

## MOLEKULAR DOCKING DENGAN METODE MOLEGRO VIRTUAL DOCKER TURUNAN KALKON SEBAGAI ANTIMIKROBA

Ayik Rosita Puspaningtyas

Dosen Jurusan Kimia, Fakultas Farmasi, Universitas Jember, Jember

### ABSTRACT

We have done docking molecule on chalcones derivatives that bind to antibacterial gram-positive (*Bacillus subtilis*) and negative (*Escherichia coli*) compared with chalcones derivatives and chloramphenicol antibiotic. Chalcone derivatives compounds have been synthesized by varying the methoxy groups in chalcone structure. The results showed that chalcone derivatives have antibacterial activity in inhibition of *Bacillus subtilis* and *Escherichia coli* that were better than lead compound (chalcone) and chloramphenicol. The results can be viewed from Molegro and Rerank score that has lower energy. The results differ from in vitro study in 1-(4-Bromo-phenyl)-3-(4-phenyl-methoxy)-2-propen-1-on and 1-(4-Bromo-phenyl)-3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-2-propen-1-on compounds as antibacterial activity in gram-negative bacteria (*E. coli*) and gram-positive bacteria (*Bacillus subtilis*) were smaller activity than chloramphenicol. Because of derivatives chalcones was very large lipophylic value ( $\log P > 2$ ), these will decrease the activity. In addition, if these were viewed hydrogen bonds on Molegro Virtual Docker between chalcone derivatives and binding of bacterial amino acids, ie Lys 411, Ser 299, Ser 52, and Thr 412 in *Bacillus subtilis* and Tyr 136 and Tyr 52 in *Escherichia coli* provide less harmonious interaction within complex binding than that of chloramphenicol.

**Key words:** *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, chalcone derivatives, docking

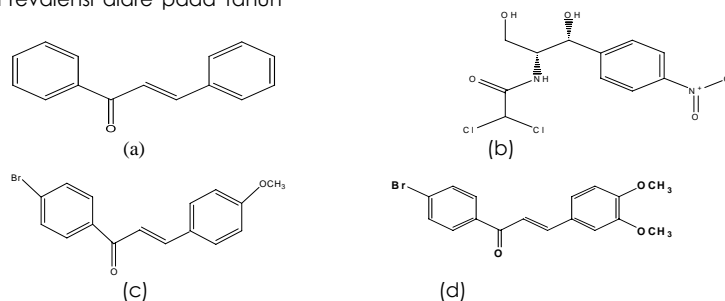
Korespondensi (Correspondence): Tel/Fax : 08123473390/0331-324736

Kalkon adalah salah satu isolat bahan alam dari tanaman *Angelica keiskei koidz* yang termasuk dalam genus *Angelica* dan famili *Umbelliferae*. Kalkon dikenal sebagai perantara untuk sintesis berbagai macam senyawa heterosiklik. Berdasarkan penelitian, kalkon telah dilaporkan memiliki berbagai macam aktivitas biologis antara lain sebagai antikanker, antimikroba, antimalaria, antiinflamasi, analgesik, antiplatelet, antiulceratif, antivirus, antileismania, antioksidan, antituberkulosis (antiTBC), antihiperlipidemik, imunomodulator, penghambatan pelepasan mediator kimia, penghambat leukotrien B<sub>4</sub>, penghambatan tirosinase, dan penghambatan aktivitas *aldose reduktase*.<sup>1</sup>

Berdasarkan laporan beberapa penelitian penyakit yang disebabkan oleh bakteri masih memiliki prevalensi tinggi bagi sebagian besar masyarakat di Indonesia, baik di kawasan perkotaan maupun pedesaan. Penyakit diare yang disebabkan bakteri masih termasuk dalam 10 penyakit terbesar di Indonesia tahun 1999 sebesar 5 orang per 1000 penduduk. Prevalensi diare pada tahun

1997 adalah lebih rendah bila dibandingkan dengan hasil survey pada tahun 1991 sebesar 11 % dan tahun 1994 sebesar 12%. Pada tahun 1997 prevalensi diare lebih tinggi di daerah pedesaan daripada di perkotaan, tetapi dari penelitian perbandingan prevalensi penyakit ini di wilayah Jawa-Bali dengan di luar Jawa-Bali tidak tampak perbedaan yang berarti.<sup>2,3</sup>

Pada kenyataannya obat-obat antibakteri sekarang sudah banyak yang menimbulkan resistensi pada sebagian orang, bahkan ada sebagian kasus timbul reaksi hipersensitivitas dan efek samping obat lainnya. Semakin banyak suatu antibiotik digunakan semakin banyak timbul resistensi kuman, dan meningkatnya efek samping.<sup>4</sup> Di Indonesia penyakit yang disebabkan oleh bakteri cenderung diatasi dengan penggunaan antibiotik, salah satunya kloramfenikol. Antibiotik ini digunakan sebagai kontrol positif pada penelitian ini. Dasar dari penggunaan kloramfenikol sebagai kontrol positif disini adalah merupakan antibiotik spektrum luas, dan merupakan antibiotik yang banyak digunakan di pasaran.



Gambar 1. Struktur kimia (a) kalkon; (b) kloramfenikol; (c) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on; (d) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on (2).

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. Saat ini, pendekatan *docking* molekul telah banyak digunakan dalam rancangan obat modern untuk membantu memahami interaksi obat-reseptor. Telah banyak ditunjukkan dalam literatur bahwa teknik komputasi dapat mendukung dan membantu desain turunan senyawa untuk mendapatkan inhibitor yang lebih ampuh melalui mekanisme interaksi obat-reseptor. Namun, sejauh ini, belum ada laporan tentang penerapan metodologi *docking* molekul untuk memahami pengikatan turunan kalkon yang telah disintesis.<sup>5,6</sup> Senyawa yang dievaluasi dalam penelitian ini adalah turunan dari kalkon terhadap bakteri gram positif *Bacillus subtilis* dan bakteri gram negatif *Escherichia coli*.

Molekular *docking* adalah alat utama dalam biologi molekular struktural dengan bantuan komputer untuk desain suatu obat. Tujuan dari *docking* protein dan ligan yaitu untuk memprediksi model yang mengikat ligan pada daerah yang dominan yang dikenal dengan protein pada struktur tiga-dimensi. Dalam penelitian ini digunakan *docking* secara cepat dan fleksibel untuk mempelajari dan memprediksi orientasi dan afinitas ikatan dari turunan kalkon dengan menggunakan *Molegro Virtual Docker*. Penelitian ini dilakukan untuk memahami bentuk-bentuk interaksi dari 2 senyawa turunan kalkon terhadap *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* dibandingkan dengan senyawa induk kalkon dan antibiotik yang ada di pasaran yaitu kloramfenikol.

## METODE PENELITIAN

### Perangkat keras dan perangkat lunak

*Molegro Virtual Docker* 2008 dan Sybil2 adalah digunakan untuk pemodelan molekular pada workstation dengan prosesor dual core.

### Struktur Molekul dan Optimasi

Struktur dari semua senyawa turunan kalkon digambar dengan menggunakan ChemBio Draw Ultra 11.0 2008. Struktur isomer geometri senyawa turunan kalkon selanjutnya dioptimalkan dengan menggunakan ChemBio 3D Ultra 11.0 2008. Struktur protein pada *Bacillus subtilis* (PDB kode 2J9P) dan

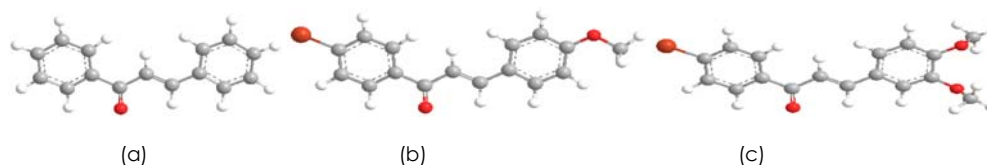
*Escherichia coli* (PDB kode 3BEC) diperoleh dari Bank Data Protein.

### Molekular *docking*

*Docking* molekul turunan kalkon ke tempat sisi aktif *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* dilakukan dengan menggunakan *docking* modern *Molegro Virtual Docker* dengan mesin tersedia dengan Sybil2.. Algoritma ini memanfaatkan sebuah rongga deteksi algoritma (*cavity*) untuk mendeteksi tempat ikatan protein sebagai potensi daerah pada sisi aktif untuk berikatan dengan obat (ligan). Penyaringan bentuk ligan yang paling stabil dikombinasikan dengan MM2 dengan pencarian konformasi untuk menghasilkan ligan pose yang konsisten dengan bentuk sisi aktif dari protein (*Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli*). *Calon pose* yang diminimalkan energinya dalam sisi aktif menggunakan metode berbasis grid untuk mengevaluasi interaksi energi protein-ligan yang disimpan dalam Mol2. *Docking* dilakukan dengan pengaturan standar non Ligand pada *Molegro Virtual Docker* dengan 5 *cavity* namun yang digunakan *cavity* 1 (volume 169,984) untuk protein *Bacillus subtilis* dan *cavity* 2 untuk *Escherichia coli* (volume 56,832) dengan grid resolusi 0.30 dengan parameter iterasi maksimal 1500 dan ukuran populasi maksimal 50 serta dengan *pose generation* dengan energi 100.00. Selain itu evolusi simpleks yang digunakan pada *max step* 300 dan *distance faktor* 1.00.

### Fungsi Penilaian (Skor)

Bentuk konformasi yang telah *didocking* lebih lanjut dicetak menggunakan penilaian yang berbeda fungsi yang tersedia dalam [Sybil2]. Algoritma *Molegro Virtual Docker* menggunakan fungsi penilaian internal dimana DockScore digunakan untuk memilih dan kembali membedakan posisi untuk setiap senyawa. *DockScore* adalah bidang gaya sederhana berdasarkan penilaian fungsi yang memperkirakan energi dari interaksi energi summing ligan/protein dan energi internal dari ligan. Medan gaya pada *Molegro Virtual Docker* digunakan untuk menyelesaikan parameter elektrostatik untuk *DockScore*. Posisi putatif 3D menghasilkan skor yang disimpan dalam file Sybil2. Setiap *docking* yang diminimalkan, murni menggunakan *DockScore*, mekanika molekul dari fungsi penilaian yang digunakan dalam penelitian ini dan pose ini kemudian disajikan untuk masing-masing fungsi penilaian lainnya seperti *Rerank Score*, RMSD dan H Bond. Gambar 1 menunjukkan bentuk 3D yang disimpan dalam Sybil2.



Gambar 2. Bentuk 3D kalkon dan turunannya yang disimpan dalam Sybil2. (a) kalkon; (b) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on; (c) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on

### Protein

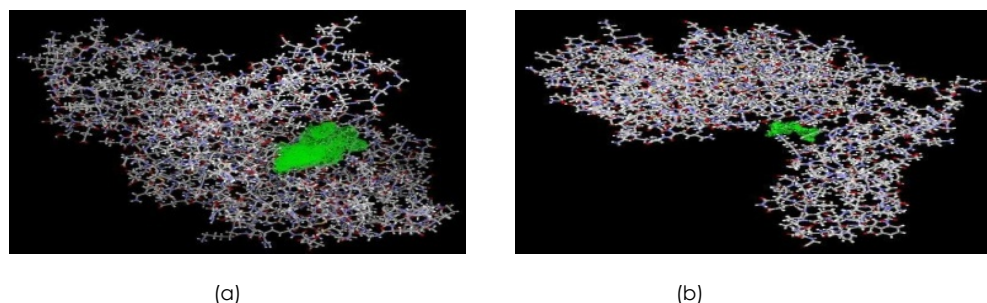
Struktur *Bacillus subtilis* (PDB kode 2J9P) dan *Escherichia coli* (PDB kode 3BEC) kompleks yang beresolusi-finggi (2,50 Å) sinar X dengan kalkon adalah diimpor ke Sybil2 dan ligan diekstraksi untuk meninggalkan suatu rongga. Simulasi ikatan dilakukan dengan substrat *peptidoglycan mimetic peptide* dan tanpa molekul,air untuk menjelaskan peran hambatan terhadap bakteri untuk pengikatan turunan kalkon.

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Sampai saat ini struktur beberapa kristal *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* dengan klasifikasi reseptor hidrolase dalam kompleks dengan inhibitor substrat *peptidoglycan mimetic peptide* yang memberikan informasi tentang tempat lokasi dan komposisi ruang ikatan inhibitor dan kesempatan untuk menggunakan enzim/protein dalam konformasi fungsional. Dalam penelitian ini kami menggunakan struktur sinar X *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* dalam kompleks terner dengan substrat *peptidoglycan mimetic peptide* (PDB kode 2J9P dan 3BEC) untuk uji *docking*.

### Validasi metode *docking*.

Untuk memastikan bahwa orientasi ligan dan posisi yang diperoleh dari studi *docking* dan untuk melihat perilaku dalam model pengikatan inhibitor dengan ligan dengan menggunakan program *Molegro Virtual Docker* maka parameternya harus terlebih dahulu divalidasi pada struktur Kristal yang digunakan ((PDB kode 2J9P dan 3BEC). Ligan DAL 501 untuk *Bacillus subtilis* dan Gol 367 (A) untuk *Escherichia coli* dalam konformasi yang ditemukan dalam struktur kristal kompleks dengan ligan, diekstraksi dan dimasukkan ke tempat sisi aktif yang sesuai dalam pengikatan untuk menentukan kemampuan ligan dalam mereproduksi orientasi dan posisi inhibitor yang diamati pada struktur kristal di dalam *cavity*. Hasil kontrol *docking* menunjukkan bahwa dengan program *Molegro Virtual Docker* orientasi optimal inhibitor dapat ditentukan yang terikat kompleks dengan *active* DAL 501 yang terdiri 6 atom yang ditunjukkan pada Gambar 2 yaitu pada *cavity* 1 (volume 169,984) pada protein A (2J9P) untuk struktur kristal *Bacillus subtilis* sedangkan untuk *Escherichia coli* orientasi optimal inhibitor dapat ditentukan ikatan kompleks dengan ligan Gol 367 (A) yaitu pada *cavity* 2 (volume 56,832) pada protein 3BEC.

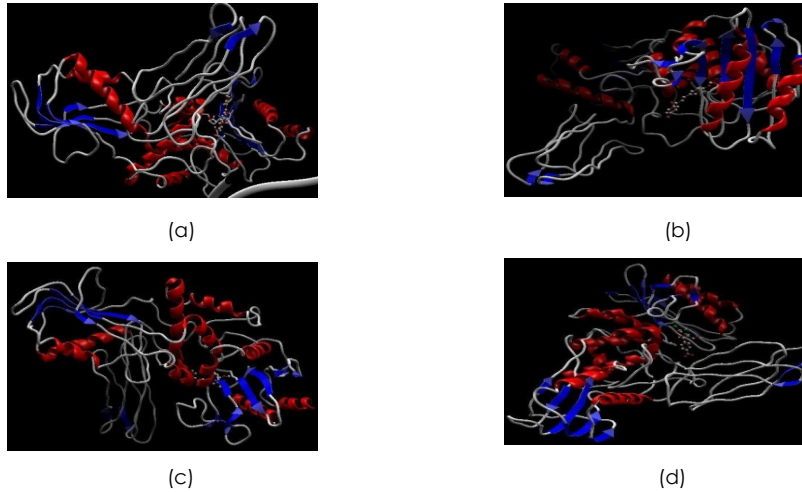


Gambar 3. Struktur kristal *Bacillus subtilis* (a) dan *Escherichia coli* (b) yang berikatan dengan kompleks ligan pada *cavity* 1 dan 2

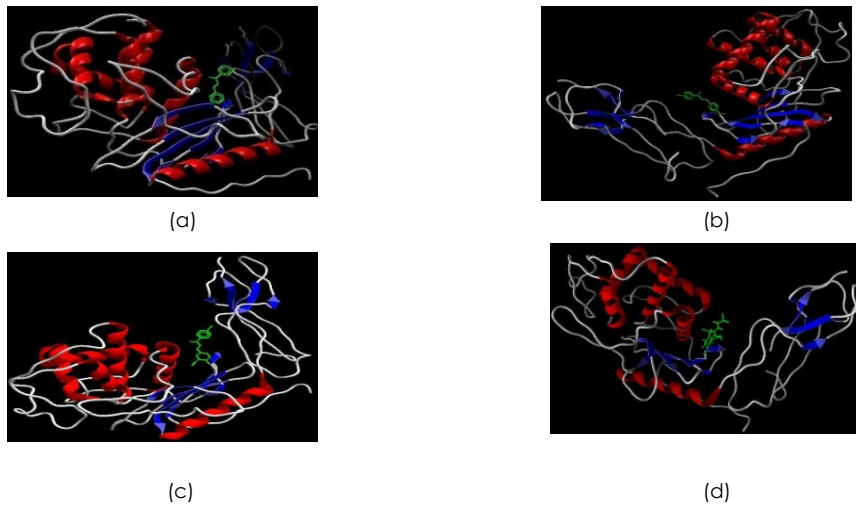
**Interaksi model antara turunan kalkon dan *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli*.**

Untuk mempelajari model pengikatan turunan kalkon di sisi aktif pada *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* maka simulasi *docking* fleksibel antarmolekul dilakukan melalui program *Molegro Virtual Docker* dan Dockscore dihitung dari konformasi stabil dari inhibitor *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* kompleks. Semua senyawa pada dataset itu dimasukkan ke dalam sisi aktif pada *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli*, menggunakan

protokol yang sama. *Bacillus subtilis* terdiri dari 2 protein dan yang digunakan pada protein A. Sedangkan *Escherichia coli* adalah sebuah monomer terdiri dari sebuah lipatan  $\alpha/\beta$ . Lembaran besar  $\beta$  dari tumpukan monomer satu sama lain untuk membentuk antarmuka dimer. Dimer ini berisi dua sisi aktif dimana satu di masing-masing monomer. Hal ini terlihat pada Gambar 4 dan 5 antara *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* dengan turunan kalkon.



Gambar 4. Bentuk pita asam-asam amino dari *Bacillus subtilis* yang berikatan dengan turunan kalkon (a) kalkon; (b) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on; (c) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on; (d) kloramfenikol

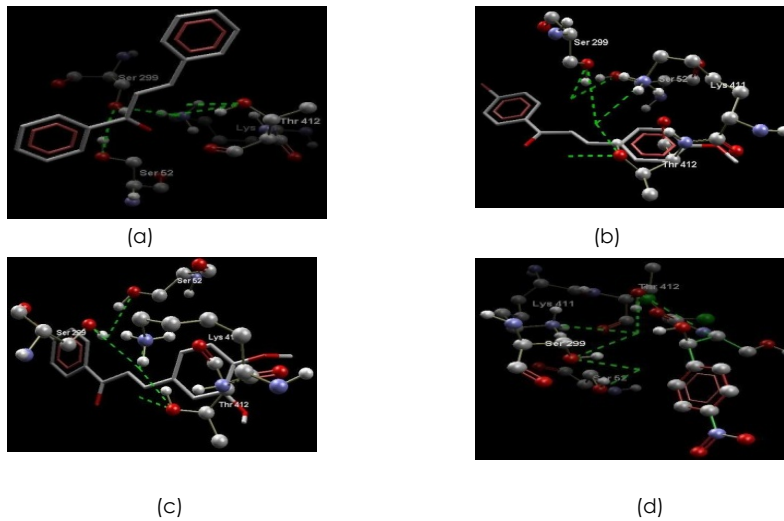


Gambar 5. Bentuk pita asam-asam amino dari *Escherichia coli* yang berikatan dengan turunan kalkon (a) kalkon; (b) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on; (c) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on; (d) kloramfenikol

Sisi aktif bakteri *Bacillus subtilis* terdiri dari residu asam amino seperti dengan Lys 411, Ser 299, Ser 52, dan Thr 412. Sisi aktif bakteri *Escherichia coli* terdiri dari residu asam amino Tyr 136 dan Tyr 52. Hal ini terlihat pada Gambar 6 dan Tabel 1 yaitu terbentuknya ikatan hidrogen antara *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* dengan turunan kalkon. Namun pada interaksi antara turunan kalkon dengan bakteri *Escherichia coli* ikatan hidrogennya sangat kecil dimungkinkan terdapat ikatan kimia lainnya selain ikatan hidrogen misalnya ikatan ion dan ikatan *van der waals* karena banyak mengandung air

pada reseptornya sebanyak 260. Akan tetapi hal ini perlu dibuktikan dengan program komputasi lainnya.

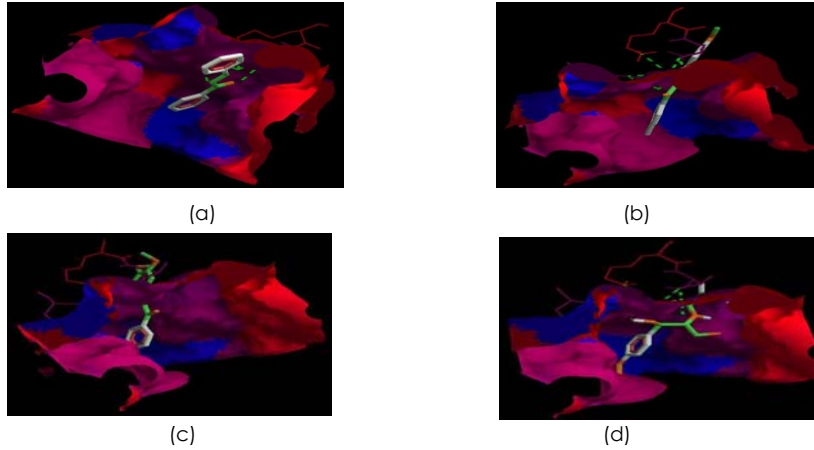
Karena sebagian besar residu asam amino pada sisi aktif hidrofobik sehingga mereka terlibat dalam interaksi ikatan hidrofobik kuat dengan turunan kalkon. Hal ini terlihat pada Gambar 7 yaitu terbentuknya ikatan hidrofob antara *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* dengan turunan kalkon. Dari Gambar 7 dapat dilihat keselarasan interaksi pada ikatan hidrofobik dan elektrostatis pada ikatan hidrofobik dan elektrostatis pada kloramfenikol lebih baik daripada turunan kalkon.



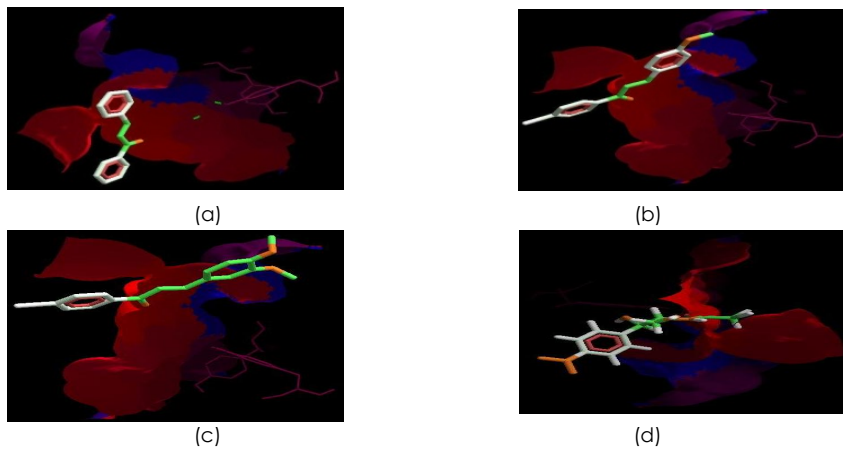
Gambar 6. Interaksi ikatan hidrogen dari *Bacillus subtilis* yang berikatan dengan turunan kalkon (a) kalkon; (b) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on; (c) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on; (d) kloramfenikol

Tabel 1. Interaksi ikatan hidrogen antara Ligan (obat) dan Reseptor *Bacillus subtilis*

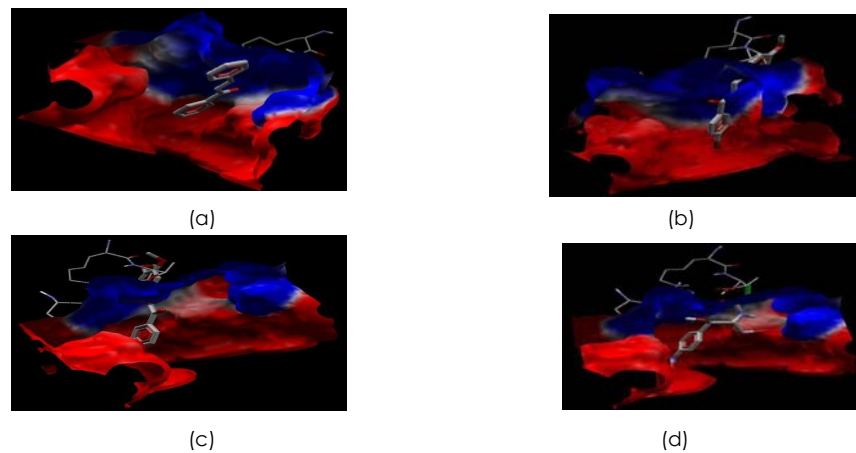
Nama Senyawa /Ligan	Lys 411	Ser 299	Ser 52	Thr 412	Water
Kalkon	+	+	+	+	-
1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on	+	+	+	+	-
1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on	+	+	+	+	-
Kloramfenikol	+	+	+	+	-



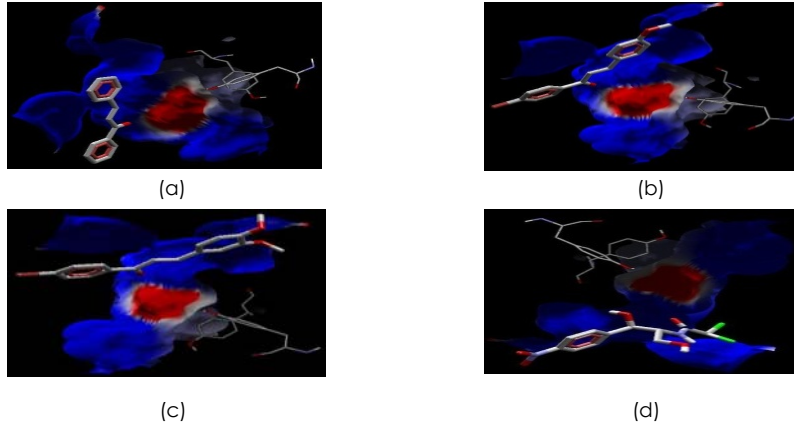
Gambar 7. Interaksi ikatan hidrofob antara *Bacillus subtilis* yang berikatan dengan turunan kalkon (a) kalkon; (b) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on; (c) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on; (d) kloramfenikol



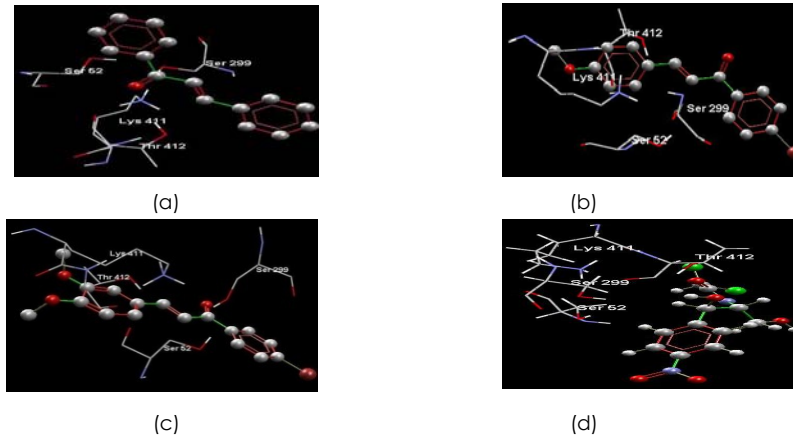
Gambar 8. Interaksi ikatan hidrofob antara *Escherichia coli* yang berikatan dengan turunan kalkon (a) kalkon; (b) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on; (c) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on; (d) kloramfenikol



Gambar 9. Interaksi ikatan elektrostatis antara *Bacillus subtilis* yang berikatan dengan turunan kalkon (a) kalkon, (b) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on, (c) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on, (d) kloramfenikol



Gambar 10. Interaksi ikatan elektrostatik antara *Escherichia coli* yang berikatan dengan turunan kalcin (a) kalcin; (b) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on; (c) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on; (d) kloramfenikol



Gambar 11. Interaksi ikatan pada posisi yang tepat (*pose organized*) antara *Bacillus subtilis* yang berikatan dengan turunan kalcin (a) kalcin; (b) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on; (c) 1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on; (d) kloramfenikol

Semua inhibitor (turunan kalcin) menempati sisi aktif pengikatan pada setiap posisi dan terlihat pada gaya elektrostatiknya yang dilihat dari Gambar 9 dan 10.

Sebagian besar semua turunan kalcin dan protein adalah nonpolar sehingga memanfaatkan sisi hidrofobik rantai pada sisi aktif untuk ikatan. Sebagian besar turunan kalcin mengikat dalam cara yang mirip dengan kalcin sendiri sebagai senyawa induk dalam menempati *cavity 1* (*Bacillus subtilis*) dan *cavity 2* (*Escherichia coli*) pada bagian cincin aromatisnya dan ekor kalcin pada substitusi turunan halogen (bromida) dan

alkoksida diperpanjang ke arah pintu masuk rongga untuk membentuk ikatan hidrofobik. Cincin aromatis bersifat aktif sehingga turunan dari kalcin dapat mengikat ke sisi aktif *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli*. Dari studi *docking* turunan kalcin menempati inti yang sama pada sisi aktif *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli*. Kehilangan atau penurunan interaksi dapat mengakibatkan penurunan afinitas ikatan pada sisi aktif protein. Korelasi antara skor *docking* dan aktivitas hambatan ditunjukkan dengan nilai Dock Score, Rank Score serta parameter fisikokimia turunan kalcin terlihat pada Tabel 2, 3 dan 4.

**Tabel 2.** Parameter *docking* Ligan pada sisi aktif bakteri *Bacillus subtilis*

Nama Senyawa /Ligan	MolDock Score	Rerank Score	RMSD	HBond
Kalkon	-115,082	-83,4852	9,59939	0
1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on	-120,844	-89,6325	11,4726	-2,53631
1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on	-117,818	-85,4772	9,25695	-1,57658
Kloramfenikol	-104,543	-78,4747	8,49409	-9,12258

**Tabel 3.** Parameter *docking* Ligan pada sisi aktif bakteri *Escherichia coli*

Nama Senyawa /Ligan	MolDock Score	Rerank Score	RMSD	HBond
Kalkon	-111	-82,6548	10,4872	-6,66087
1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on	-124,304	-94,6185	8,21705	-11,3192
1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on	-134,209	-96,2354	8,16846	-11,9835
Kloramfenikol	-117,479	-87,2083	10,0178	-16,3505

**Tabel 4.** Parameter fisikokimia Ligan (turunan kalkon)

Nama Senyawa /Ligan	R	LogP	ClogP	MR	CMR
Kalkon	H	3,59	3,624	67,42	6,9055
1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on	OCH <sub>3</sub> ,Br	4,29	4,4816	82,36	8,2994
1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on	OCH <sub>3</sub> ,OCH <sub>3</sub> ,Br	4,16	4,2206	89,61	8,9163
Kloramfenikol		-0,23	1,283	322,01	7,3125

LogP, ClogP, MR, and CMR value calculated by ChemBioDraw Ultra Program

**Tabel 5.** Hasil Uji Aktivitas Senyawa turunan kalkon terhadap Bakteri *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* dengan menggunakan Rata-rata±SD Konsentrasi hambat Minimal (KHM) pada 200 ppm

Nama Senyawa /Ligan	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>
1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on	4,833±0,940	2,875±0,540
1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on	2,667±0,314	4,416 ±0,763
Kloramfenikol	12,666±0,403	11,733 ±0,401

Dilihat dari nilai Dock Score, Rerank Score, dan parameter fisikokimia menunjukkan bahwa turunan kalkon memberikan energi yang lebih rendah sehingga stabil dalam pengikatan dan juga keselarasan. Namun nilai log P turunan kalkon yang lebih besar 2 mempengaruhi lipofilitasnya sehingga dapat menurunkan aktivitasnya dibandingkan kloramfenikol dan senyawa induk kalkon yang terlihat pada Tabel 4.<sup>7,8</sup> Aplikasi penting dari program *docking Molegro Virtual Docker* dalam rancangan obat berdasarkan strukturnya adalah untuk memprediksi aktivitas hambatan sementara pada *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* sebagai antibakteri dalam menentukan konformasi pengikatan

inhibitor dengan sasaran dengan memanfaatkan skor ikatan dimana dari penelitian ini menunjukkan bahwa turunan kalkon yang disubstitusi halida dan alkoksida memberikan hasil ikatan yang lebih baik dibandingkan kalkon sendiri maupun kloramfenikol yang terlihat dari nilai Moldock score dan Rerank score. Namun dilihat secara 3D ikatan turunan kalkon dan reseptornya memberikan interaksi yang lebih rendah dibandingkan antibiotika kloramfenikol baik ikatan hidrogen, hidrofobik dan elektrostatiknya. Hal ini juga terlihat pada nilai konsentrasi hambat minimal (KHM) pada uji *in vitro Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* dengan metode sumuran (1) dimana turunan kalkon memberikan nilai aktivitas yang lebih



rendah dibandingkan dengan kloramfenikol yang dapat dilihat pada Tabel 5. Perbedaan hasil dari *Molegro Virtual Docker* dengan uji *in vitro* bakteri dikarenakan lipofilitas turunan kalkon sangat besar (log P lebih besar 2) sehingga akan menurunkan aktivitas.<sup>7,8</sup>

Dari hasil percobaan ini maka dapat disimpulkan bahwa aktivitas senyawa uji lebih rendah dibandingkan kloramfenikol karena kloramfenikol memiliki gugus nitro dan hidroksil yang berperan dalam aktivitas antibakteri namun tidak dimiliki oleh senyawa uji. Penggantian dengan gugus lain, perluasan ataupun pemanjangan akan menurunkan aktivitas antibakteri.<sup>7,8</sup> Selain itu, mekanisme penghambatan dari kloramfenikol telah jelas yakni akan mengganggu fungsi ribosom bakteri, menyebabkan inhibisi sintesis protein secara reversible.<sup>9</sup> Senyawa hasil sintesis yaitu turunan kalkon memiliki sifat lipofilitas tinggi sehingga nilai koefisien partisinya tinggi namun nilai log P yang lebih besar 2 dapat menurunkan aktivitas.<sup>7,8</sup> Dari hasil percobaan *docking* turunan kalkon sebagai antibakteri dengan *Molegro Virtual Docker* maka dapat disimpulkan bahwa substitusi gugus bromo dan gugus metoksi pada senyawa kalkon dapat memberikan aktivitas antibakteri walaupun lebih kecil dibanding kloramfenikol yang didukung dengan gambar 3D, nilai Dock Score, Rerank Score, dan parameter fisikokimianya.

#### KESIMPULAN

Turunan kalkon memiliki aktivitas antibakteri melalui hambatan *Bacillus subtilis* dan *Escherichia coli* yang lebih baik daripada kalkon dan kloramfenikol dilihat dari Moldock score dan Rerank score karena memiliki energi yang lebih rendah. Hasil penelitian berbeda dengan uji *in vitro* pada senyawa 1-(4-Bromo-fenil)-3-(4-metoksi-fenil)-2-propen-1-on dan 1-(4-Bromo-fenil)-3-(3,4-dimetoksi-fenil)-2-propen-1-on dimana aktivitas antibakteri pada bakteri negatif (*Escherichia coli*) dan bakteri gram positif (*Bacillus subtilis*) lebih kecil dibandingkan dengan kloramfenikol. Hal ini dikarenakan lipofilitas turunan kalkon sangat besar (log P lebih besar 2) sehingga akan menurunkan aktivitas. Selain itu dapat dilihat melalui program *Molegro Virtual Docker* pada ikatan hidrogen antara turunan kalkon dengan asam-asam amino bakteri *Bacillus subtilis* antara lain Lys 411, Ser 299, Ser 52, dan Thr 412 dan asam amino Tyr 136 dan Tyr 52 pada *Escherichia coli* memberikan interaksi kurang serasi dalam kompleks ikatannya dibandingkan kloramfenikol.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Prasad, Y. R., Rao, A. L., dan Rambabu, R. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Chalcone Derivatives. *E-Journal of Chemistry* 2008; 5 (3): 461-466

2. Hart, T & Shears, P. *Atlas Berwarna Mikrobiologi Kedokteran*. Jakarta: Penerbit Hipokrates, 1996: 71-226
3. Wattimena, J. R., Sugiarso, N. C., Widiyanto, M. B., Sukandar, E. Y., Soemardji, A. A., dan Setiadi, A. R. *Farmakodinamik dan Terapi Antibiotik*. Yogyakarta : Gadjah Mada University Press, 1991: 3-50
4. Mansjoer, A., Triyanti, K., Savtri, R., Wardhani, W. I., dan Setowulan, W. *Kapita Selekta Kedokteran Jilid 1 Edisi ketiga*. Jakarta: Penerbit Media Aesculapulus Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 2001: 2-714
5. Fessenden, R. J., dan Fessenden, J. S. "*Fundamentals of Organic Chemistry*". Alih bahasa Maun, Sukmariah dkk. *Dasar-dasar Kimia Organik*. Jakarta : Binarupa Aksara, 1997: 2-79
6. Fieser dan Fieser. *Reagent for Organic Synthesis*. Volume 3. New York : John Wiley and Sons Inc, 1967: 224-225,291,459-549
7. Fessenden, R. J., dan Fessenden, J. S. "*Organic Chemistry*". Third Edition. Alih bahasa Pudjaatmaka, A. H. *Kimia Organik*. Jilid 2 Edisi ke-3. Jakarta : Penerbit Erlangga, 1986: 179-183
8. Berghe, D. A. V., dan Vlietinck, A. J. Screening Methods for Antibacterial and Antiviral Agent from Higher Plants, *Method in Plant Biochemistry*. Volume 6. London : Hartcut Brace Javononich, 1991: 38-40
9. Siswandono dan Soekardjo, B. *Kimia Medisinal*. Jilid 1 Edisi ke-2. Surabaya : Airlangga University Press, 2000: 121-132,183