

## Molekular Docking Senyawa Analog Kalkon sebagai Inhibitor untuk Sel Kanker Paru-Paru A549

### (Molecular Docking for Chalcone Analogue Compounds as Inhibitor for Lung Cancer A549)

NENI FRIMAYANTI\*, MEIRIZA DJOHARI, ALIFAH NURUL KHUSNAH

<sup>1</sup>Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Jalan Kamboja, Simpang Baru Panam, Pekanbaru, 28292, Indonesia

Diterima 6 September 2019, Disetujui 26 Januari 2021

**Abstrak:** Senyawa kalkon merupakan senyawa yang berasal dari alam yang sudah terbukti memiliki aktivitas sebagai antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui energi bebas ikatan (afinitas) dan interaksi dari senyawa analog kalkon sebagai inhibitor bagi sel kanker paru A549 dengan protein 4HFZ sebagai reseptor. Penelitian ini menggunakan 10 senyawa analog kalkon yang dipilih dengan tiga nilai  $IC_{50}$  terendah, lima nilai  $IC_{50}$  sedang dan dua nilai  $IC_{50} > 100$  dan menggunakan protein 4HFZ sebagai reseptor. Struktur senyawa analog kalkon ditransformasikan dalam struktur 3D, kemudian dilakukan proses *docking* senyawa kalkon dengan asam amino pada reseptor MDM2 (4HFZ). Data hasil simulasi berupa nilai energi bebas ikatan (kcal/mol) menunjukkan kestabilan interaksi ligan senyawa kalkon terhadap asam amino pada reseptor MDM2. Hasil *docking* menunjukkan bahwa dari ke 10 senyawa yang di-*docking*, senyawa **2** mampu berikatan kuat dengan reseptor MDM2 (4HFZ) dengan ikatan yang stabil. Hal ini disebabkan karena senyawa **2** tersebut memiliki nilai energi bebas ikatan yang rendah yaitu -7,2 kcal/mol, dengan nilai RMSD 0,000 dan terdapat asam amino yang membentuk ikatan hidrogen dengan sisi aktif reseptor yang sama dengan pembanding (gefitinib) yaitu Leu54 pada gugus fungsi  $NH_2$ .

**Kata kunci:** Gefitinib, kalkon, *molecular docking*, protein 4HFZ, sel kanker paru A549.

**Abstract:** Chalcones are compounds derived from nature, it is show the anticancer activity. The aim of this study is to determine the binding free energy (affinity) and interaction of chalcone derivatives as inhibitors for A549 lung cancer cells using 4HFZ protein as receptors. This study used 10 chalcone derivatives which were selected with three lowest  $IC_{50}$  values, five medium  $IC_{50}$  values and two with higher  $IC_{50}$  values (i.e. more than 100  $\mu g/mL$ ) and 4HFZ protein was used as receptor. The structure of the chalcone derivative is transformed in 3D structure, then the *docking* process of chalcone compounds with amino acids on the MDM2 receptor (4HFZ) is carried out. The simulation results shown that data in the form of binding free energy value (kcal / mol) shown the stability of ligand interaction of chalcone compounds on amino acids on MDM2 receptors. The *docking* results shown that, compound 2 is able to bind strongly with MDM2 receptor (4HFZ) and it is also stable because it has a low binding-free energy value of -7.2 kcal / mol, with a RMSD value of 0,000. Construction of some hydrogen bonds is the same as active receptor (gefitinib), they are Leu54 on the  $NH_2$ .

**Keywords:** Chalcone, gefitinib, molecular *docking*, protein 4HFZ, lung cancer cell A549.

---

\*Penulis korespondensi  
email: nenifrimayanti@gmail.com

## PENDAHULUAN

KANKER merupakan pertumbuhan sel abnormal yang cenderung menyerang jaringan di sekitarnya dan menyebar ke organ tubuh lain yang letaknya jauh<sup>(1)</sup>. Jenis penyakit kanker yang banyak terdapat pada masyarakat pada saat ini ialah kanker paru, hati, perut, kolorektal, dan kanker payudara. Namun menurut data statistik pada tahun 2018 menunjukkan bahwa untuk kasus kematian kanker paru menempati urutan pertama<sup>(2)</sup>. Diperkirakan kasus kanker tahunan akan meningkat dari 14 juta pada tahun 2012 menjadi 22 juta dalam dua dekade berikutnya<sup>(3)</sup>.

Pengobatan kanker paru secara umum dilakukan dengan cara radiasi, pembedahan, kemoterapi dan terapi hormone<sup>(4)</sup>. Namun pengobatan tersebut memiliki efek samping yang merugikan bagi pasien. Hal tersebut mendorong dilakukannya pencarian sumber obat baru yang berasal dari alam. Salah satunya adalah senyawa kalkon, senyawa kalkon adalah metabolit sekunder golongan flavonoid yang memiliki kerangka dasar 1,3-diarilpropanoid yang dapat ditemukan pada tumbuh-tumbuhan<sup>(5)</sup>.

Kalkon telah menarik banyak perhatian karena keragaman aktivitas biologinya seperti antibakteri<sup>(6)</sup>, antimalaria<sup>(7)</sup>, antifungi, antioksidan<sup>(8,9)</sup> antidiabetes<sup>(10)</sup>, antiinflamasi, antidepresi, dan antiinfeksi<sup>(11)</sup>. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, kalkon ternyata juga memiliki aktivitas sebagai antikanker<sup>(12)</sup>. Sintesis senyawa turunan kalkon dengan reaksi kondensasi Claisen-Schmidt telah dilakukan<sup>(13)</sup>, kemudian diuji antiproliferasinya terhadap sel HeLa dan diperoleh  $IC_{50}$  sebesar 0,656  $\mu\text{g/mL}$ . Selain itu, Penelitian Mai et al<sup>(14)</sup> dari 46 senyawa sintesis kalkon menunjukkan aktivitas sitotoksik pada sel MCF-7 dengan  $IC_{50}$  5,42  $\mu\text{g/mL}$ , sel HeLa dengan  $IC_{50}$  17,91  $\mu\text{g/mL}$ , sel HepG2 dengan  $IC_{50}$  4,56  $\mu\text{g/mL}$ , sel HT-29 dengan  $IC_{50}$  4,39  $\mu\text{g/mL}$ , dan pada sel A549 yaitu dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 5,52  $\mu\text{g/mL}$ . Ke-10 senyawa analog kalkon yang digunakan merupakan senyawa yang telah disintesis dan diuji sehingga sudah didapatkan nilai  $IC_{50}$ -nya. Akan tetapi, belum dilakukan penelitian menggunakan molecular *docking*. Hal tersebut yang mendorong dilakukannya penelitian menggunakan molecular *docking*.

Penambatan (*Docking*) adalah proses dimana dua molekul dicocokkan melalui penambatan dalam ruang 3D<sup>(15)</sup>. Studi molekular *docking* digunakan untuk proses pengembangan obat, dimana molekular *docking* dapat membantu mempelajari interaksi antara ligan (senyawa yang ingin dikembangkan sebagai obat) dan reseptor (protein atau enzim yang dijadikan target) dengan mengidentifikasi situs aktif yang cocok

pada protein.

Studi molekular *docking* dapat memberikan informasi tentang geometri terbaik dari kompleks reseptor-ligan. Berdasarkan informasi yang diberikan dari hasil *docking* berupa energi ikatan kemudian digunakan untuk memprediksi berpotensi atau tidaknya suatu molekul untuk dapat dijadikan sebagai suatu kandidat obat. Selanjutnya dapat divalidasikan dengan uji in vitro maupun uji in vivo. sehingga secara rasional *docking* memegang peranan penting dalam design obat.

Sel A549 digunakan sebagai sel target dan protein 4HFZ sebagai reseptor. Sel A549 merupakan sel yang berasal dari sel adenokarsinoma paru pria kaukasia yang berumur 58 tahun dan diisolasi dari jaringan tumor adenokarsinoma manusia<sup>(16)</sup>. Sel ini juga tergolong sel yang sering digunakan pada model penelitian mengenai kanker paru manusia. Gefitinib digunakan sebagai pembanding berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rohmah<sup>(17)</sup>. Gefitinib mampu bersaing dengan pengikatan ATP ke domain tirosin kinase EGFR, sehingga menghambat autofosforilasi reseptor dan mengakibatkan penghambatan transduksi sinyal. Gefitinib juga dapat menginduksi penangkapan siklus sel dan menghambat angiogenesis.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas senyawa analog kalkon sebagai penghambat perkembangan sel kanker paru A549 sebagai target dan protein 4HFZ sebagai reseptor. Berdasarkan nilai afinitas dan nilai Root Mean Squared Deviation (RMSD), kemudian ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor dan membandingkannya dengan interaksi yang terjadi pada reseptor dan pada obat gefitinib sebagai antikanker paru.

## BAHAN DAN METODE

**BAHAN.** Protein target yang diperoleh dari PDB Database dalam format PDB dengan kode PDB ID 4HFZ. Ligan yang digunakan adalah 10 struktur senyawa analog kalkon dan struktur gefitinib yang ditunjukkan pada Tabel 1.

**Alat-alat.** Seperangkat komputer Intel (R) Celeron (R) CPU N3350 1.1 GHz dengan RAM 2 GB. Program yang digunakan adalah chemdraw ultra 12.0 ( cambridgesoft), Discovery Studio Visualizer (BIOVIA), MGL Tools 1.5.6, AutoDock Tools 1.5.6, AutoDock Vina, dan PyMol.

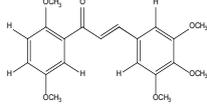
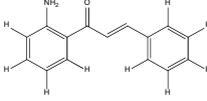
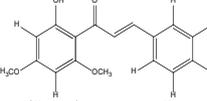
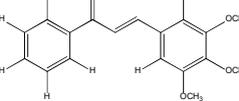
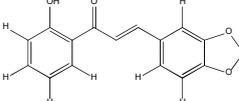
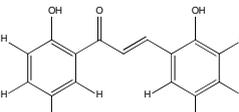
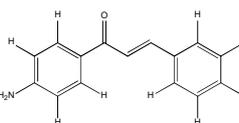
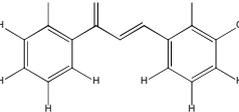
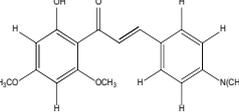
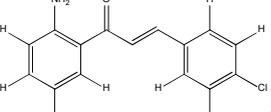
**Persiapan Protein.** Struktur kristalografi protein atau enzim dengan PDB-ID 4HFZ diunduh dari situs www.pdb.org dalam format PDB, kemudian molekul airnya dihilangkan dengan menggu-

nakan DSV. Preparasi enzim dilanjutkan dengan menambahkan hidrogen menggunakan AutoDock Tools 1.5.6 dan disimpan dalam format PDBQT.

**Persiapan Ligan.** Struktur molekul kalkon di lukis dengan Chemdraw Ultra 12.0, kemudian disimpan dalam format PDB menggunakan DSV.

Ligan dalam format PDB input ke program AutoDock Tools 1.5.6 untuk dipreparasi lebih lanjut. Ikatan yang dapat berotasi dapat dikoreksi pada panel torsion tree untuk sifat fleksibel ligan. Selanjutnya ligan disimpan dalam bentuk PDBQT.

**Tabel 1. Struktur senyawa analog kalkon.**

No	Struktur	A549 IC <sub>50</sub> ( µg/mL)
1	 (1)	5,52
2	 (2)	5,68
3	 (3)	8,05
4	 (4)	20,97
5	 (5)	23,27
6	 (6)	24,04
7	 (7)	28,52
8	 (8)	31,43
9	 (9)	>100
10	 (10)	>100

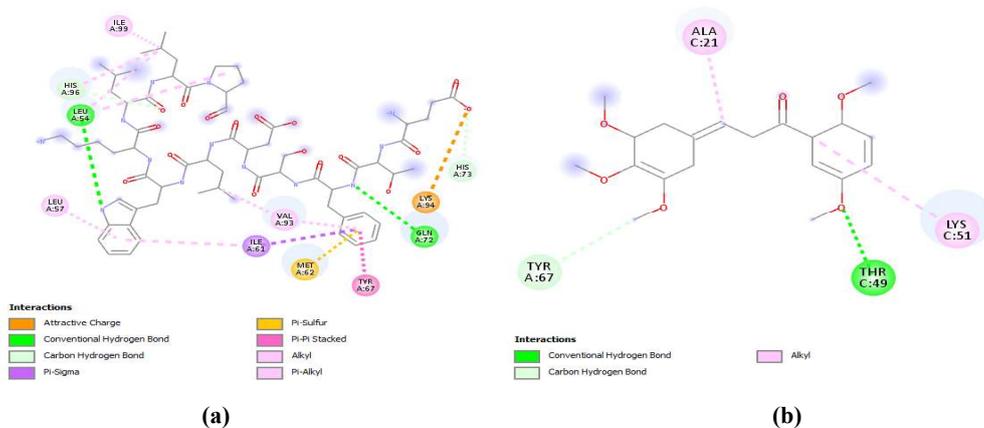
**Pengaturan Grid Box.** Pada AutoDock Tools 1.5.6, menu Grid dipilih untuk membuka enzim yang telah dipreparasi dalam format PDBQT, kemudian grid box dibuat untuk menentukan ruang yang di dalamnya akan berjalan simulasi *docking*. Ukuran jarak dalam grid box diatur menjadi 1 Å serta ukuran dimensi dan posisi sudut x, y dan z diatur sedemikian rupa hingga grid box dapat memuat sisi aktif enzim. Data grid box harus diingat karena akan dibutuhkan pada pembuatan data konfigurasi.

**Pembuatan Data Konfigurasi.** Data konfigurasi dibuat dalam folder kerja dalam bentuk Text Document dengan nama 'conf.txt' dan diisi sesuai dengan nama enzim yang menjadi reseptor dan ligan dalam format PDBQT, diikuti dengan ukuran dimensi dan posisi sudut x y dan z pada pengaturan grid box.

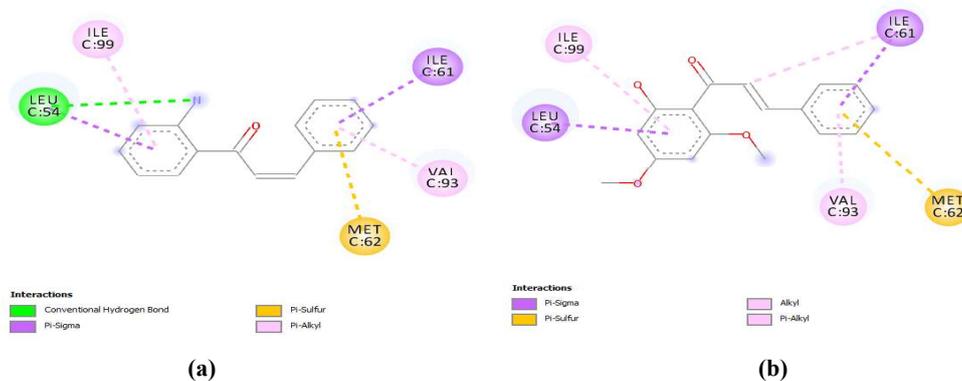
**Simulasi Docking Menggunakan Autodock Vina.** Simulasi *docking* menggunakan AutoDock Vina dilakukan dengan memasukkan perintah pada command prompt (cmd) sesuai dengan lokasi instalasi program AutoDock Vina dan folder kerja di komputer. Setelah proses running selesai, pada folder kerja akan terdapat dua file, yaitu 'log.txt' yang mer-

upakan hasil *docking* yang berisi nilai afinitas dan 'out.pdbqt' yang berisi konformasi-konformasi ligan setelah *docking*. Konformasi tersebut dapat dipisahkan dengan memasukkan perintah split ke cmd jika ingin melihat satu-persatu konformasi yang terbentuk.

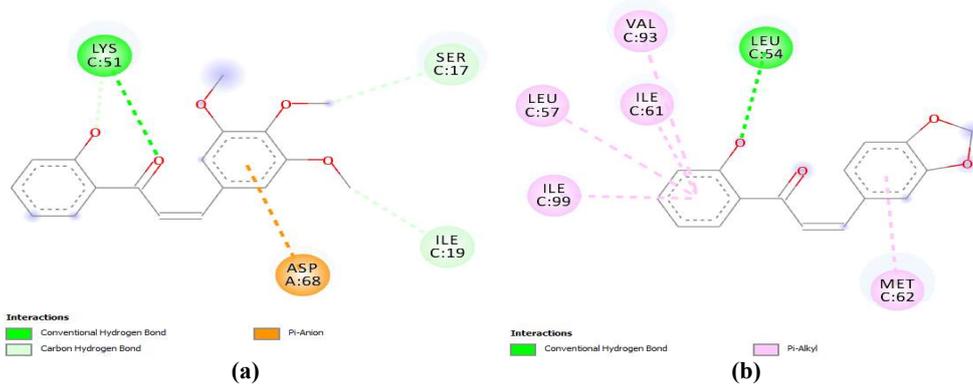
**Visualisasi Hasil Docking dengan PyMOL dan DSV.** PyMOL digunakan untuk menggabungkan enzim yang telah dipreparasi dengan ligan hasil *docking* menjadi suatu kompleks dan disimpan dalam format PDB. Interaksi yang terbentuk antara enzim dengan ligan dapat dilihat dengan menggunakan DSV secara 2D dan 3D. **Analisis Data.** Data yang telah diperoleh dari proses *docking* senyawa analog kalkon menggunakan AutoDock Vina, didapatkan hasil 9 afinitas pada tiap senyawa kemudian masing-masing dipilih afinitas dengan nilai terkecil dan divisualisasikan menggunakan PyMOL untuk menggabungkan enzim yang telah dipreparasi dengan ligan hasil *docking* dapat dilihat pada tabel. Hasil interaksinya yang menunjukkan dimana sisi aktif enzim yang berikatan dengan ligan akan dibaca dengan menggunakan DSV secara 2D dan 3D. Hasil dipersentasikan dalam bentuk tabel dan gambar.



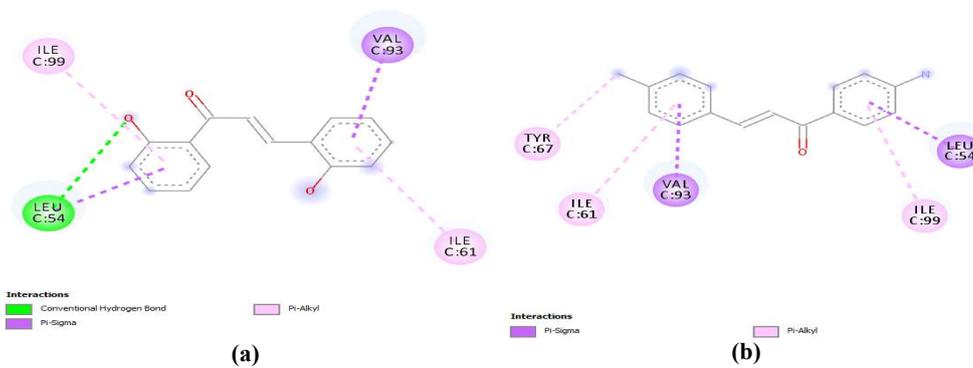
Gambar 1. Sisi aktif protein (a) 4HFZ dan interaksi residu protein dengan (b) senyawa 1 secara 2D.



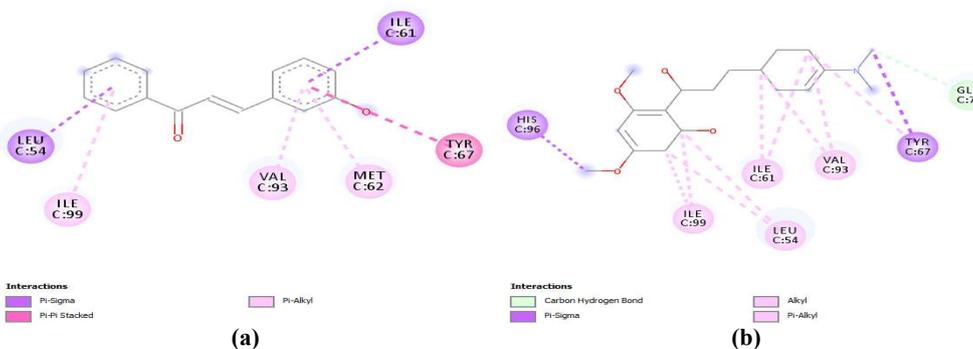
Gambar 2. Interaksi residu protein dengan (a) senyawa 2 dan (b) senyawa 3 secara 2D.



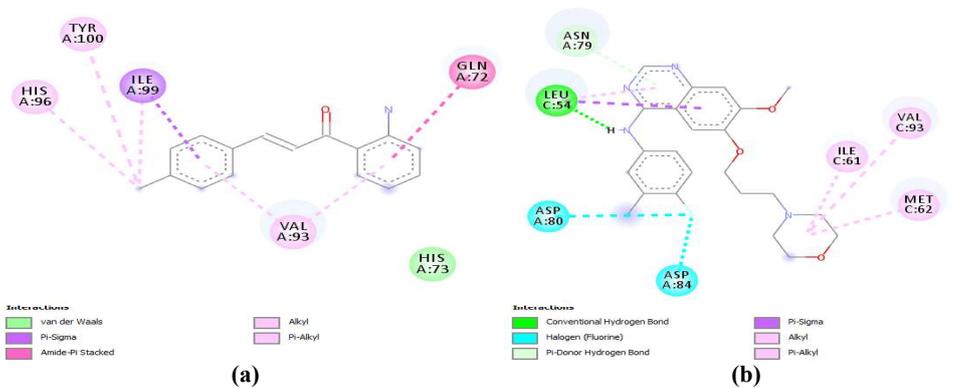
Gambar 3. Interaksi residu protein dengan (a) senyawa 4 dan (b) senyawa 5 secara 2D.



Gambar 4. Interaksi residu protein dengan (a) senyawa 6 dan (b) senyawa 7 Secara 2D.



Gambar 5. Interaksi residu protein dengan (a) senyawa 8 dan (b) senyawa 9 secara 2D.



Gambar 6. Interaksi residu protein dengan senyawa 10 dan Gefitinib secara 2D.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisa data hasil penambatan molekul dilakukan pada penelitian ini meliputi data energi *Docking*, Root Mean Square Deviation (RMSD) serta banyak atau tidaknya interaksi yang terjadi antara ligan den-

gan reseptor. Interaksi yang terjadi yaitu ikatan yang terbentuk antar senyawa analog kalkon dengan asam amino pada protein 4HFZ. Ikatan yang terbentuk yaitu ikatan hidrogen. Dari proses penambatan molekul diperoleh hasil interaksi yang terjadi antara senyawa analog kalkon dengan protein 4HFZ. Hasil *docking* seperti pada Tabel 2.

**Tabel 2. Hasil *docking* senyawa analog kalkon.**

Senyawa	Parameter			
	Afinitas/Energi Bebas Ikatan (kcal/mol)	Root Mean Square Deviation (RMSD)	Interaksi asam amino melalui ikatan hidrogen	Asam amino lainnya yang berikatan
1	-7.3	0,000	Thr49 pada gugus OCH <sub>3</sub>	Lys51, Ala21, Tyr67
2	-7.2	0,000	Leu54 pada gugus NH <sub>2</sub>	Ile99, Ile61, Met62, Val93
3	-7.1	0,000	Tidak terbentuk	Leu54, Ile99, Ile61, Met62, Val93
4	-7.0	0,000	Lys51 pada gugus C=O	Ser17, Ile19, Asp68
5	-6.9	0,000	Leu54 pada gugus OH	Leu57, Ile99, Ile61, Met62, Val93
6	-6.9	0,000	Leu54 pada gugus OH	Ile99, Ile61, Val93
7	-7.0	0,000	Tidak terbentuk	Leu54, Tyr67, Ile99, Ile61, Val93
8	-6.9	0,000	Tidak terbentuk	Leu54, Tyr67, Ile99, Ile61, Val93, Met62
9	-7.0	0,000	Tidak terbentuk	Leu54, Tyr67, Ile99, Ile61, Val93, His96, Gln72
10	-7.0	0,000	Tidak terbentuk	His73, Gln72, Val93, His96, Ile99, Tyr100
Gefitinib	-7.8	0,000	Leu54 pada gugus NH <sub>2</sub>	Ile61, Val93, Met62, Asp84, Asp80, Asn79
Protein 4HFZ	-	0,000	Leu54 dan Gln72 pada gugus NH <sub>2</sub>	Ile99, His96, Leu57, Val93, Ile61, Met62, Tyr67, Lys94, His73

Pada penelitian ini, tahapan yang dilakukan adalah pemilihan protein yang digunakan sebagai reseptor dan pemilihan ligan sebagai senyawa yang akan ditambatkan pada reseptor. Struktur kristalografi protein atau enzim 3D disediakan oleh situs [www.pdb.org](http://www.pdb.org),

pada penelitian ini protein yang digunakan adalah PDB ID 4HFZ yang merupakan struktur kristalografi dari kompleks peptida MDM2 atau p53 yang memiliki resolusi 2,69 Å. Protein p53 berfungsi memantau kesehatan sel dan integritas sel DNA, juga

bertindak sebagai rem yang kuat untuk menghentikan pembelahan sel sebelum terlalu lambat apabila terjadi kesalahan transkripsi DNA atau gangguan kondisi sel. Protein p53 juga dapat menyebabkan sel mengalami apoptosis<sup>(1)</sup>. Sedangkan, MDM2 ini merupakan regulator negatif dari protein tumor p53 (TP53). Interaksi MDM2 dengan p53 memblokir pengikatan p53 ke DNA yang ditargetkan, menjadikan p53 tidak efektif sebagai faktor transkripsi, MDM2 dalam sel ketika diekspresikan berlebihan bersifat onkogenik yang menyebabkan peningkatan pertumbuhan kanker<sup>(18)</sup>.

Kristalografi protein 4HFZ memiliki molekul air yang harus dihilangkan agar tidak mengganggu analisis dan perhitungan *docking* karena jika molekul air tidak dihilangkan akan terjadi interaksi antara ligan dengan molekul air bukan dengan protein atau reseptor<sup>(19)</sup>. Selain itu, dilakukan pelepasan ligan uji dari protein yang bertujuan agar senyawa uji yang digunakan dapat tertambat pada reseptor sel kanker paru dan menggantikan tempat ligan uji. Kebanyakan protein yang disediakan oleh situs tersebut tidak memiliki atom hidrogen sehingga perlu ditambahkan hidrogen pada saat preparasi karena pada umumnya interaksi yang terjadi antara ligan dan reseptor adalah ikatan hidrogen. Parameter lain yang digunakan yaitu Root Mean Square Deviation (RMSD), semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik karena semakin mendekati konformasi asal<sup>(19)</sup>. RMSD juga merupakan salah satu parameter yang digunakan untuk memprediksi aktif tidaknya suatu molekul. Nilai RMSD yang dipilih haruslah lebih kecil dari dua.

Berdasarkan hasil penelitian dari interaksi ligan uji dengan reseptor didapatkan banyaknya asam amino yang muncul seperti His96, Val93, Lys94, His73, Tyr67, Met62, Ile61, Leu57, Ile99 namun residu-asam amino tersebut bukan asam amino yang menjadi sisi aktif, asam amino yang berikatan melalui ikatan hidrogen yang menjadi sisi aktif seperti Gln72 dan Leu54 yang ditunjukkan pada Tabel 2 dan terletak pada koordinat x: -0,97, y: -24,099, z: 24,593 dalam pengaturan grid box.

Hasil *docking* dari ke 10 senyawa menunjukkan nilai energi bebas ikatan (afinitas) yang tidak terlalu berbeda dengan semua nilai RMSDnya 0,000. Senyawa **1** memiliki energi bebas ikatan (afinitas) -7,3 kcal/mol, senyawa **2** memiliki afinitas -7,2 kcal/mol, pada senyawa **3** memiliki afinitas -7,1 kcal/mol, pada senyawa **4, 7, 9, 10** memiliki afinitas -7,0 kcal/mol, dan pada senyawa **5, 6, 8** memiliki afinitas -6,9 kcal/mol. Perbedaan nilai energi bebas ikatan (afinitas) diprediksikan karena adanya perbedaan pengikatan ligan terhadap asam amino pada reseptor. Jika dilihat

dari nilai afinitas maka senyawa **1** yang mempunyai afinitas yang paling kecil dibandingkan sembilan senyawa lainnya sehingga dapat dikatakan bahwa aktivitasnya lebih baik dibandingkan yang lainnya, karena ketika energi bebas ikatan (afinitas) semakin kecil maka gugus fungsi membutuhkan atau melepaskan energi yang lebih sedikit untuk menambah elektronnya sehingga semakin bermuatan negatif dan mudah berinteraksi dengan atom-atom yang bermuatan positif pada asam amino<sup>(20)</sup>. Dan juga, semakin kecil afinitasnya menunjukkan semakin stabil suatu kompleks molekul. Akan tetapi, untuk memastikan apakah benar senyawa **1** yang paling baik aktivitasnya harus melihat parameter lainnya yaitu interaksi ligan dengan protein atau reseptor.

Senyawa **1** memiliki nilai afinitas yang terkecil dari keseluruhan senyawa lainnya yaitu -7,3 kcal/mol, dengan nilai RMSD 0,000 kemudian setelah divisualisasikan berikatan pada asam amino Thr49 jenis ikatan yang terbentuk adalah ikatan hidrogen pada atom O pada gugus fungsi metoksi (OCH<sub>3</sub>) yang menjadi sisi aktif, dan asam amino lain yang berinteraksi antara ligan dan reseptor adalah Lys51, Ala21, Tyr67.

Senyawa **2** memiliki afinitas yaitu -7,2 kcal/mol, dengan nilai RMSD 0,000 kemudian setelah divisualisasikan berikatan pada asam amino Leu54 jenis ikatan yang terbentuk adalah ikatan hidrogen pada atom N pada gugus fungsi amina (NH<sub>2</sub>) yang menjadi sisi aktif, dan asam amino lain yang berinteraksi antara ligan dan reseptor adalah Ile99, Ile61, Val93, Met62.

Senyawa **3** memiliki afinitas yaitu -7,1 kcal/mol, dengan nilai RMSD 0,000 kemudian setelah divisualisasikan tidak membentuk ikatan hidrogen yang berinteraksi dengan sisi aktif reseptor. Namun, terdapat asam amino lain yang berinteraksi antara ligan dan reseptor yaitu Ile99, Val93, Ile61, Leu54, Met62.

Senyawa **4, 7, 9** dan **10** memiliki afinitas yang sama yaitu -7,0 kcal/mol, dengan nilai RMSD 0,000 kemudian setelah divisualisasikan pada senyawa **4** terdapat satu asam amino yang berikatan dengan sisi aktif reseptor yaitu Lys51 dengan jenis ikatan hidrogen pada atom O pada gugus karbonil dan asam amino lain yang berinteraksi antara ligan dan reseptor yaitu Ile19, Ser17, Asp68, akan tetapi pada senyawa **7, 9** dan **10** tidak membentuk ikatan hidrogen sebagai sisi aktif yang berinteraksi pada reseptor. Dari keempat senyawa yang mempunyai afinitas yang sama, senyawa **4** mempunyai sisi aktif pada reseptor sehingga membuatnya lebih berpotensi dibandingkan dengan senyawa **7, 9** dan **10** akan tetapi jika dilihat dari kesamaan asam aminonya dengan pembanding senyawa **4** tidak memiliki kesamaan sehingga interaksi ikatannya kurang stabil.

Senyawa **5**, **6**, **8** memiliki afinitas yang sama yaitu -6,9 kcal/mol, dengan nilai RMSD 0,000 kemudian setelah divisualisasikan pada senyawa **5** dan **6** terdapat asam amino yang membentuk ikatan hidrogen dengan sisi aktif reseptor yaitu Leu54 terbentuk pada atom O pada gugus hidroksi (OH) dan juga terdapat asam amino lain yang berinteraksi antara ligan dan reseptor yaitu Ile61, Ile99, Leu57, Val93, Met62, sedangkan pada senyawa **8** tidak terbentuk ikatan hidrogen sehingga tidak ada sisi aktif yang berikatan pada reseptor dengan asam amino pada reseptor. Namun, terdapat asam amino lain yang berinteraksi antara ligan dan reseptor yaitu Ile61, Ile99, Leu54, Val93, Met62, Tyr67. Dari ketiga senyawa di atas senyawa **5** dan **6** menunjukkan bahwa mempunyai sisi aktif sehingga, membuatnya lebih berpotensi dibandingkan senyawa **8**.

Pada hasil *docking* pembandingnya yaitu gefitinib yang memiliki afinitas sebesar -7,8 kcal/mol, dengan nilai RMSD 0,000 kemudian setelah divisualisasikan secara 2D dan 3D terdapat ikatan hidrogen yang berinteraksi dengan reseptor yaitu Leu54 pada atom N pada gugus fungsi amina (NH<sub>2</sub>), dan terdapat asam amino lainnya yang tidak menjadi sisi aktif adalah Met62, Val93, Ile61, Asn79, Asp80, Asp84. Jika dibandingkan dengan 10 senyawa di atas hampir semua asam amino yang berinteraksi sama dengan asam amino pembanding. Semakin banyak interaksi yang terjadi antara senyawa uji dengan asam amino maka semakin stabil protein 4HFZ. Hal ini dikarenakan reseptor yang tidak bersifat reaktif, dan protein tersebut tidak dapat bersintesis lebih lanjut, sehingga dapat dikatakan ligan dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dari suatu reseptor<sup>(21)</sup>.

Berdasarkan hasil di atas dari 10 senyawa yang *didocking*, senyawa yang memiliki aktivitas sebagai inhibitor kanker paru yang terbaik dengan nilai RMSD 0,000 adalah senyawa **2** karena senyawa **2** memiliki afinitas -7,2 kcal/mol, walaupun nilai afinitas senyawa ini tidak paling rendah jika dibandingkan dengan senyawa **1** yang memiliki afinitas paling rendah akan tetapi senyawa **1** tidak mempunyai kesamaan sisi aktif dengan reseptor dan pembanding begitu juga dengan senyawa **4**, sedangkan pada senyawa **5** dan **6** yang mempunyai kesamaan sisi aktif dengan reseptor dan pembanding jika dilihat dari nilai afinitas yang lebih besar dibanding senyawa **2** dan lebih banyak asam amino yang sama pada senyawa **2** dan dilihat dari ikatan hidrogen yang terbentuk dengan sisi aktif reseptor yaitu Leu54 pada atom N dalam gugus amina (NH<sub>2</sub>) yang merupakan sisi aktif dari reseptor dan sisi aktif dari senyawa pembanding yaitu gefitinib.

Berdasarkan analisis dan visualisasi data hasil studi *in silico* menggunakan molekular *docking*

senyawa **2** yang memiliki potensi lebih besar untuk dijadikan sebagai inhibitor sel kanker paru A549 dibanding senyawa-senyawa kalkon lainnya, karena inilah dapat diasumsikan bahwa senyawa **2** memiliki potensi sebagai antikanker paru.

## SIMPULAN

Berdasarkan dari hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa aktivitas senyawa **2** mampu berikatan kuat dengan reseptor 4HFZ dan stabil karena memiliki nilai energi bebas ikatan yang rendah, dan juga terdapat asam amino yang membentuk ikatan hidrogen dengan sisi aktif reseptor yang sama dengan pembanding.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kami sampaikan kepada Institusi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau yang telah memfasilitasi penelitian ini

## DAFTAR PUSTAKA

1. Corwin J. E. Buku Saku Patofisiologi Buku Kedokteran ECG. Edisi 3. Jakarta. 2009. p. 36-47
2. Siegel R. L, Miller D. K, Jemal A. Cancer Statistics. Cancer Journal for Clinicians, 2018. 67(1): 7-30.
3. Anonim. 2015. Situasi Penyakit Kanker. Departemen Kesehatan RI. Jakarta
4. Dipiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B. and Posey M, Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Seventh Edition, The MC Graw Hill, New York. 2008.
5. Albogami A. S, Karama U, Mousa A. A, Khan M, Al-Mazroa S. A, dan Alkhathlan H. Z, Simple and Efficient One Step Synthesis of Functionalized Flavanones and Chalcones. Oriental Journal of Chemistry, 2012. 28(2): 619-26.
6. Jasril, Teruna H. Y, Zamri A, Alfatos D, Yuslinda Y, dan Nurulita Y. Sintesis dan Uji Antibakteri Senyawa Bromo Kalkon Piridin. Jurnal Natur Indonesia, 2012. 14(3): 172-5.
7. Sulistyowaty M. I. K. A, Nofianti K. A, and Budiati T. Invitro Antimalaria Activity of Chalcone and Its Derivatives. Int. J. Pharm and Pharmaceutical sci, 2014. 6(1): 16-8.
8. Matsjeh S, Mustofa, Redjeki T, Wahyuningsih T. D, and Susanti V. H. E. Syntheses and Antioxidant Activities of Some Hydroxy Dimethoxy Chalcone Derivatives. Ind. J. Pharm., 2013. 25(1): 17-24.
9. Suirta I. W. Sintesis Senyawa Kalkon Serta Uji Aktivitas Sebagai Antioksidan. Jurnal Kimia. 2016. : 75-80.
10. Hilma R, Jasril, Siregar S. H, dan Permana I. Aktivitas Antidiabetes Senyawa Analog Kalkon dan Analog Kalkon (Subtituen Naftalen) Terhadap Enzim

- A-Glukosidase. *Jurnal Photon*. 2015 (2): 233–238.
11. Berar U. Chalcones : Compounds Possessing a Diversity in Applications. *Journal of Pharmacy Research*, 2012. 5(8): 4236–41.
  12. Zamri A, Frimayanti N, and Teruna H. Y. *Docking and Molecular Dynamic Simulations: Study of 1, 3, 4-Oxadiazole- Chalcone Hybrid Derivatives to Search New Active Anticancer Agents*. *Thai J. Pharm Sci*. 2016. 40(4): 179–84.
  13. Pudjono, Sismindari, dan Widada H. Sintesis 2,5-bis-(4'-hidroksi benzilidin) siklopentanon dan 2,5-bis-(4'-klorobenzilidin) siklopentanon serta uji antiproliferatifnya terhadap sel HeLa. *Majalah Farmasi Indonesia*. 2008. 19(1): 48 – 55.
  14. Mai C. W, Yaeghoobi M, Rahman A. N, Kang Y. B, and Pichika, M. R. Chalcones with Electron-Withdrawing and Electron-Donating Substituents: Anticancer Activity Against TRAIL Resistant Cancer Cells, Structure-Activity Relationship Analysis and Regulation of Apoptotic Proteins. *Europ J Med. Chem*. 2014. 77: 378–87.
  15. Ramya T, Sathyanathan V, Praveen D, and Chowdhari C. M. *Docking Studies on Synthesized Quinazoline Compounds Against Androgen Receptor*. *Ind. J. Pharm*, 2011. 1(4): 266–9.
  16. Anonim. 2016. A549 (ATCC® CCL-185™) , Lung Carcinoma Cell Line. Diunduh tanggal 3 april 2018 pukul 12.00 dari <https://www.atcc.org/en/Products/All/CCL-185.aspx#characteristics>.
  17. Rohmah M. K. Studi In Silico Kompleks Ligand-Reseptor Eugenol Daun Basil (*Ocimum basilicum* L.) dengan Reseptor Her2 pada Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) dengan Kontrol Gefitinib. *J. of Pharm Res*, 2017. 3(2): 71-8.
  18. Zhao Y, Aguilar A, Bernard D, and Wang S. Small-Molecule Inhibitors of the MDM2 – p53 Protein – Protein Interaction ( MDM2 Inhibitors ) in Clinical Trials for Cancer Treatment. *J. Med. Chem*. 2015. 58: 1038–52.
  19. Purnomo H. kimia komputasi untuk farmasi dan ilmu terkait: uji in silico senyawa antikanker. Penerbit Pustaka Pelajar. Yogyakarta. 2013
  20. Negara B. A, dan Santoso B. Penilaian Hasil Molekuler *Docking* Analog Diketopiperazin Sebagai Inhibitor Hiv-1 Protease. Naskah Publikasi UMS. 2014. 1(1): 1-10.
  21. Monika G, Punam G, Sarbjot S, and Gupta G. D. An Overview on Molecular *Docking*. *Int. J. Drug Develop and Res*. 2010. 2(2): 219–31.