



PSR (Pharmaceutical Sciences and Research)

Print ISSN 2077-2354

(<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/index>)

Home (<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/index>)

Author Guide
(<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/about/submissions#authorGuidelines>)

About (<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/about>)

Online Submission
(<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/about/submissions#onlineSubmissions>)

Current (<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/issue/current>)

Focus and Scope
(<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/about/editorialPolicies#FocusAndScope>)

Archives (<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/issue/archive>)

Editorial Team
(<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/about/editorialTeam>)

Submit Online (Need to Register First)
(<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/author/submit/1>)

Statistics (<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/pages/view/statistic>)

Log In/Register ▾ (<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/login>)



Home (<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/index>) > About the Journal
(<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/about>) > Editorial Team
(<http://journal.ui.ac.id/index.php/mik/about/editorialTeam>)

Indexed in



(http://scholar.google.com/scholar?q=Majalah+Ilmu+Kefarmasian&btnG=&hl=en&as_sdt=0%2C5)



(<http://doaj.org/toc/27a385d2f5dd4ab9bac9dcd9a400d13f>)

Editorial Team

Editor-in-Chief

1. Dr. Rani Sauriasari, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Indonesia

Editorial Board - Dewan Editor

1. Dr Tommy Julianto Bustami Effendi, Faculty of Pharmacy, Selangor, Malaysia
2. Dr. Retnosari Andrajati, Laboratory of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Indonesia
3. Prof. Maksum Radji, Laboratory of Microbiology and Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Indonesia
4. Dr. Mahdi Jufri, Laboratory of Pharmaceutical Formulation Development, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Indonesia
5. Pharm. Dr. Joshita Djajadisatra, Laboratory of Pharmaceutical Formulation Development, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Indonesia

6. Dr. Fadlina Chany Saputri, Laboratory of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Indonesia
7. Prof. Berna Elya, Laboratory of Phytochemistry and Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Indonesia
8. Dr. Arry Yanuar, Laboratory of Pharmaceutical-Medicinal Chemistry and Bioanalysis, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Indonesia
9. Prof. Amarila Malik, Laboratory of Pharmaceutical Microbiology and Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Indonesia
10. Dr Abdul Mun'im, Laboratory of Natural Product Chemistry, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia
11. Dr Darmawan Darwis, Badan Tenaga Nuklir Nasional Indonesia, Center for the Application of Isotopes and Radiation Technology, Jakarta
12. Prof. Yahdiana Harahap, Laboratory of Bioavailability and Bioequivalence, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Indonesia

Section Editor - Editor Pelaksana

1. Baitha Palanggatan Magadhani, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Indonesia
2. Wahyu Fitriana, M.Farm., Apt., Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Indonesia
3. Tri Wahyuni, Faculty of Pharmacy, Universitas Indonesia, Indonesia

Technical Support

1. Arif Arrahman, University of Indonesia





Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)

journal [Website](#)

Published by Universitas Indonesia

ISSN :- EISSN :- DOI :-

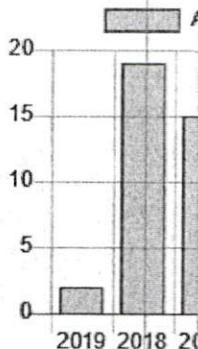
Core Subject : Health,

[Medicine & Pharmacology](#)

Pharmaceutical Sciences and Research (PSR) is an official scientific journal managed by Faculty of Pharmacy Universitas Indonesia. PSR was first published in 2004 Under the name of Majalah Ilmu Kefarmasian (MIK). After being vacuum for 1 years, MIK was then reestablished under new editorial with new vision to become internationally accredited journal. Started in 2014.

Arjuna Subject :-

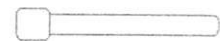
Article Per Year (5 Year)



All

Filter by Year

2017 2017



From To

201:

201:

Filter

Reset

Filter By Issues

All Issue

Vol 6, No 1 (2019)

Vol 5, No 3 (2018)

Vol 5, No 2 (2018)

Vol 5, No 1 (2018)

Vol 4, No 3 (2017)

Vol 4, No 2 (2017)

Vol 4, No 1 (2017)

Vol 3, No 3 (2016)

Vol 3, No 2 (2016)

More Issue

- > [Home Page](#)
- > [OAI Link](#)
- > [Editorial Team](#)
- > [Contact](#)
- > [Reviewer](#)
- > [Google Scholar](#)

 **Contact Name**

 **Contact Email**

 **Phone**

Articles

5 Documents

Search Title





« 1 »

Search results for , issue " Vol 4, No 2 (2017)" : 5 Documents [clear](#)

Uji Efektivitas Penyembuhan Luka Akut Stadium II Terbuka Kombinasi Fase Air-Minyak Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) Dalam Sediaan Salep Pada Tikus Jantan Galur Wistar
 Andrie, Mohamad; Sihombing, Dies
 Pharmaceutical Sciences and Research (PSR) Vol 4, No 2 (2017)

Publisher : Directorate of Research and Community Engagement, Universitas Indonesia

Show Abstract |  Download Original | [Original Source](#) | [Check in Google Scholar](#) |  Full PDF (20.583 KB) | DOI: 10.7454/psr.v4i2.3602

Evaluasi Penerapan Booklet dan Edukasi Apoteker pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 di Rumah Sakit Mayapada Tangerang
 Merlin, Radoti; Arozal, Wawaimuli; Sauriasari, Rani; Keban, Sesilia



Journal
Mail
Official

Editorial
Address

Location
Kota
depok,
Jawa barat
INDONESIA

Pharmaceutical Sciences and Research (PSR) Vol 4, No 2
(2017)

Publisher : Directorate of Research and Community
Engagement, Universitas Indonesia

Show Abstract |  Download Original | *Original Source*
| *Check in Google Scholar* |  Full PDF (27.007 KB) |
DOI: 10.7454/psr.v4i2.3742

Evaluasi Kesesuaian Dosis pada Pasien Pediatri Bronkitis Akut di Rumah Sakit Tentara Kartika Husada Kubu Raya

Kharis, Variandini Aldhila; Desnita, Rise; IH, Hariyanto
Pharmaceutical Sciences and Research (PSR) Vol 4, No 2
(2017)

Publisher : Directorate of Research and Community
Engagement, Universitas Indonesia



Show Abstract |  Download Original | *Original Source*
| *Check in Google Scholar* |  Full PDF (15.42 KB) | DOI:
10.7454/psr.v4i2.3672

Pemodelan Molekul Turunan p-Metoksi sinnamoil Hidrazida Sebagai Inhibitor Checkpoint Kinase 1 dan Inhibitor Aromatase secara In silico

Putra, Galih Satrio; Sulistyowaty, Melanny Ika; Ekowati, Juni;
Budiati, Tutuk

Pharmaceutical Sciences and Research (PSR) Vol 4, No 2
(2017)

Publisher : Directorate of Research and Community
Engagement, Universitas Indonesia



Show Abstract |  Download Original | *Original Source*
| *Check in Google Scholar* |  Full PDF (11.275 KB) | DOI:
10.7454/psr.v4i2.3708

Evaluasi Kesesuaian Penulisan Resep Pada Kasus ISPA Non Pneumonia di Poli MTBS Puskesmas Kecamatan Cengkareng

Sauriasari, Rani; Aulia, Annisa Azka Hikmawati; Swastika,
Adisa

Pharmaceutical Sciences and Research (PSR) Vol 4, No 2
(2017)

Publisher : Directorate of Research and Community
Engagement, Universitas Indonesia

Show Abstract |  Download Original | *Original Source*
| *Check in Google Scholar* |  Full PDF (16.037 KB) |
DOI: 10.7454/psr.v4i2.3770

Journal Profile

Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)

eISSN : 2477-0612 | pISSN : 2477-0612

Health

Universitas Indonesia



S2

Sinta Score



Indexed by GARUDA

19

H-Index

16

H5-Index

2182

Citations

1655

5 Year Citations

PSR

Pharmaceutical Sciences and Research

Penerbit:

Faculty of Pharmacy Universitas Indonesia

[Website](#) | [Editor URL](#)

Address:

Fakultas Farmasi Universitas Indonesia Editorial Office: 3rd Floor, A Building, Rumpun Ilmu Kesehatan Kampus Baru UI
Depok, 16424, Indonesia
Depok

Email:

psr@farmasi.ui.ac.id

Phone:

+62-21-27608403

Last Updated :

2020-02-21

Pemodelan Molekul Turunan *p*-Metoksi sinnamoil Hidrazida Sebagai Inhibitor Checkpoint Kinase 1 dan Inhibitor Aromatase secara *In silico*

Molecular modelling and in silico analysis of p-methoxy cinnamoyl hydrazide analogues as Checkpoint Kinase-1 and aromatase inhibitors

Galih Satrio Putra^{1*}, Melanny Ika Sulistyowatya¹,
Juni Ekowati¹, Tutuk Budiati¹

¹Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

Email : galih_satrio_putra@yahoo.co.id; *corresponding author

Abstrak

Pengembangan obat antikanker dari derivat Etil-*p*-metoksi Sinamat (EPMS) terus dilakukan untuk memperoleh senyawa yang memiliki level apoptosis sel kanker yang tinggi dengan efek samping yang minimal. Senyawa turunan *p*-Metoksisinamoil hidrazida yang diperoleh dari modifikasi struktur dari EPMS ditambatkan dengan enzim Check Point Kinase 1 (2YWP) dan enzim Aromatase (3S7S) dengan menggunakan software Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5. Parameter penambatan yang digunakan yaitu nilai *Rerank score native ligand* dibandingkan dengan *rerank score* senyawa turunan *p*-Metoksisinamoil hidrazida. Senyawa 4b dan 4c memiliki nilai *rerank score* -99,98 kkal/mol dan -99,80 kkal/mol yang lebih rendah dari *native ligand* A42 dalam menghambat enzim check point kinase 1. Senyawa turunan *p*-Metoksisinamoil hidrazida memiliki nilai *rerank score* yang lebih besar dibandingkan *native* ligan EXM dalam menghambat enzim aromatase. Senyawa turunan *p*-Metoksisinamoil hidrazida terutama senyawa 4b dan 4c memiliki mekanisme antikanker dengan jalur menghambat enzim check point kinase 1 dan tidak memiliki aktivitas dalam menghambat enzim aromatase.

Abstract

The development of anticancer drugs from ethyl *p*-methoxycinnamate (EPMC) derivatives has been done to compounds high activity in inducing cancer cells apoptosis and minimal side effects. *p*-Methoxycinnamoyl hydrazide derivatives, modified from EPMC structure, were docked into the ligand-binding pocket of Check point kinase 1 enzymes (2YWP) and the aromatase enzyme (3S7S) using software Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5. We compared the *Rerank score* of native ligand with *p*-Methoxycinnamoyl hydrazide derivatives. *Rerank scores* of compounds 4b and 4c (-99.98 Kcal/mol and -99.80 Kcal/mol) were lower than the native ligand A42 in inhibiting the enzyme checkpoint kinase 1. *Rerank values* of *p*-Methoxycinnamoyl hydrazide derivate compounds were greater than the native ligand EXM in inhibiting the enzyme aromatase. *p*-Methoxycinnamoyl hydrazide derivate compounds, especially compounds 4b and 4c, had anticancer mechanism by inhibiting the checkpoint kinase 1 enzyme pathway and showed no activity in inhibiting the aromatase enzyme.

Keywords: anticancer, ethyl p-methoxycinnamate, hydrazides, molecular docking, in silico

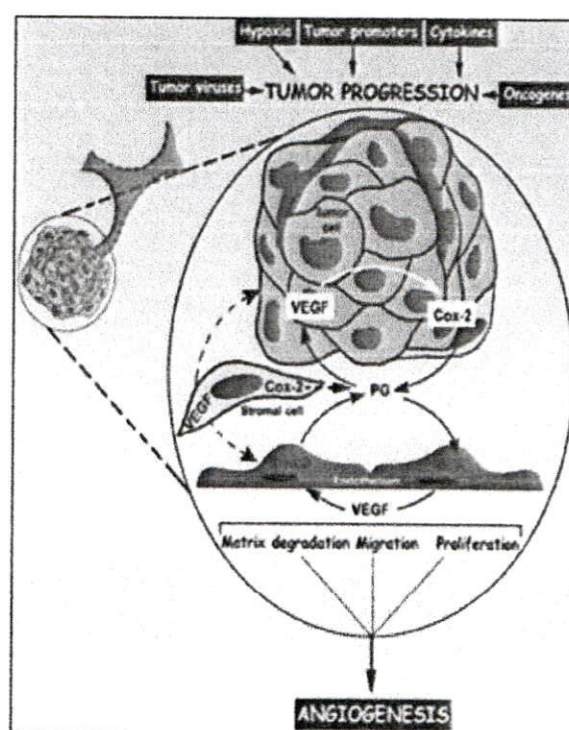
PENDAHULUAN

Kanker adalah ancaman terbesar bagi kesehatan manusia, baik di negara maju maupun berkembang. Menurut WHO (2014), kanker payudara menjadi kanker paling umum pada wanita dan penyebab kematian terbesar kedua setelah penyakit jantung di dunia. Fakta ini membuat banyak peneliti di dunia mencoba untuk mengembangkan obat antikanker yang selektif dengan sedikit efek samping.

Pada dekade ini dilaporkan bahwa Etil *p*-metoksisinamat (EPMS) sangat prospektif dikembangkan sebagai obat antikanker. EPMS adalah senyawa utama yang terkandung dalam *Kaempferia galanga* Linn yang memiliki aktivitas hambatan enzim *Cyclooxygenase-2* (COX-2) yang berkhasiat sebagai analgesik (Xiao *et al.*, 2006; Aroonrerk & Kamkaen, 2009). Beberapa penelitian melaporkan bahwa aktivitas inhibisi COX-2 pada EPMS tidak hanya sebagai analgesik tetapi juga memiliki aktivitas antikanker melalui inhibisi proses angiogenesis (Umar *et al.*, 2014).

Mekanisme COX-2 pada proses angiogenesis (Gambar 1) yaitu dalam peningkatan PG (prostaglandin). Peningkatan PG akan memicu peningkatan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yang merangsang sel endotel pada pembuluh darah untuk membentuk vaskularisasi baru menuju sel kanker. Adanya vaskularisasi pada sel kanker menyebabkan nutrisi, oksigenasi dan kebutuhan selular

pada sel kanker terpenuhi lebih cepat yang berdampak pada pembelahan sel kanker menjadi tak terkendali. Hambatan selektif pada COX-2 diharapkan dapat menghambat pembentukan vaskularisasi sehingga dapat menekan pertumbuhan sel kanker (Iniguez *et al.*, 2003).

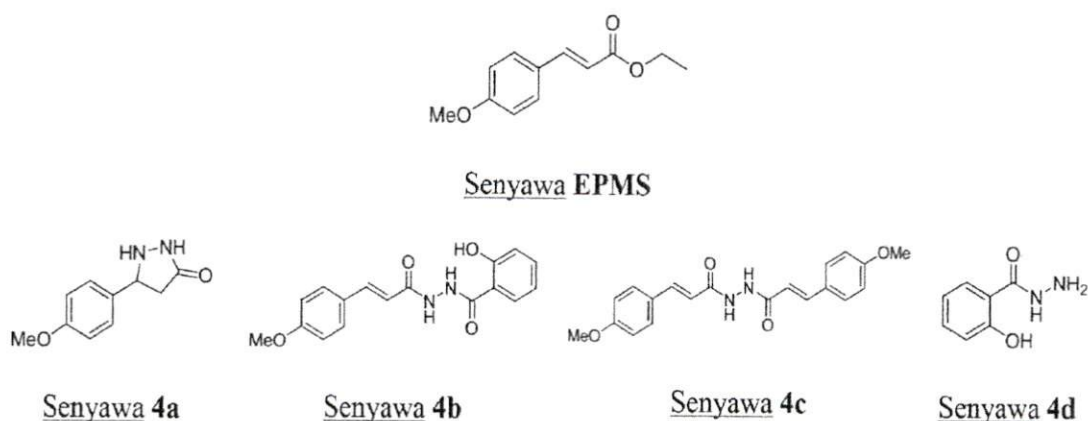


Gambar 1. Peran COX-2 pada proses angiogenesis (Iniguez *et al.*, 2003)

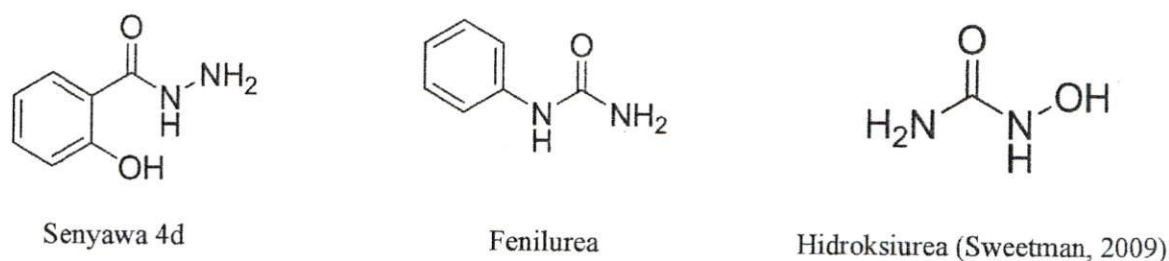
Penelitian terbaru dilakukan dengan cara mensintesis derivat senyawa EPMS untuk meningkatkan aktivitasnya sebagai antikanker. Beberapa pengujian terhadap derivat EPMS memberikan hasil yang positif terhadap penghambatan pertumbuhan sel kanker pada jalur angiogenesis secara *in silico* dan *in vitro* dan *in vivo* studi yang berpotensi untuk diteliti lebih lanjut (Ekowati *et al.*, 2010; 2012; 2015).

Pada penelitian sebelumnya, telah dilakukan modifikasi struktur EPMS menjadi senyawa turunan *p*-Metoksisinnamoil hidrazida (Gambar 2) dan uji *in silico* dan *in vitro* aktivitas antikanker (Sulistyowaty *et al.*, 2016). Hasil uji *in silico* senyawa 4c dengan reseptor COX-2 memberikan hasil nilai *rerank score* yang lebih rendah dibandingkan dengan celecoxib. Senyawa 4c berpotensi menghambat aktivitas enzim COX-2 sehingga menurunkan pertumbuhan sel kanker dengan mekanisme hambatan angiogenesis (Clemente *et al.*, 2013; Basu *et al.*, 2006) tetapi hasil uji *in vitro* senyawa 4c menggunakan metode MTT assay pada sel T47D tidak menunjukkan penghambatan proses angiogenesis (Sulistyowaty *et al.*, 2016). Beberapa penelitian melaporkan bahwa uji *in vitro* untuk aktivitas antiangiogenesis yang melibatkan hambatan enzim COX-2 berkorelasi linier dengan metode *rat aortic ring assay* (Umar *et al.*, 2014), *Chick Chorioallantoic Membrane (CAM) Assay* (Ekowati *et al.*, 2015; Hamid *et al.*, 2013)

dan *Matrigel Assay* (Donovan *et al.*, 2001). Hasil uji *in vitro* senyawa turunan *p*-Metoksisinnamoil hidrazida menggunakan metode *MTT assay* pada sel T47D menunjukkan aktivitas menghambat pertumbuhan sel T47D walaupun tidak sebaik doksorubisin (Sulistyowaty *et al.*, 2016). Senyawa 4d memiliki nilai IC_{50} yang lebih kecil dibandingkan senyawa lain yang menunjukkan adanya mekanisme target reseptor lain yang bukan melalui jalur inhibisi enzim COX-2 dalam menghambat pertumbuhan sel kanker. Senyawa 4d adalah derivat hidrazida yang berpotensi menghambat pertumbuhan sel kanker dengan mekanisme hambatan enzim *Thymidylate synthase*. Beberapa turunan senyawa aril hidrazin dan hidrazida dilaporkan memiliki aktivitas yang besar dalam menghambat pertumbuhan *breast cancer* MCF-7 yang berkorelasi linier terhadap uji *in silico* pada inhibisi enzim *Thymidylate synthase* (Gohil *et al.*, 2009; Sweetman, 2009).



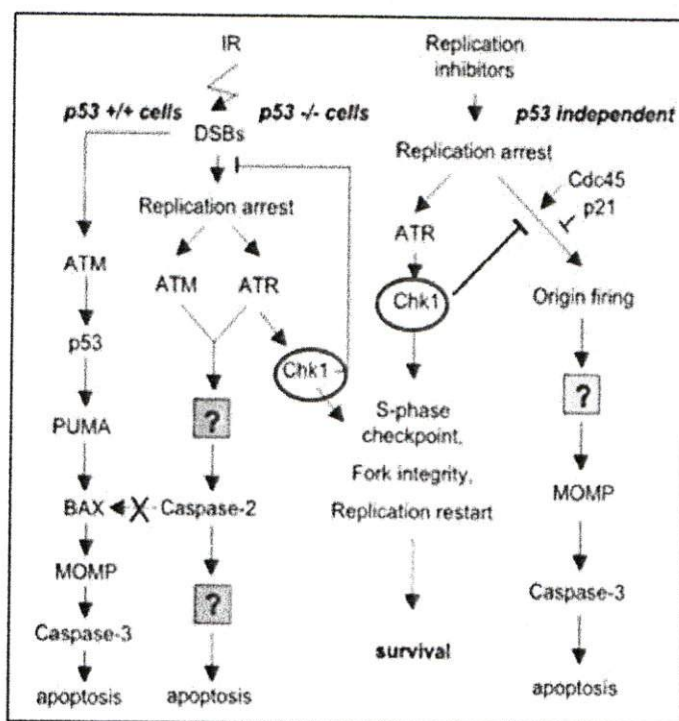
Gambar 2. Senyawa EPMS dan hasil modifikasi struktur EPMS menjadi senyawa turunan *p*-Metoksisinnamoil hidrazida (Sulistyowaty *et al.*, 2016)



Gambar 3. Kemiripan struktur dalam menghambat enzim check point kinase 1

Checkpoint kinase 1 merupakan reseptor yang menjadi fokus para peneliti untuk pengembang obat antikanker selain pendekatan melalui penghambatan enzim COX-2. Checkpoint kinase 1 memiliki peran penting dalam respon selular (Gambar 4) terhadap gangguan replikasi DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) pada sel kanker. Kerusakan DNA menyebabkan kematian sel secara terprogram (apoptosis). Adanya peningkatan ekspresi Checkpoint kinase

1 (Chk 1) menyebabkan hambatan proses apoptosis sehingga sel dengan DNA yang abnormal akan tetap hidup dan bereplikasi serta membentuk jaringan yang tumbuh dengan cepat menjadi sel kanker. Hambatan terhadap Checkpoint kinase diharapkan dapat menekan pertumbuhan sel kanker dengan cara meningkatkan apoptosis pada sel yang mengalami kerusakan DNA (Meuth, 2010; Ruswanto, 2013; Putra *et al.*, 2016).

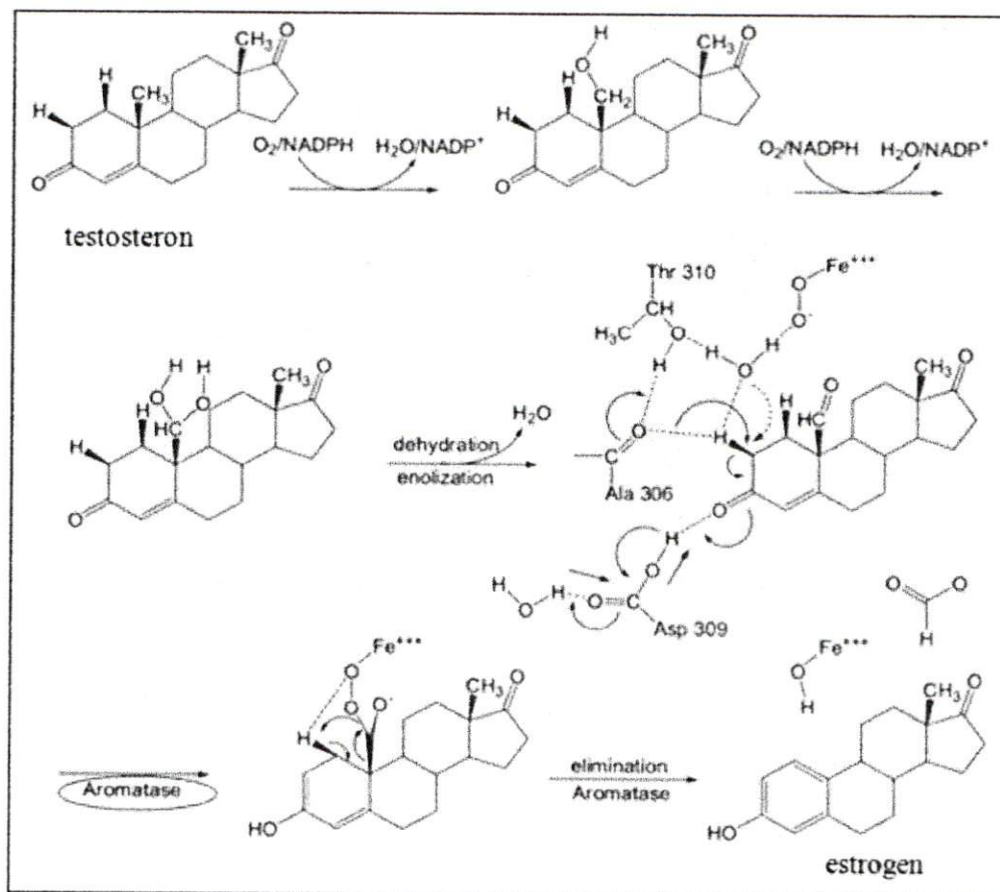


Gambar 4. Peran Chk1 terhadap proses apoptosis pada sel yang mengalami kerusakan DNA (Meuth, 2010)

Reseptor target selain Checkpoint kinase 1, inhibisi terhadap enzim aromatase juga banyak diteliti. Enzim aromatase berperan dalam mengubah hormon testosteron menjadi hormon estrogen (Gambar 5). Terekspresinya aromatase yang berlebih di dalam tubuh menyebabkan meningkatnya hormon estrogen (Katzung, 2009). Meningkatnya hormon estrogen yang berlebih dapat memacu pertumbuhan dari sel payudara menjadi aktif dan tak terkendali sehingga menyebabkan terbentuknya sel kanker payudara. Inhibisi enzim aromatase menyebabkan terjadinya

penurunan kadar hormon estrogen sehingga dapat menghambat aktivitas pertumbuhan dan perkembangan sel kanker payudara (Suvannang *et al.*, 2011; Dai *et al.*, 2010; Winer *et al.*, 2005; Wakeling *et al.*, 2000).

Penelitian ini difokuskan pada uji *in silico* senyawa turunan *p*-Metoksisinnamoil hidrazida sebagai inhibitor checkpoint kinase 1 dan inhibitor enzim aromatase untuk memprediksikan mekanisme dalam menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel kanker.



Gambar 5. Peran aromatase dalam mengubah hormon testosteron menjadi hormon estrogen (Suvannang *et al.*, 2011)

METODE

Alat yang digunakan yaitu laptop AMD A6 Vision dengan spesifikasi CPU @ 1.4 GHz, 4 GB of RAM, dan software Chembiodraw version 11, Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5.

Bahan yang digunakan Enzim Checkpoint kinase 1 dan aromatase diunduh dari protein data bank (<http://www.rcsb.org/pdb>) dengan PDB ID : 2YWP (Fischer & Hubbard, 2011) dan 3S7S (Ghosh *et al.*, 2012). Struktur senyawa *p*-Metoksisinnamoil hidrazida diperoleh dari hasil sintesis yang telah dianalisis dengan H-NMR, C-NMR dan MS dari penelitian sebelumnya (Sulistyowaty *et al.*, 2016).

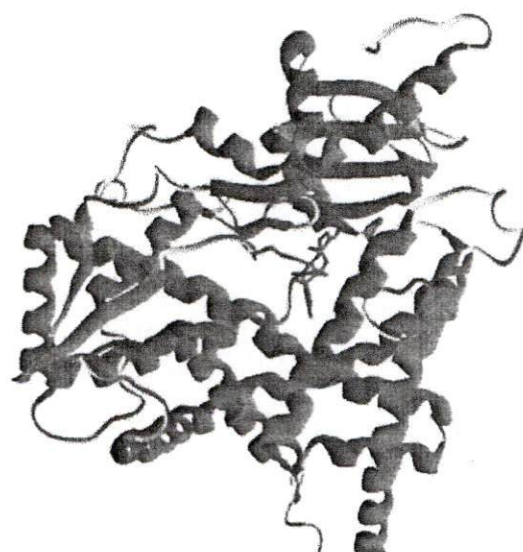
Preparasi ligand molekul turunan *p*-Metoksisinnamoil hidrazida dilakukan dengan cara menggambar 2 Dimensi ligan pada software Chembiodraw version 11. Ligan 2 Dimensi dilakukan *convert* menjadi struktur ligan 3 Dimensi pada software Chembio3D version 11. Pada struktur ligan 3 Dimensi dilakukan perhitungan energi minimal yang paling stabil dengan kalkulasi MMFF94 dan ligan disimpan dengan tipe file MDL Molfile (.mol) (Sawy *et al.*, 2015).

Preparasi reseptor

Ligan pembanding dari reseptor Checkpoint kinase 1 yaitu A42 dan ligan pembanding pada reseptor aromatase yaitu EXM (exemestane) dari hasil kristalografi sinar-x. Unduhan PDB.file disimpan dalam bentuk



Enzim Checkpoint kinase 1 (2YWP)



Enzim Aromatase (3S7S)

Gambar 6. Ribbon struktur dengan masing masing ligannya

file .mol untuk dilakukan penambatan ulang untuk memvalidasi *software* Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5. agar dapat digunakan untuk penambatan pada senyawa yang diteliti yaitu senyawa turunan *p*-Metoksisinamoil hidrazida.

Senyawa turunan *p*-Metoksisinamoil hidrazida ditambatkan pada sisi aktif kedua reseptor. Reseptor Checkpoint kinase 1 memiliki sisi aktif yang ditempati oleh *native* ligan A42 dengan volume sebesar 157.58 \AA^3 dan enzim aromatase memiliki sisi aktif yang ditempati oleh *native* ligan EXM dengan volume 96.26 \AA^3 .

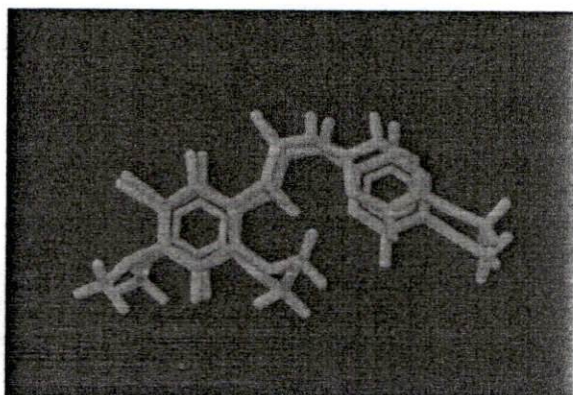
Penambatan senyawa uji terhadap reseptor dan visualisasi uji *in silico*

Penambatan dilakukan dengan *native* ligan dan senyawa turunan *p*-Metoksisinamoil hidrazida dengan menggunakan *software* Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5. Hasil uji *in silico* yang diperoleh adalah *rerank*

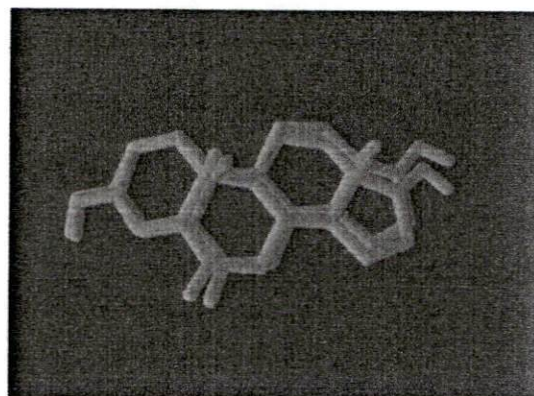
score yang diinterpretasikan sebagai prediksi interaksi ikatan antara obat dan reseptor. *Rerank score* yang semakin kecil menunjukkan besarnya tingkat keserasian antara ligan dan reseptor untuk berinteraksi. Hasil uji *in silico* juga dapat divisualisasi dan diinterpretasikan untuk memberikan gambaran interaksi ikatan ligan dengan reseptor yang meliputi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik dan interaksi elektronik.

Validasi reseptor dan uji *in silico*

Validasi reseptor dilakukan dengan cara penambatan kembali *native* ligan A42 dengan reseptor Checkpoint kinase 1 dan *native* ligan EXM dengan reseptor aromatase. Penambatan kembali bertujuan untuk memvalidasi *PBDfile* yang diunduh dan *software* yang digunakan sebagai metode penambatan untuk *screening virtual* dari senyawa yang akan diteliti yaitu senyawa turunan *p*-Metoksisinamoil hidrazida. Parameter penerimaan penambatan kembali adalah nilai *Root Mean Square*



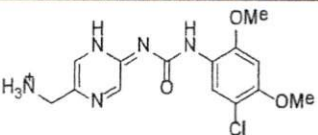
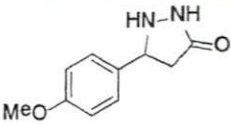
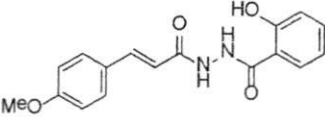
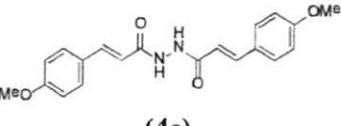
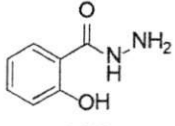
ligan A42



Ligan EXM

Gambar 7. Perbandingan konformasi struktur kristalografi x-ray ligand (biru) dan hasil simulasi penambatan dengan *software* Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5 (ungu)

Tabel 1. Hasil penambatan senyawa turunan *p*-Metoksisinnamoil hidrazida dengan reseptor Checkpoint kinase 1

Senyawa	Rerank Score (kcal/mol)	Docked Pose	Ikatan hidrogen	Asam amino	Interaksi elektronik	Asam amino	Interaksi sterik	Asam amino
 Ligan (A42)	-88,28	√	2	Glu 85, Cys 87	3	Lys 38 Glu 55 Asp148	2	Lys 38 Tyr 86
 (4a)	-68,47	x	1	Asp 148	0	-	2	Ala 36 Glu 85
 (4b)	-99,98	√	2	Cys 87	0	-	4	Ala 36 Leu 84 Glu 85 Cys 87 Asp148
 (4c)	-99,80	√	2	Cys 87 Asp 148	0	-	4	Leu 84 Glu 85 Ser 88 Asp148
 (4d)	-50,31	x	2	Glu 55, Cys 87	0	-	1	Tyr 86

Ket : √ = menempati posisi sama seperti *native* ligan saat ditambatkan.

Deviation (RMSD) < 2,0 Å. Nilai RMSD menunjukkan kesesuaian koordinat ligan dari hasil kristalografi dibandingkan dengan koordinat ligan yang ditambatkan ulang dengan software Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5 (Dai *et al.*, 2010; Suvannang *et al.*, 2011; Ruswanto *et al.*, 2013; Putra *et al.*, 2016).

Nilai RMSD dari proses penambatan ulang pada ligan A42 dengan reseptor Checkpoint kinase 1 sebesar 0.96 Å. Nilai RMSD dari proses penambatan ulang ligan EXM dengan reseptor aromatase sebesar 0.50 Å. nilai RMSD dari hasil penambatan ulang keduanya membuktikan bahwa PDB file yang telah diunduh dan *software* Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5 dapat digunakan sebagai metode penambatan untuk *screening virtual* dari senyawa turunan *p*-Metoksisinnamoil hidrazida.

HASIL DAN PEMBAHASAN

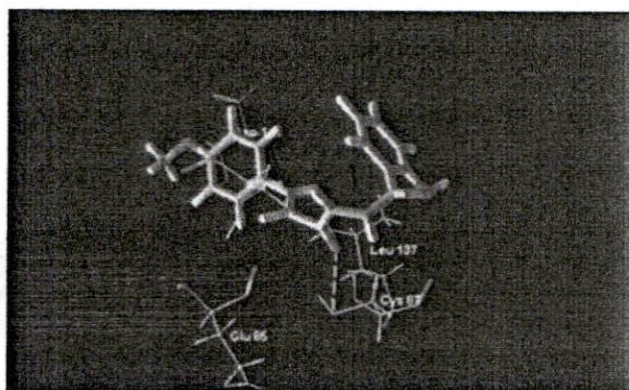
Penambatan terhadap reseptor Checkpoint kinase 1

Penambatan senyawa turunan *p*-Metoksisinamoil hidrazida pada reseptor Checkpoint kinase 1 dengan menggunakan *software* Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5 diperoleh data yang disajikan pada Tabel 1.

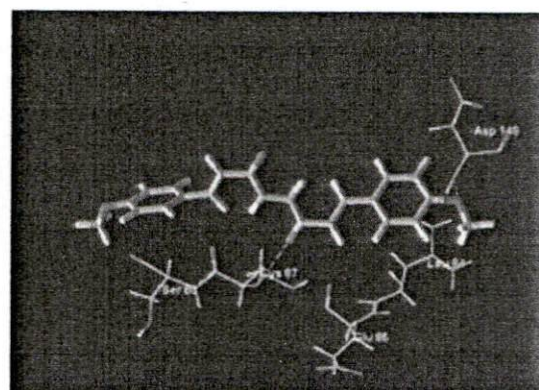
Energi ikatan senyawa 4b dan 4c dengan reseptor Checkpoint kinase 1 lebih rendah dibandingkan dengan *native* ligan A42. Senyawa 4b memiliki nilai *rerank score* -99,98 kkal/mol yang hampir senilai dengan senyawa 4c dengan *rerank score* sebesar -99,80 kkal/mol. Senyawa 4b dan 4c memiliki aktivitas inhibisi yang lebih besar terhadap enzim checkpoint kinase 1 dibandingkan *native* ligannya yang memiliki *rerank score* sebesar -88,28 kkal/mol berdasarkan prediksi hasil uji secara *in silico*. Visualisasi interaksi senyawa 4b dan 4c dengan reseptor checkpoint kinase 1 dapat dilihat pada Gambar 8.

Senyawa 4b berinteraksi dengan reseptor checkpoint kinase 1 melalui beberapa ikatan yaitu ikatan hidrogen dengan residu asam amino Cys87 dan interaksi hidrofobik (sterik) dengan residu asam amino Ala36, Leu84, Glu55, Cys87 dan Asp148. Senyawa 4c berinteraksi dengan reseptor checkpoint kinase 1 melalui ikatan hidrogen dengan residu asam amino Cys87, Asp148 dan interaksi hidrofobik (sterik) dengan residu asam amino Leu84, Glu85, Ser88 dan Asp148.

Penggantian Atom N dengan karbonil tak jenuh pada senyawa 4b dan 4c tidak menghilangkan interaksi pada residu Glu 85; Cys87 yang diprediksikan merupakan interaksi yang penting pada reseptor checkpoint kinase 1. Pada ligan A42 adanya gugus karbonil dan -NH terjadinya ikatan hidrogen pada asam amino Glu85 dengan jarak sejauh 2,66 Å dan residu asam amino Cys87 dengan jarak 3,34 Å. Pada senyawa 4b adanya gugus karbonil menyebabkan terjadinya ikatan hidrogen pada residu asam



Senyawa 4b



Senyawa 4c

Gambar 8. Interaksi penambatan senyawa 4b dan 4c dengan reseptor checkpoint kinase dengan program Molegro Virtual Docker (MVD)

amino Cys87 dengan jarak 2,90 Å dan gugus -NH yang digantikan dengan ikatan rangkap karbonil tak jenuh (-C=C-) masih berinteraksi dengan asam amino Glu85 melalui interaksi sterik. Pada senyawa 4c adanya gugus karbonil menyebabkan terjadinya ikatan hidrogen pada residu asam amino Cys87 dengan jarak 2,82 Å gugus -NH yang digantikan dengan ikatan rangkap karbonil tak jenuh (-C=C-) masih berinteraksi dengan asam amino Glu85 melalui interaksi sterik.

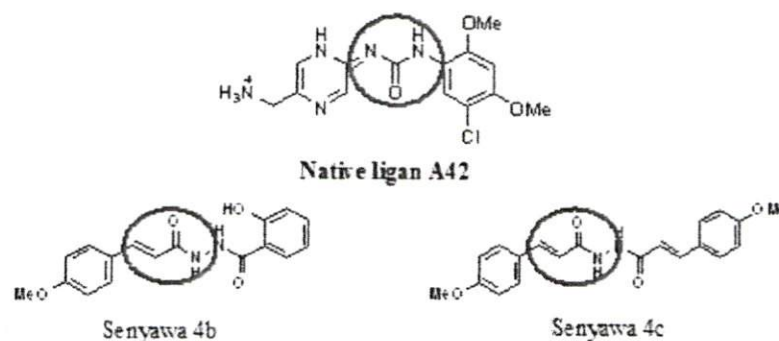
Hasil uji *insilico* terhadap reseptor Checkpoint kinase 1, senyawa 4b dan 4c memiliki energi ikatan yang lebih kecil sehingga semakin stabil ikatan antara obat-reseptor dibandingkan dengan *native* ligannya. Senyawa 4b dan 4c sangat berpotensi memiliki aktivitas inhibisi terhadap enzim Checkpoint kinase 1 yang dapat menghambat pertumbuhan dan pembelahan dari sel kanker. Senyawa 4b dan 4c memiliki kesamaan struktur kimia dengan *native* ligannya yang merupakan derivat dari urea. Kepolaran dari atom N dari gugus urea pada *native ligand* A42 digantikan dengan ikatan rangkap karbonil tak jenuh pada

senyawa 4b dan 4c sehingga hasil uji *in silico* memberikan hasil *rerank score* yang lebih rendah (Gambar 9).

Uji *in vitro* perlu dilakukan untuk membuktikan senyawa 4b dan 4c berpotensi dalam menghambat pertumbuhan dan perkembangan sel kanker. Beberapa penelitian menggunakan uji *in vitro* terhadap sel hela dengan metode MTT assay dengan kontrol positif hidroksi urea untuk merepresentasikan dari hasil uji *in silico* yang berpotensi menghambat aktivitas enzim checkpoint kinase 1 yang memberikan korelasi yang linier antara hasil uji *in silico* dan *in vitro* (Pangaribowo, 2014).

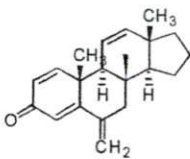
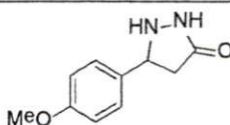
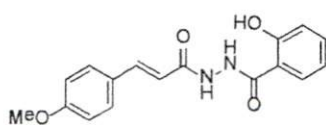
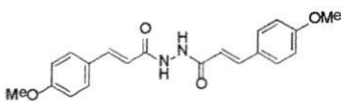
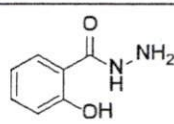
Penambatan terhadap reseptor Aromatase

Penambatan senyawa turunan *p*-Metoksisinnamoil hidrazida pada reseptor Aromatase dengan menggunakan *software* Molegro Virtual Docker (MVD) Ver.5.5 diperoleh data yang disajikan pada Tabel 2. Senyawa turunan *p*-Metoksisinnamoil hidrazida secara *in silico study* diprediksikan tidak memiliki aktivitas terhadap inhibisi

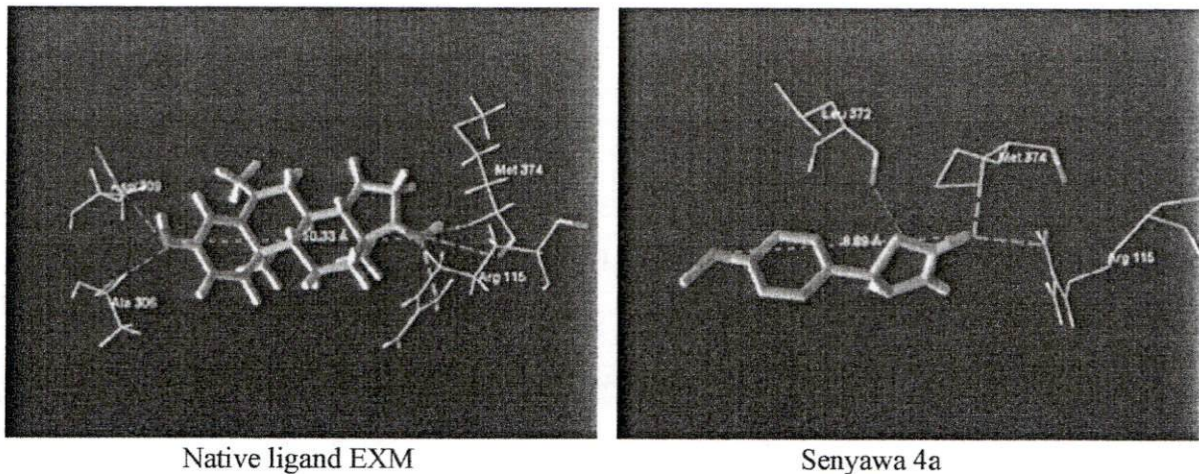


Gambar 9. Persamaan Struktur farmakofor *native ligand* A42 dengan senyawa 4b dan 4c

Tabel 2. Hasil Penambatan senyawa turunan *p*-Metoksisinnamoil hidrazida dengan reseptor aromatase

Senyawa	Rerank Score	Docked Pose	Ikatan hidrogen	Residu Asam amino	Interaksi sterik	Residu Asam amino
 Ligand (EXM)	-109,59	√	3	Arg 115 Asp 309 Met 374	1	Ala 306
 4a	-69,89	√	3	Arg 115 Met 374 Leu 372	-	-
 4b	49,91	x	3	Asp 309 Met 374 HEM_600	6	Ile 133 Ala 306 Asp 309 Thr 310 Leu 372 Met 374
 4c	32,13	x	3	Arg 115 Gln 218 Met 374	11	Arg 115 Arg 192 Gln 218 Phe 221 Asp 309 Thr 310 Val 373 Met 374 Leu 477 Ser 478 His 480
 4d	-64,01	x	3	Arg 115 Met 374 Leu 372	2	Val 370 Met 374

Ket : √ = menempati posisi sama seperti *native* ligan saat ditambatkan



Native ligand EXM

Senyawa 4a

Gambar 10. Interaksi penambatan native ligand EXM dan senyawa 4a dengan reseptor Aromatase dengan program Molegro Virtual Docker (MVD)

enzim aromatase karena *rerank score native* ligan EXM sebesar -109,59 Kkal/mol jauh lebih rendah dari senyawa yang diteliti. Senyawa 4a memiliki *rerank score* yang paling rendah sebesar -69,89 Kkal/mol dibandingkan dengan keseluruhan senyawa yang diteliti. Senyawa 4a berinteraksi dengan aromatase melalui beberapa ikatan yaitu ikatan hidrogen dengan residu asam amino Arg115, Met374, Leu372. *Native* ligan EXM berinteraksi dengan enzim aromatase melalui ikatan hidrogen pada residu asam amino Arg115, Asp309 dan Met374.

Senyawa yang dapat menghambat enzim aromatase adalah senyawa yang memiliki gugus hidroksi dengan jarak 10-11 Å (Dai *et al.*, 2010). Senyawa EXM adalah senyawa inti steroid (siklopentano perhidrofenatren) yang memiliki gugus hidroksi pada C-3 da C-17. Atom O pada gugus hidroksi C-3 berinteraksi dengan ikatan hidrogen dengan residu asam amino Ala306 dan Asp309 dari enzim aromatase (Gambar 10). Atom O pada

gugus hidroksi C-17 berinteraksi dengan ikatan hidrogen pada residu asam amino Arg115 dan Met374 dari enzim aromatase. Senyawa 4a hanya memiliki gugus hidroksi dan metoksi yang antar atom O terpisah sejauh 8.89 Å sehingga hanya mampu mengadakan ikatan hidrogen dengan pada residu asam amino Arg115 dan Met374 dari enzim aromatase sehingga energi ikatan senyawa 4a lebih besar dibandingkan senyawa EXM namun paling rendah dibandingkan dengan senyawa 4b, 4c dan 4d.

KESIMPULAN

Senyawa 4b dan 4c diprediksikan memiliki aktivitas menghambat enzim Checkpoint kinase 1 lebih baik dibandingkan dengan *native* ligan A42 secara uji *in silico* sehingga berpotensi untuk diteliti lebih lanjut mengenai aktivitas antikankernya.

DAFTAR ACUAN

- Aroonkerk, N. & N. Kamkaen. (2009). Anti-inflammatory Activity of *Quercus Infectoria*, *Glycyrrhiza Uralensis*, *Kaempferia Galanga* and *Coptis Chinensis*, The main Components of Thai Herbal Remedies for Aphthous Ulcer. *J. Health Res*, 23 (1), 17-22
- Basu, Gargi D., Winnie S., Dietrich A., Lee T., Christopher R., Barbara A., Pinku M. (2006). A novel role for cyclooxygenase-2 in regulating vascular channel formation by human breast cancer cells. *Breast Cancer Research*, 8, 1-11
- ChemBioDraw Ultra 13.0. (2012). CambridgeSoft. PerkinElmer, Inc
- ChemBio3D Ultra 13.0. (2012). CambridgeSoft. PerkinElmer, Inc
- Clemente, Monica., Ana R., David S., Lucia D., Asuncion M., Francesco S., Dolores P., Juan C., Susana D., Laura P. (2013). Different role of COX-2 and angiogenesis in canine inflammatory and non-inflammatory mammary cancer. *The Veterinary Journal*, 197, 427-432
- Dai, Yujie., Qiang W., Xiuli Z., Shiru J., Heng Z., Dacheng F., & Peng Yu. (2010). Molecular docking and QSAR study on steroidal compounds as aromatase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. xxx, 1-9
- Donovan, D., J. Brown., T. Bishop., E. Levis. (2001). Comparison of three in vitro human 'angiogenesis' assay with capillaries formed in vivo. *Angiogenesis*, 4, 131-121
- Ekowati, Juni., Bimo A., Shigeru S., Kimio H., Sukardiman, Siswandono, Tutuk B. (2012). Structure modification of ethyl p-methoxycinnamate and their bioassay as chemopreventive agent against mice's fibrosarcoma. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4, 528-532
- Ekowati, Juni., Marcellino R., Shigeru S., Tutuk B., Sukardiman, Adam H., Edy M. (2010). Structure Modification of Ethyl p-methoxycinnamate Isolated from *Kaempferia galanga* Linn. and Citotoxicity Assay of The Products on WiDr Cells. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention.*, 1, 12-18
- Ekowati, J., Hardjono, S., Hamid, I.S. (2015). Ethyl p-methoxycinnamate from *Kaempferia galangal* inhibits angiogenesis through tyrosine kinase. *UNIVERSA MEDICINA*, 34, 43-51
- Fischer, M. & Hubbard, E.R. (2011). Crystal structure of sialic binding protein. *ScienceDirect*, 18 (10), 471-478
- Ghosh, Debashis., Lo, J., Morton, D., Valette, D., Xi, J., Griswold, J., Hubbell, S., Egbuta, C., Jiang, W., Davies, H. M. L. (2012). Novel aromatase inhibitors by structure-guided design. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55, 8464-8476
- Gobil, M. Vikransinh., Satyam K., Ajit K., Divita G., C Gopimohan, Kamlesh K. Synthesis. (2010). Biological evaluation and molecular docking of ary hydrazines and hydrazides for anticancer activity. *Indian Journal of Experimental Biology*, 48, 265-268

- Hamid, Iwan Sahrial., Dady S., Hermin R. (2013). Hambatan Ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor oleh Ekstrak Daun Sambung Nyawa pada Endotel Membran Korioalantois. *Jurnal Veteriner*, 14, 85-90
- Iniguez, M. A., Rodriguez. A., Volpert, O. V., Fresno, M., Redondo, J. M. (2003). Cyclooxygenase-2 : therapeutic target in angiogenesis. *Trends Mol Med*, 9, 73-78
- Katzung, B.G., Masters, S.B., Trevor, A.J. (2009). Basic & Clinical Pharmacology, 11th Edition. New York: McGraw-Hill Companies. 671-700
- Meuth, M. (2010). Chk1 suppressed cell death. *Cell Division* 5:21
- Molegro Virtual Docker (MVD) 5.(2011). Molegro ApS
- Pangaribowo, Dian Agung. (2014). Molecular docking, sintesis dan uji aktivitas sitotoksik senyawa 1-benzoil-1,3-dimetilurea. *Cakra Kimia (Indonesian E-Journal of Applied Chemistry)*, 2 : 1-6
- Putra, G. S., Yuniarta, T. A., Syahrani, A., Rudyanto, M. (2016). Synthesis, molecular docking study and brine shrimp lethality test of benzoxazine and aminomethyl derivatives from eugenol. *International Journal of Pharma Research & Review*, 5 (4), 1-11
- Ruswanto, Taufik H. (2013). Desain dan pemodelan molekul turunan 1,3-dibenzoil tiourea sebagai inhibitor chk1 secara in silico. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, 9, 14-21
- Sawy, Eslam., Heba M., Khalied M., Eman S., Amira M., Adel H. (2015). Synthesis, anticancer activity and molecular docking study of novel 1, 3-diheterocycles indole derivatives. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7, 379-385
- Song D.Q., Du N.N., Wang Y.M., He W.Y., Jiang E.Z., Cheng S.X. (2009). Synthesis and activity evaluation of phenylurea derivatives as potent antitumor agents. *Bioorg Med Chem*, 17, 3873-3878
- Sulistyowaty, M. I., Nugroho, A. E., Putra, G. S., Ekowati, J., Budiati, T. (2016). Syntheses, molecular docking study and anticancer activity examination of p-methoxycinnamoyl hydrazides. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(6), 623-627
- Suvannang, Naravut., Chanin N., Chartchalerm I., Virapong P. (2011). Molecular Docking of Aromatase Inhibitors. *Molecules*, 16, 3597-3617
- Sweetman, Sean. (2009). *Martindale the complete drug reference* (36th ed.). London : Phamaceutical Press. 670-700
- Umar, Muhammad Ihtisham., Mohd Z., Amirin S., Amin M., Fouad S., Loiy E., Rabia A., Mohamed B. (2014). Ethyl-p-methoxycinnamate isolated from kaempferia galanga inhibits inflammation by suppressing interleukin-1, tumor necrosis factor- α , and angiogenesis by blocking endothelial functions. *CLINICS*, 69, 134-144
- Xiao, L., Liu, C., Li, Y. (2009). Ultrasound Promoted of Bis(substituted pyrazol-4-ylcarbonyl)-Substituted Thioureas. *Molecules*, 14, 1423-1428

- Wakeling, A.E. (2000). Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antioestrogens. *Endocrine-Related Cancer*, 7, 17-28
- Winer, Eric P., Clifford H., Harold J., Antonio C., Kathleen I., James N., *et al.* (2005). American Society of Clinical Oncology Technology Assessment on the Use of Aromatase Inhibitors As Adjuvant Therapy for Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: Status Report 2004. *Journal of clinical oncology*, 23, 619-629