

KAJIAN *IN SILICO* SENYAWA TURUNAN KALKON SEBAGAI ANTIKANKER

Riska Oktaviani^{1,†}, Hanggara Arifian¹, Agung Ramadani¹,
Nur Masyithah Zamruddin¹, Rolan Rusli^{1,2,‡}

¹Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian “Farmaka Tropis”,
Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

[†]Email: riskaoktaviani1997.ro@gmail.com

²Kelompok Bidang Ilmu Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi,
Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

[‡]Email: rolan@farmasi.unmul.ac.id

ABSTRAK

Senyawa kalkon termasuk dalam famili flavonoid yang memiliki aktivitas seperti antimalarial, antioksidan, antimikroba, antikanker dan analgesik. Aktivitas antikanker senyawa kalkon berbasis 3,4-metilendioksi asetofenon di analisis melalui metode *docking* dengan adanya interaksi antara senyawa turunan kalkon dengan enzim topoisomerase II. Senyawa turunan kalkon berbasis 3,4-metilendioksi asetofenon dioptimasi dengan *Hyperchem* dan di *docking* dengan MOE *Chemical Computing Group*. Interaksi antara senyawa turunan kalkon dengan enzim topoisomerase II berupa interaksi hidrogen dan *arene hydrogen*.

Kata Kunci: Kalkon, Antikanker, Topoisomerase, 3,4-metilendioksi Asotefonen

ABSTRACT

Chalcone compounds are included in the flavonoid family which have activities such as antimalarial, antioxidant, antimicrobial, anticancer and analgesic. The anticancer activity of chalcone compound based on 3,4-methylenedioxy acetophenone was analyzed by docking method with the presence of interaction between chalcone derivative compound with topoisomerase II enzyme. Chalcone derivative based on 3,4-methylenedioxy acetophenone was optimized with Hyperchem and docking with MOE Chemical Computing Group. It was obtained between chalcone derivatives with topoisomerase II enzymes in the form of hydrogen and arene hydrogen interactions

Keywords: *Chalcone, Anticancer, Topoisomerase, 3,4-methylenedioxy acetophenone*

DOI: <https://doi.org/10.25026/mpc.v9i1.309>

PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel secara abnormal yang dapat menyerang bagian tubuh yang berdampingan dan/atau menyebar ke organ lain. Kanker merupakan penyebab kematian nomor 2 di dunia dan sembilan juta orang di dunia meninggal karena kanker, dan di Indonesia kurang lebih satu setengah juta orang meninggal karena kanker. Pada populasi pria didominasi kanker trakea, bronkus, dan paru-paru persentase sebesar 21,8%. Sedangkan pada wanita didominasi oleh kanker payudara (21,4%) dan serviks uteri (10,3%). WHO juga memprediksi bahwa prevalensi penyakit kanker di dunia terus meningkat diikuti oleh pola hidup yang semakin instan, oleh sebab itu juga kebutuhan akan pengobatan kanker semakin meningkat [1], salah satunya adalah senyawa kalkon.

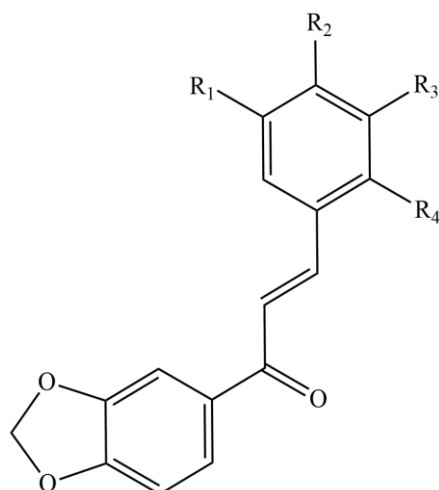
Senyawa kalkon termasuk dalam famili flavonoid dan merupakan senyawa prekursor dalam pembentukan flavonoid. Kalkon merupakan produk biosintesis dari jalur shikimat. Senyawa kalkon telah banyak diteliti dan terbukti memiliki berbagai aktivitas seperti antimalaria, antikanker, antioksidan, antimikroba, antituberkolosis, dan analgesik [2]. Senyawa kalkon menjadi kandidat kuat sebagai senyawa dengan potensi besar untuk dijadikan obat antikanker. Salah satu pendekatan aktivitas senyawa kalkon dapat dilakukan dengan kimia komputasi seperti *molecular docking*.

Pendekatan komputasi dengan menggunakan *molecular docking* pada senyawa hibrida kalkon-kumarin sebagai

antikanker dan diduga aktivitas antikanker senyawa tersebut disebabkan oleh adanya hambatan ganda dari alfa dan beta tubulin pada GTP dan situs pengikatan kolkisin [3]. Pendekatan komputasi untuk menemukan obat antikanker baru memiliki dampak yang besar dalam bidang kanker [4] dan senyawa kalkon sendiri diketahui memiliki potensi yang besar sebagai salah satu obat antikanker [5]. Aktivitas senyawa kalkon bervariasi tergantung pada jenis dan jumlah substituenya seperti metoksi (-OCH₃), hidroksi (-OH), halogen (-X), dan lain-lain [6]. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui potensi dari beberapa senyawa kalkon yang berbasir dasar 3,4-metilendioksi asetofenon dalam menghambat pertumbuhan sel kanker menggunakan metode in silico.

PROSEDUR PENELITIAN

Senyawa turunan kalkon berbasis 3,4-metilendioksi asetofenon (Gambar 1) divariasikan strukturnya dengan gugus atau substituent pada Tabel 1 dan dioptimasi strukturnya dengan menggunakan aplikasi Hyperchem yang kemudian disimpan hasilnya dalam bentuk *.mol. Selanjutnya enzim topoisomerase II α (PDB ID: 4fm9) dan enzim topoisomerase II β (PDB ID: 3QX3) diprotonasi dan dilakukan interaksi antara kedua enzim tersebut dengan senyawa kalkon yang telah dioptimasi strukturnya dengan menggunakan MOE *Chemical Computing Group*. Aktivitas antikanker diprediksi dari jenis ikatan dan nilai energi ikatan yang dihasilkan.



Gambar 1. Kerangka Dasar Senyawa Kalkon Berbasis 3,4-metilendioksi Asetofenon

Tabel 1. Substituen pada Senyawa Turunan Kalkon Berbasis 3,4-metilendioksi Asetofenon

No	Kode Senyawa	Substitusi pada :			
		R1	R2	R3	R4
1	Kal1	OCH ₃	OH	-	-
2	Kal2	OCH ₃	OCH ₃	-	-
3	Kal3	-	OCH ₃	-	-
4	Kal4	-	-	-	OH
5	Kal5	-	-	OH	-
6	Kal6	-	OH	-	-
7	Kal7	-	-	NO ₂	-
8	Kal8	-	NO ₂	-	-
9	Kal9	-	Cl	-	-
10	Kal10	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	-

Tabel 2. Interaksi senyawa turunan kalkon berbasis 3,4-metilendioksi asetofenon dengan enzim topoisomerase II

Ligan	Enzim Topoisomerase II α (PDB ID: 4fm9)				Enzim Topoisomerase II β (PDB ID: 3QX3)			
	Run No	Residu yang Berinteraksi	S (Kcal/mol)	rmsd_refine	Run No	Residu yang Berinteraksi	S (Kcal/mol)	rmsd_refine
Kal1	22	Lys A614	-4.56	0.94	1	Ser A818	-5.51	1.29
Kal2	15	Leu 592	-6.02	1.02	4	Arg A503	-5.70	1.07
Kal3	23	Leu 592	-3.99	0.71	25	Lys A505	-3.18	1.09
Kal4	2	Leu 685	-6.03	1.01	27	Glu 870	-2.30	0.55
Kal5	2	Asp 543	-5.97	1.06	17	DT B15	-4.30	0.95
						Lys A505		
						Arg A729		
Kal6	22	DG B13	-3.31	1.47	27	Asp 726	-3.69	1.21
						Arg 729		
Kal7	21	Leu 685	-5.32	0.88	9	Arg 945	-4.73	1.10
Kal8	23	Leu 685	-4.09	0.99	16	Arg B820	-5.00	0.69
Kal9	14	Asp 671	-5.35	1.29	14	Gly A776	-4.44	0.96
						His A775		
Kal10	20	Leu 685	-5.20	0.71	9	Lys 814	-5.10	1.00

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Docking senyawa turunan kalkon berbasis 3,4-metilendioksi asetofenon terhadap enzim topoisomerase II disajikan pada Tabel 2.

Enzim topoisomerase merupakan suatu enzim yang berada pada struktur heliks DNA yang berfungsi untuk mengatur lilitan DNA di dalam inti sel. Enzim topoisomerase sendiri dapat ditemukan pada Eukariota, Archaeobacteria dan Eubacteria. Enzim topoisomerase pada manusia dibagi atas 6 jenis dimana enzim topoisomerase yang menjadi target antikanker adalah enzim topoisomerase II yang terbagi menjadi dua yaitu enzim topoisomerase II α dan enzim topoisomerase II β [3] yang umumnya digunakan sebagai target obat antikanker [7].

Berdasarkan penelitian ini, ditemukan bahwa senyawa turunan kalkon yang berbasis 3,4-metilendioksi asetofenon memiliki interaksi dengan enzim topoisomerase II α (4fm9) berikatan dengan residu Lys A614, Leu 592, Leu 683, Asp 543, DG B13 dan Asp 671. Energi ikatan terendah dimiliki oleh senyawa kalkon 4 dengan nilai -6.03 kcal/mol dan jenis ikatan yang terbentuk adalah *arene hydrogen*. Sedangkan interaksi dengan enzim topoisomerase II β (3QX3) menunjukkan adanya interaksi dengan residu Ser A818, Arg A503, Lys A505, Glu 870, DT B15, Arg A729, Asp 726, Arg 729, Arg 945, Arg B820, Gly A776, His A775 dan Lys 814. Energi ikatan terendah dimiliki oleh senyawa kalkon 2 yaitu -5.70 kcal/mol dan jenis ikatan yang terbentuk adalah *arene hydrogen*.

Interaksi terbaik pada enzim topoisomerase II α dimiliki oleh senyawa kalkon 4 dengan nilai S yaitu -6.03 kcal/mol, nilai RMSD 1.01 Å dan membentuk ikatan *arene hydrogen* dengan residu Leu 685. Sedangkan interaksi terbaik pada enzim topoisomerase II β dimiliki oleh senyawa kalkon 2 dengan nilai S yaitu -5.70

kcal/mol, nilai RMSD 1.07 Å dan membentuk ikatan *arene hydrogen* dengan residu Arg A503.

Akurasi *molecular docking* di evaluasi dengan menggunakan nilai RMSD dimana *docking* dikatakan berhasil apabila nilai RMSD (*Root Mean Deviation Square*) <2.0 Å [8] dan ligan yang memiliki nilai energi bebas (S) menunjukkan bahwa ligan memiliki afinitas lebih besar terhadap protein target [10].

Berdasarkan *docking* yang telah dilakukan diketahui bahwa senyawa-senyawa turunan kalkon yang berbasis 3,4-metilendioksi asetofenon menunjukkan adanya interaksi dengan enzim topoisomerase II dan senyawa-senyawa ini berpotensi sebagai antikanker. Seperti yang telah dilaporkan [9] bahwa antibiotik golongan fluorokuinolon berpotensi digunakan sebagai antikanker dengan menargetkan enzim topoisomerase II. Oleh sebab itu dibutuhkan pengujian lebih lanjut baik itu *in vitro* maupun *in vivo* untuk mendukung data yang telah ada.

KESIMPULAN

Hasil studi *in silico* pada senyawa turunan kalkon berbasis 3,4-metilendioksiasetofenon memiliki interaksi menghambat kerja enzim topoisomerase II yang menyebabkan penghambatan pertumbuhan sel. Interaksi yang terjadi adalah ikatan hydrogen dan *arene hydrogen*.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] WHO (diakses 06 November 2018). Cancer. <http://www.who.int/cancer/en/>
- [2] Rahman, M. 2011. Chalcone : A Valueable Insight Into The Recent Advances And Potential Pharmacological Activities. *Chemical Science Journal*.
- [3] Pingaew, R, *et al.* 2014. Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking of Novel Chalcone-

- Coumarin Hybrids as Anticancer and Antimalarial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 65-76.
- [4] Prada-Gracia D. et al. 2016. Application of Computational Methods for Anticancer Drug Discovery, Design, and Optimization. *Bol Med Hosp Infant Mex*.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2016.10.006>
- [5] Jandial, Danielle D. *Et al.* 2014. Molecular Targeted Approaches To Cancer Therapy And Prevention Using Chalcones. *Curr Cancer Drug Targets* 14(2).
- [6] Nath Dhar, Durga. 1981. The Chemistry of Chalcones and Related Compounds. *SERBIULA* (sistema Librum 2.0).
- [7] Nitiss, J. L. 2009. Targetting DNA Topoisomerase II in Cancer Chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 338-350.
- [8] Cole JC, *et al.* 2005. Comparing protein-ligand docking programs is difficult. *Proteins*. Aug 15;60(3):325-32. Review. PubMed PMID: 15937897.
- [9] Jadhav, Ahwini K, and Mohan Karupayyil. 2017. Molecular Docking Studies On Thirteen Fluoroquinolones With Human Topoisomerase II A And B. *In Silico Pharmacology* 5:4. Germany.
- [10] Nasution, Mochammad, *et al.* 2016. Chalcone and Its Pyrazole Derivatives as Potential Plasmodium falciparum Lactate Dehydrogenase Inhibitor: In Silico Approach for New Antimalarial Drug. DOI:10.13140/RG.2.1.2887.3847.