

## MEKANISME ANTIBAKTERI SENYAWA TURUNAN KALKON 4-ASETIL PIRIDIN

Laras Indah Wulandari<sup>1</sup>, Agung Rahmadani<sup>1,2</sup>, Rolan Rusli<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian “Farmaka Tropis”,  
Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman

<sup>2</sup>Kelompok Bidang Ilmu Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi,  
Universitas Mulawarman

Email<sup>1</sup>: [larasiwulandari@gmail.com](mailto:larasiwulandari@gmail.com)

Email<sup>2</sup>: [agung@farmasi.unmul.ac.id](mailto:agung@farmasi.unmul.ac.id)

Email\*: [rolan@farmasi.unmul.ac.id](mailto:rolan@farmasi.unmul.ac.id)

### ABSTRAK

Senyawa kalkon adalah salah satu senyawa metabolit sekunder yang banyak ditemukan di alam dengan berbagai macam aktivitas biologis diantaranya sebagai antioksidan, antikanker, antiinflamasi, sitosoksik, antivirus serta antibakteri. Mekanisme antibakteri senyawa turunan kalkon berbasis 4-asetil terhadap bakteri *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* dipejari melalui metode *docking*. Senyawa kalkon 3-(3-metoksi-4-hidroksifenil)-1-(piridin-4-il)-prop-2-en-1-on, 3-(4-hidroksifenil)-1-(piridin-4-il)-prop-2-en-1-on, 3-(4-metoksifenil)-1-(piridin-4-il)-prop-2-en-1-on menunjukkan aktivitas antibakteri yang baik dengan berikatan kompleks terhadap asam amino pada bakteri *Bacillus subtilis* pada Arg A389, Asp A164, Ser A299, Tyr A149, REZ C500, Asn A301, dan Asn A397, sedangkan pada bakteri *Escherichia coli* pada Leu 140 dan Gln 170..

**Kata Kunci:** *docking*, turunan kalkon, 4-asetilpiridin, antibakteri

### ABSTRACT

*Chalcone compound is one of the secondary metabolite compounds found in nature with a wide range of biological activities due to antioxidants, anticancer, antiinflammatory, cytosoxic, antiviral and antibacterial. The antibacterial mechanism of a 4-acetyl derived chalcone derived strain against Bacillus subtilis and Escherichia coli was followed by the docking method. The 3-methoxy-4-hydroxyphenyl compound 3-(3--hydroxyphenyl)-1-(pyridine-4-il)-prop-2-en-1-one, 3-(4-methoxyphenyl)-1-(pyridine-4-yl)-prop-2-en-1-in indicating good antibacterial activity by binding to complex amino acids in bacteria Bacillus subtilis on Arg A389, Asp A164, Ser A299, Tyr A149, REZ C500, Asn A301, and Asn A397, whereas in Escherichia coli bacteria on Leu 140 and Gln 170.*

**Keywords:** *docking, chalcone derivatives, 4-acetylpyridine, antibacterial*

## PENDAHULUAN

Kalkon merupakan metabolit sekunder golongan flavanoid yang dapat ditemukan pada tumbuh-tumbuhan dan dikenal mempunyai aktivitas biologi seperti antimikroba, antimalaria, antioksidan, antitumor, dan anti-inflamasi (Prasad dkk., 2008). Selain itu, kalkon juga dapat digunakan sebagai antihepatotoksik. Beberapa kalkon lainnya digunakan sebagai *inhibitor* tirosin dan juga dilaporkan memiliki aktivitas hipoglikemik (Patil dkk., 2009). Senyawa kalkon terdiri dari dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh suatu keton  $\alpha,\beta$  tak jenuh. Senyawa kalkon sangat banyak terdapat di alam terutama pada tumbuh-tumbuhan dan merupakan prekursor senyawa flavanoid dan pirazolina (Ahmad dkk., 2011).

Penyakit yang diakibatkan oleh bakteri sangat banyak dialami oleh masyarakat Indonesia. Obat-obat antibakteri saat ini banyak sekali menyebabkan resistensi pada beberapa orang yang menggunakannya dan bahkan dapat menimbulkan reaksi hipersensitivitas serta efek samping berbahaya lainnya.

Di Indonesia penyakit yang disebabkan oleh bakteri cenderung diatasi dengan penggunaan antibiotik (Puspaningtyas, 2012).

Meskipun antibakteri tidak mewakili target baru dalam pengembangan obat namun penelitian tentang inhibisi antibakteri terus meningkat. Salah satunya adalah penelitian tentang turunan kalkon. Gambaran yang unik pada antibakteri adalah selektivitas dalam penghambatannya, baik bakteri gram positif dan gram negatif. Hal ini dapat menjadi target rancangan obat rasional dan efektif untuk obat antibakteri. Pendekatan *docking* molekul telah banyak digunakan dalam rancangan obat modern untuk membantu memahami interaksi obat-reseptor. Senyawa yang dievaluasi dalam penelitian ini adalah turunan dari kalkon terhadap bakteri gram positif *Bacillus subtilis* dan bakteri gram negatif *Escherichia coli* (Puspaningtyas, 2012).

*Molecular docking* adalah metode yang digunakan untuk menentukan posisi optimal suatu molekul ligan terhadap sisi aktif dari pengikatan terhadap struktur target

(receptor). *Molecular docking* dapat memprediksikan suatu afinitas terhadap pengikatan kompleks yang dibentuk suatu reseptor dengan ligan yang dengan berbagai skor seperti *konstanta inhibition*, ikatan hidrogen, dan kontak hidrofobik. *Molecular docking* sangat berguna dalam proses *drug design*, seperti untuk memprediksi afinitas pengikatan dari inhibitor yang didesain terhadap enzim tertentu yang ingin dihambat aktivitasnya (Leach, 2001).

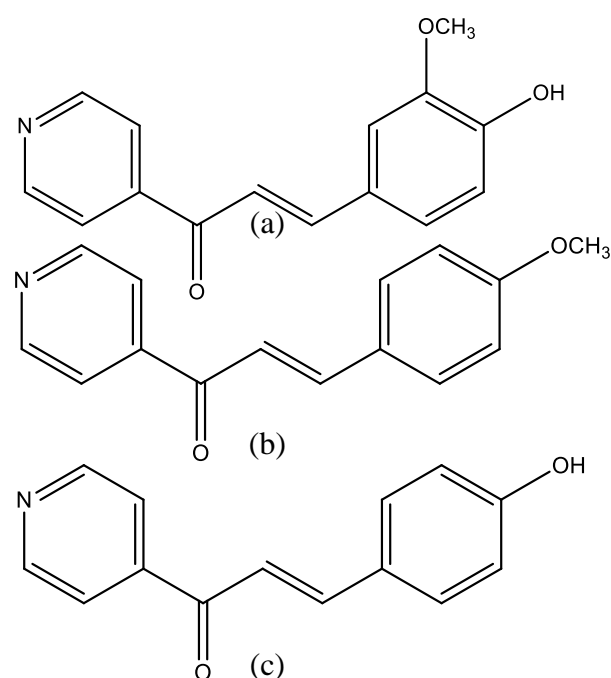
Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode *docking* cepat yang dapat melihat afinitas ikatan dari turunan kalkon dengan menggunakan MOE *Molecular Docking Computing*. Penelitian ini dilakukan agar dapat memahani bagaimana bentuk-bentuk interaksi yang terjadi antara 3 senyawa turunan kalkon berbasis 4-asetil piridin yang digunakan terhadap bakteri *Bacillus subtilis* dan *Escherchia coli*.

## METODE PENELITIAN

### A. Pembuatan Senyawa Awal

Penelitian ini menggunakan 3 senyawa turun kalkon berbasis 4-asetilpiridin dengan struktur 2 dimensi

dengan bentuk serta konfigurasi yang tepat (gambar 1). Struktur digambar pada aplikasi *HyperChem* 8.0 lalu dilakukan penambahan atom hidrogen. Untuk struktur protein bakteri (gambar 2) yang digunakan diperoleh dari Bank Data Protein yaitu *Bacillus subtilis* (PDB kode 2J9P) dan *Escherichia coli* (PDB kode 3BEC).

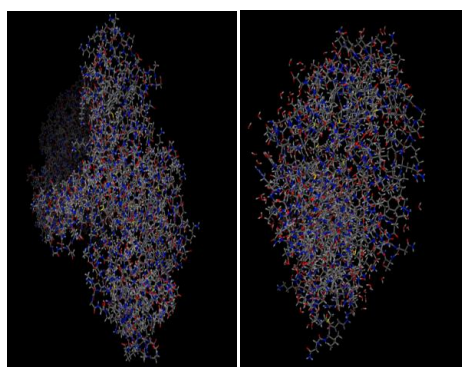


**Gambar 1.** Struktur senyawa turunan kalkon berbasis 4-Asetilpiridin; a) 3-(3-metoksi-4-hidroksifenil)-1-(piridin-4n-il)-prop-2-en-1-on; b) 3-(4-hidroksifenil)-1-(piridin-4-il)-prop-2-en-1-on; c) 3-(4-metoksi fenil)-1-(piridin-4-il)-prop-2-en-1-on

### B. Optimasi Geometri

Sebelum melakukan optimasi geometri, program *HyperChem* diatur dengan menggunakan metode *ab-*

*initio* melalui menu *Setup*. Lalu diklik *Menu Compute, Geometry Optimization*, setelah itu klik OK. Optimasi geometri ini dilakukan agar didapatkan struktur senyawa turunan kalkon berbasis 4-asetilpiridin yang stabil.



(a) (b)

**Gambar 2.** Struktur protein bakteri (a) *Bacillus subtilis* dan (b) *Escherichia coli*

### C. *Molecular Docking*

File reseptor yang telah diunduh dari Bank Data Protein dengan kode 2J9P (*Bacillus subtilis*) dan kode 3BEC (*Escherichia coli*) dibuka ke dalam aplikasi MOE, lalu molekul air dihapus dari struktur dan dilakukan protonasi. Setelah itu, ligan yang telah dioptimasi menggunakan metode *ab-initio* dengan aplikasi *HyperChem* yang telah disimpan dengan format \*.mol diinput ke dalam aplikasi MOE. Panel simulasi *docking* dibuka klik

*Compute* lalu *Simulations*, dan *Dock*. *Ligand* diatur *Selected Atoms* jika Ligan terbuka di MOE dan di-*select*. *Placement* diatur *Triangle Matcher*, *rescoring* 1 menggunakan *London 3G*, dan *refinement* diatur *Force Field*. Posisi *docking* terbaik dipilih berdasarkan nilai rmsd ( $\leq 2$ ).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan struktur 3 dimensi senyawa turunan kalkon berbasis 4-asetilpiridin yaitu 3-(3-metoksi-4-hidroksifenil)-1-(piridin-4-il)-prop-2-en-1-on, 3-(4-hidroksifenil)-1-(piridin-4-il)-prop-2-en-1-on, dan 3-(4-metoksifenil)-1-(piridin-4-il)-prop-2-en-1-on. Dari struktur awal yang telah dibuat ditambahkan gugus H pada setiap atom karbon. Selanjutnya kerangka struktur senyawa turunan kalkon berbasis 4-asetilpiridin tersebut dilakukan optimasi geometri menggunakan metode *ab-initio* pada aplikasi *HyperChem* 8.0. Tujuan dari dilakukannya optimasi ini untuk menghitung energi terendah serta gaya atomik terkecil agar dapat menampilkan struktur molekul yang menyerupai struktur sebenarnya.

**Tabel 1.** Parameter *docking* ligan sisi aktif bakteri *Bacillus subtilis*

Senyawa	S (Energi Interaksi)	Rmsd_refine
A	-8,1957	1,2848
B	-9,5315	0,4339
C	-7,6596	1,2177

**Tabel 2.** Parameter *docking* ligan sisi aktif bakteri *Escherichia coli*

Senyawa	S (Energi Interaksi)	Rmsd_refine
A	-9,3812	1,1565
B	-6,2827	1,0193
C	-5,4022	1,8944

Setelah didapatkan senyawa yang telah dioptimasi, senyawa tersebut dilakukan *docking* terhadap protein bakteri *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* dengan menggunakan aplikasi MOE *Chemical Computing Group*. Hasil dari *docking* yang dilakukan dapat dilihat pada Tabel 1 dan Tabel 2. Nilai S adalah nilai energi bebas ikatan protein yang mana energi bebas yang kecil menunjukkan konformasi yang terbentuk adalah stabil, sedangkan nilai energi bebas yang besar menunjukkan kurang stabilnya kompleks yang terbentuk. Semakin negatif nilai energi bebas protein menunjukkan reaksi antara ligan dan protein terjadi secara spontan serta semakin baik afinitas kompleks ligan-

protein, sehingga diharapkan aktivitasnya pun semakin baik. nilai *rmsd\_refine* adalah nilai yang digunakan sebagai perbandingan antara senyawa uji dengan senyawa pembanding, semakin nilai *rmsd\_refine* mendekati 0 maka akan semakin baik nilai kedekatan senyawa uji dengan senyawa pembanding.

Energi bebas ikatan protein ketiga senyawa turunan kalkon berbasis 4-asetilpiridin terhadap bakteri *Bacillus subtilis* berturut-turut sebesar -8,9257, -9,5315, -7,6596 dan memiliki nilai *rmsd\_refine* berturut-turut sebesar 1,2848, 0,4339, 1,2177. Energi bebas ikatan protein ketiga senyawa turunan kalkon berbasis 4-asetilpiridin terhadap bakteri *Escherichia coli* berturut-turut sebesar -9,3812, -6,2827, -7,9546 dan memiliki nilai *rmsd\_refine* berturut-turut sebesar 1,1565, 1,0913, 1,8944.

Gambar 3 menunjukkan interaksi antara ligan pada ketiga senyawa uji turunan kalkon berbasis 4-asetilpiridin terhadap protein bakteri *Bacillus subtilis*. Senyawa uji tersubstituen metoksi hidroksi berinteraksi dengan protein enzim Ser A299 terjadi interaksi hidrogen

dimana O pada gugus metoksi yang terdapat pada senyawa uji berinteraksi dengan atom H pada struktur serin (gambar 3 (a)). Senyawa uji tersubstituen metoksi berinteraksi dengan protein enzim Tyr A149 terjadi interaksi hidrogen dimana rangkap dua O yang terdapat pada senyawa uji berinteraksi dengan atom H pada struktur tirosin dan juga berinteraksi dengan protein enzim Arg A398 terjadi interaksi *arene-cation* dimana cincin piridin pada senyawa uji berinteraksi dengan atom NH<sub>2</sub> pada struktur arginin (gambar 3 (b)). Senyawa uji tersubstituen hidroksi tidak mengalami interaksi terhadap protein enzim bakteri (gambar 3 (c)).

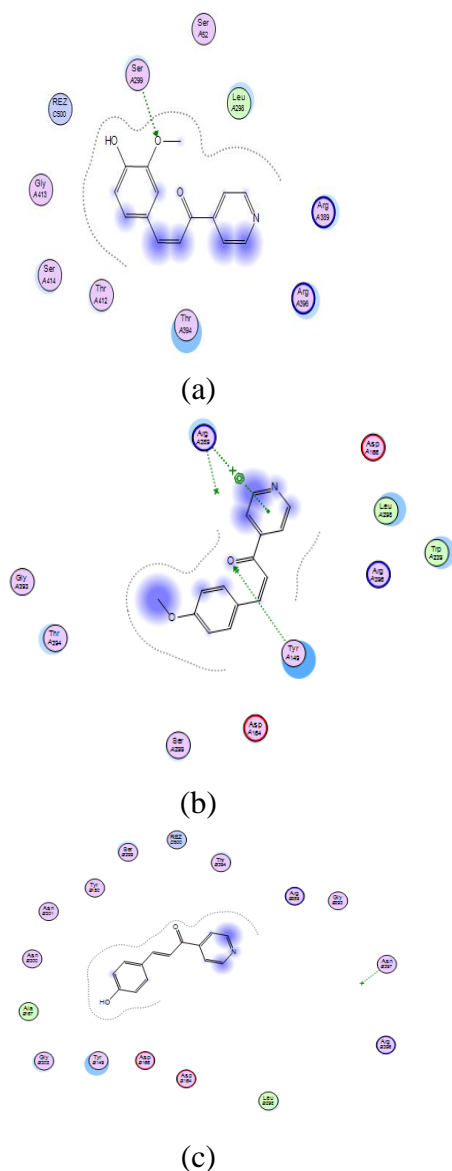
Gambar 4 menunjukkan interaksi antara ligan pada ketiga senyawa uji turunan kalkon berbasis 4-asetilpiridin terhadap protein bakteri *Escherichia coli*. Senyawa uji tersubstituen metoksi hidroksi berinteraksi dengan protein enzim Lys 294 terjadi interaksi *arene-cation* dimana cincin aromatik yang terdapat pada senyawa uji berinteraksi dengan atom NH<sub>2</sub> pada struktur lisin dan berinteraksi dengan protein enzim Arg 344 terjadi interaksi *arene-cation*

dimana cincin piridin yang terdapat pada senyawa uji berinteraksi dengan atom NH<sub>2</sub> pada struktur arginin (gambar 4 (a)). Senyawa uji tersubstituen metoksi tidak mengalami interaksi terhadap protein enzim bakteri (gambar 4 (b)). Senyawa uji tersubstituen hidroksi tidak mengalami interaksi terhadap protein enzim bakteri (gambar 4 (c)).

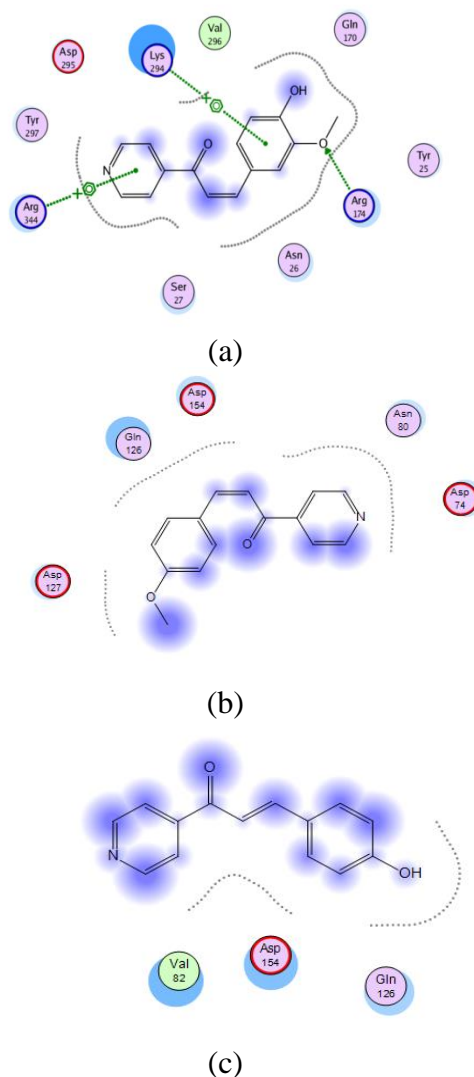
Berdasarkan data nilai *rsmc\_refine* dan energi bebas ikatan protein terhadap bakteri *Bacillus subtilis* senyawa yang memiliki aktivitas bakteri yang baik adalah senyawa 2 yang tersubstituen metoksi karena memiliki nilai *rsmc\_refine* 0,4339 dan nilai bebas ikatan protein - 9,5315 serta dapat dilihat pada gambar 3 terdapat berbagai interaksi yang terjadi antara senyawa 2 dengan protein enzim Tyr A149 dan Arg A398 yang terdapat pada bakteri *Bacillus subtilis*.

Berdasarkan data nilai *rsmc\_refine* dan energi bebas ikatan protein terhadap bakteri *Bacillus subtilis* senyawa yang memiliki aktivitas bakteri yang baik adalah senyawa 1 yang tersubstituen hidroksi metoksi karena memiliki nilai

*rsmc\_refine* 1,1565 dan nilai bebas ikatan protein -9,3812 serta dapat dilihat pada gambar 4 terdapat berbagai interaksi yang terjadi antara senyawa 1 dengan protein enzim Arg 174, Arg 344 dan Lys 294 yang terdapat pada bakteri *Escherichia coli*.



**Gambar 3.** Interaksi senyawa turunan kalkon a, b, dan c dengan *Bacillus subtilis*



**Gambar 4.** Interaksi senyawa turunan Kalkon a, b, dan c dengan *Escherichia coli*

## KESIMPULAN

Senyawa turunan kalkon berbasis 4-asetilpiridin memiliki aktivitas sebagai antibakteri karena menghasilkan interaksi hidrogen dan *arene-cation* terhadap protein enzim bakteri *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli*. Interaksi yang baik

terhadap bakteri *Bacillus subtilis* adalah senyawa kalkon yang tersubstituen metoksi karena memiliki nilai *rsm\_d\_refine* 0,4339 dan energi bebas protein -9,5315 serta memiliki interaksi terhadap protein enzim Tyr A149 dan Arg A398. Interaksi yang baik terhadap bakteri *Escherichia coli* adalah senyawa kalkon yang tersubstituen hidroksi metoksi karena memiliki nilai *rsm\_d\_refine* 1,1565 dan energi bebas protein -9,3812 serta memiliki interaksi terhadap protein enzim Arg 174, Arg 344, dan Lys 294.

## REFERENSI

- Ahmad, M.R., Sastry, V.G., and Bano, N., 2011. Synthesis and Cytotoxic, Antioxidant Activity of 1,3-diphenyl-2-propene-1-one Derivatives. *Int J ChemTech Res.* **3**. (3). 1462-1469.
- Leach, Andrew R., 2001. *Molecular Modelling: Principles and Applications*. 2nd edition. Pearson Education Limited.
- Patil, C. B., Mahajan, S. K., and Katti, S.A., 2009. Chalcone: A Versatile Moleculer. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.* **1** (3): 11-22.
- Prasad, Y.R., Kumar, P.P., Kumar, P.R., & Rao, A.S., 2008. Synthesis amd Amtimicrobial Activity of Some New Chalcones of 2-Acetilpyridine.

*E-Journal of Chemistry.* **5**: 144-148.

- Puspaningtyas, Ayik Rosita. 2012. Molekular *Docking* dengan Metode *Molegro Virtual Docker* Turunan Kalkon sebagai Antimikroba. *Jurnal Stomatognatic (J.K.G Unej).* **9** (1): 39-47.