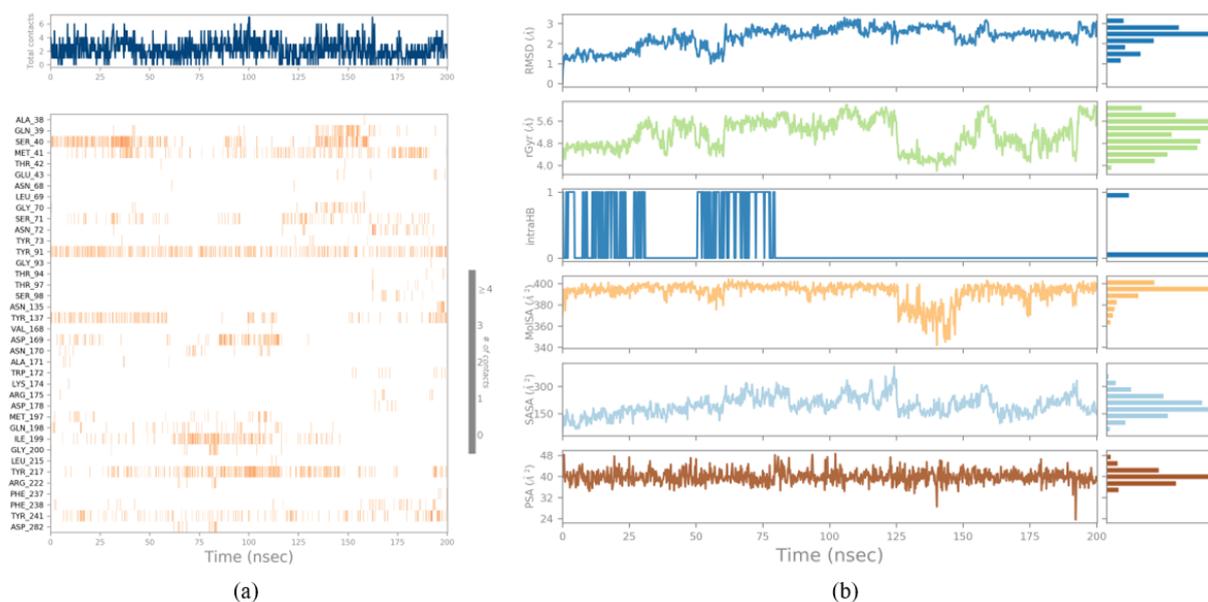
Selain untuk melihat kestabilan, RMSF juga dapat melihat interaksi dari radiofarmaka tersebut dengan residu. Protein RMSF dapat melihat fleksibilitas dari ligan dan residu lokal yang dapat

berfungsi untuk evaluasi dan melihat fluktuasi atom dari ligan tersebut. Gambar 5(a) menunjukkan RMSF dari senyawa $^{131}\text{I-C3}$. Sementara itu pada Gambar 5(b) menunjukkan residu asam amino yang

berinteraksi dengan radiofarmaka dengan tanda warna jingga yang lebih gelap menandakan terjadi kontak spesifik lebih dari satu kali antara residu dengan radiofarmaka selama 200ns.

Parameter yang digunakan selain RMSD dan RMSF pada *molecular dynamics* ini ada juga diantaranya *radius of gyration* (*rGyr*), *NS34*, *Molecular Surface Area* (*MolSA*), *Solvent accesible Surface Area* (*SASA*), *Polar Surface Area* (*PSA*) yang dapat dilihat pada Gambar 6 bahwa RMSD

dan *rGyr* dari radiofarmaka stabil walau terdapat sedikit fluktuasi tetapi dapat kembali ke dalam rentang kestabilannya selama 200ns. Dalam plot *IntraHB* terdapat interaksi dengan ditandai oleh grafik yang fluktuatif pada awal dan tengah waktu. Untuk plot *MolSA* stabil selama waktu berlangsung, sedangkan pada plot *SASA* terdapat fluktuasi pada waktu 100ns dan 125ns. Sementara itu, dalam plot *PSA* stabil dengan sedikit fluktuasi diakhir.



Gambar 6. (a) Representasi waktu kontak dari residu asam amino 3PP0 dengan radiofarmaka (b) Properti dari radiofarmaka

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, senyawa terpilih yaitu ¹³¹I-(4-Decylbenzoyl)-3-methylthiourea memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai radiofarmaka teranostik. Senyawa ini menunjukkan

aktivitas terbaik terhadap reseptor HER2 dengan nilai afinitas pengikatan yang tinggi (-8,64 kkal/mol), kestabilan yang baik selama 200 ns dalam simulasi dinamika molekul, serta profil farmakokinetik yang menguntungkan dan tidak bersifat toksik.

Dengan karakteristik ini, senyawa tersebut diharapkan dapat berfungsi efektif dalam diagnosis sekaligus terapi kanker payudara.

DAFTAR PUSTAKA

Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-263.

Chintha, Chetan, Antonio Carlesso, Adrienne M. Gorman, Afshin Samali, and Leif A. Eriksson. 2020. 'Molecular Modeling Provides a Structural Basis for PERK Inhibitor Selectivity towards RIPK1'. *RSC Advances* 10(1):367–75. doi: 10.1039/C9RA08047C.

Daruwati, Isti, Yulia Anggraini, and Aang Hanafiah Wangsaatmadja. 2019. 'Labeling of Piperine with Iodine-131 as Radiotracer in the Development of Cancer Drugs from Indonesia's Natural Products'. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 1(3):18. doi: 10.24198/ijpst.v1i3.21031.

İlem-Özdemir, Derya. 2016. 'Estimating Binding Capability of

Radiopharmaceuticals by Cell Culture Studies'. *International Journal of Medical Nano Research* 3(1). doi: 10.23937/2378-3664/1410014.

Ivanova, Larisa, Jaana Tammiku-Taul, Alfonso T. García-Sosa, Yulia Sidorova, Mart Saarma, and Mati Karelson. 2018. 'Molecular Dynamics Simulations of the Interactions between Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Family Receptor GFR α 1 and Small-Molecule Ligands'. *ACS Omega* 3(9):11407–14. doi: 10.1021/acsomega.8b01524.

Kumar, Sumit, Prem Prakash Sharma, Uma Shankar, Dhruv Kumar, Sanjeev K. Joshi, Lindomar Pena, Ravi Durvasula, Amit Kumar, Prakasha Kempaiah, Poonam, and Brijesh Rathi. 2020. 'Discovery of New Hydroxyethylamine Analogs against 3CL^{pro} Protein Target of SARS-CoV-2: Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulation, and Structure–Activity Relationship Studies'. *Journal of Chemical Information and Modeling* 60(12):5754–70. doi: 10.1021/acs.jcim.0c00326.

Muttaqin, Fauzan Zein. 2019. 'Studi Molecular Docking, Molecular Dynamic, Dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin

- Sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2- α Pada Kanker Leukimia'. *Pharmacoscript* 2(1):49–64. doi: 10.36423/pharmacoscript.v2i1.241.
- Pingaew, Ratchanok, Veda Prachayasittikul, Nuttapat Anuwongcharoen, Supaluk Prachayasittikul, Somsak Ruchirawat, and Virapong Prachayasittikul. 2018. 'Synthesis and Molecular Docking of N,N'-Disubstituted Thiourea Derivatives as Novel Aromatase Inhibitors'. *Bioorganic Chemistry* 79:171–78. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.05.002.
- Pires, Douglas E. V., Tom L. Blundell, and David B. Ascher. 2015. 'pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures'. *Journal of Medicinal Chemistry* 58(9):4066–72. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.
- Prayoga, Harry, Yanti Yulianti, and Agus Riyanto. 2018. 'Analisis Dinamika Molekul Protein Lysozyme Putih Telur dengan Model Potensial Lennard-Jones Menggunakan Aplikasi GROMACS'. *Jurnal Teori dan Aplikasi Fisika* 6(2):239–48. doi: 10.23960/jtaf.v6i2.1849.
- Ruswanto, Ruswanto, Richa Mardianingrum, Tresna Lestari, Tita Nofianti, and Siswandono. 2018. '1-(4-Hexylbenzoyl)-3-Methylthiourea'. *Molbank* 2018(3):M1005. doi: 10.3390/M1005.
- Ruswanto, Ruswanto, Richa Mardianingrum, Tresna Lestari, Tita Nofianti, Lilis Tuslinah, and Dudi Nurmalik. 2018. 'In Silico Study of the Active Compounds in Bitter Melon (*Momordica Charantia* L) as Antidiabetic Medication'. *Pharmaciana* 8(2):194. doi: 10.12928/pharmaciana.v8i2.8993.
- Ruswanto, Ruswanto, Richa Mardianingrum, Siswandono Siswandono, and Dini 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.
- Ruswanto, Ruswanto, Tifa Nofianti, Richa Mardianingrum, and Tresna Lestari. 2018. 'Desain Dan Studi In Silico Senyawa Turunan Kuwanon-H Sebagai Kandidat Obat Anti-HIV'. *Jurnal Kimia VALENSI* 4(1):57–66. doi: 10.15408/jkv.v4i1.6867.
- Ruswanto, Ruswanto, and Asep Nugraha. 2015. 'Sintesis Senyawa 1-(4-

- Heptilbenzoil-3-metiltiourea) dan Uji Sitotoksitas Terhadap Sel T47D Sebagai Kandidat Antikanker'. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan dan Farmasi* 14(1):145. doi: 10.36465/jkbth.v14i1.123.
- Ruswanto, Ruswanto, Nur Rahayuningsih, Nur Laeli Dwi Hidayati, Ginna Sri Nuryani, and Richa Mardianingrum. 2019. 'Uji In Vitro dan Studi In Silico Senyawa Turunan N'-Benzoylisonicotinohydrazide sebagai Kandidat Antituberkulosis'. 17.
- Sriyani, Maula Eka, B. Eva Maria Widyasari, C. Hesti Febriyanti, D. Rizky Juwita Sugiharti, E. Iim Halimah, F. Isti Daruwati, and G. Aang Hanafiah W. 2020. 'Karakteristik Fisikokimia Senyawa Kuersetin Bertanda Radioaktif Iodium-131'. *GANENDRA Majalah IPTEK Nuklir* 23(1):9. doi: 10.17146/gnd.2020.23.1.5515.
- Sung, Hyuna, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, and Freddie Bray. 2021. 'Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries'. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71(3):209–49. doi: 10.3322/caac.21660.
- Syahputra, G., L. Ambarsari, and T. Sumaryada. 2014. 'SIMULASI DOCKING KURKUMIN ENOL, BISDEMETOKSIKURKUMIN DAN ANALOGNYA SEBAGAI INHIBITOR ENZIM12-LIPOKSIGENASE'.
- Trott, Oleg, and Arthur J. Olson. 2009. 'AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading'. *Journal of Computational Chemistry* NA-NA. doi: 10.1002/jcc.21334.
- Vinsiah, Rananda, and Fadhillah Fadhillah. 2018. 'Studi Ikatan Hidrogen Sistem Metanol-Metanol Dan Etanol-Etanol Dengan Metode Molekular Dinamik'. *Sainmatika: Jurnal Ilmiah Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam* 15(1):14. doi: 10.31851/sainmatika.v15i1.1739.