



Studi Senyawa Turunan Asam Kafeat sebagai Antikanker: Pendekatan DFT dan *Molecular Docking*

Design of Caffeate Acid Derivatives for Anticancer based on DFT Molecular Docking

Efriyana Oksal¹, Mokhamat Ariefin¹, Marvin H. Pasaribu^{1*}

¹Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Palangka Raya

Kata kunci

derivat asam kafeat, B3LYP, parameter kimia kuantum, optimasi geometri, molecular docking, antikanker.

Abstrak

Penelitian ini menginformasikan studi deskriptif turunan asam kafeat seperti etil kafeat, fluoro metil kafeat, kloro metil kafeat, bromo metil kafeat, senyawa iodo metil kafeat, dengan menggunakan teori fungsionalitas densitas pada metode B3LYP dengan basis set def2-TZVP. Substitusi variasi atom halida pada senyawa turunan menunjukkan peningkatan reaktivitas kimia yang tinggi daripada gugus metil untuk senyawa utama dengan meningkatkan kemampuan donor elektron senyawa dalam reaksi kimia. Struktur molekul dari beberapa senyawa turunan dioptimalkan dengan nilai analisis geometris yang menggambarkan struktur molekul yang stabil dengan selisih energi HOMO-LUMO yang lebih rendah. Parameter kimia kuantum seperti kekerasan (η), kelembutan (σ), keelektronegatifan (χ), dan elektrofilitas (ω) dihasilkan sebagai deskriptor untuk perilaku kimiawi molekul. Frekuensi vibrasi FT-IR yang telah dihitung dan di karakterisasi memiliki kesesuaian yang baik struktur molekul. Hasil molecular docking menunjukkan bahwa kelima ligan mampu untuk berinteraksi dengan residu asam amino yang mirip dengan asam amino ligan native. Nilai binding energi untuk kelima ligan natif adalah -6.5, -6.8, -6.6, -6.5, dan -6.4 kcal mol⁻¹. Sehingga, dengan nilai binding dan interaksi yang mirip dengan ligan native, diharapkan kelima ligan tersebut memiliki potensi sebagai antikanker.

Keywords

Caffeic acid derivatives, B3LYP, quantum chemical parameters, geometry optimization, molecular docking, anticancer.

Abstract

This research informs a descriptive study of caffeic acid derivatives such as ethyl caffeate, fluoro methyl caffeate, chloro methyl caffeate, bromo methyl caffeate, iodo methyl caffeate compounds, using density functional theory in B3LYP method with def2-TZVP basis set. The substitution of various halide atoms in the derivative compounds showed a high increase in chemical reactivity than the methyl group for the main compound by increasing the electron donor ability of the compound in chemical reactions. The molecular structures of some derivative compounds were optimized with geometrical analysis values depicting stable molecular structures with lower HOMO-LUMO energy difference. Quantum chemical parameters such as hardness (η), softness (σ), electronegativity (χ), and electrophilicity (ω) were generated as descriptors for the chemical behavior of the molecules. The FT-IR vibrational frequencies that have been calculated and characterized are in good agreement with the molecular structure. The molecular docking results show that the five ligands are able to interact with amino acid residues similar to the amino acids of the native ligand. The binding energy values for the five native ligands are -6.5, -6.8, -6.6, -6.5, and -6.4 kcal mol⁻¹. Furthermore, binding and interaction values similar to the native ligand, it is expected that the five ligands have potential as anticancer.

© 2023 Jurnal Jejaring Matematika dan Sains. This work is licensed under a [CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Corresponding Author:

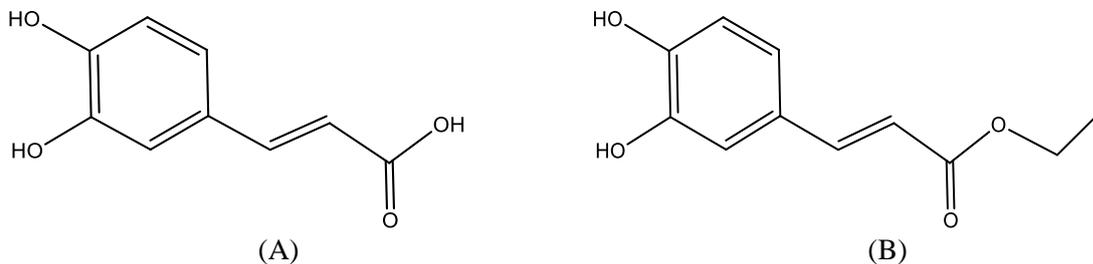
marvin.pasaribu@mipa.upr.ac.id

PENDAHULUAN

Kanker merupakan salah satu penyakit kompleks yang sangat mematikan di seluruh dunia dan menjadi penyebab kematian utama [1]. Di Indonesia, prevalensi penderita kanker meningkat dari 1,4 per 1000 penduduk di tahun 2013 menjadi 1,79 per 1000 penduduk pada tahun 2018. Setiap tahun kasus kanker meningkat, WHO (2022) mencatat hampir 10 juta kasus kematian disebabkan oleh kanker ditahun 2020 [2].

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi terus mencari cara efektif dalam penyembuhan kanker. Penanganan kanker lokal yang tidak menyebar biasanya dilakukan dengan radioterapi dan pembedahan, sedangkan untuk jenis kanker yang lebih ganas dilakukan penanganan dengan kemoterapi. Akan tetapi, kemoterapi memiliki efek samping bagi pasien seperti rambut rontok, mual dan muntah, diare, dan lainnya, karena penyembuhan melalui kemoterapi dapat membunuh sel normal [3]. Menerapkan pola hidup sehat dan mengkonsumsi obat-obat yang berasal dari bahan alam terbukti secara empiris dalam penyembuhan berbagai penyakit termasuk kanker [4]. Para peneliti mulai tertarik meneliti bahan alam yang dapat mengatasi kanker, karena bahan alam tidak memiliki efek samping bagi pasien, apabila di konsumsi secara berkelanjutan. Peluang tersebut menjadikan penelitian bahan obat dari bahan alam semakin diminati. Namun obat dari bahan alam perlu di karakterisasi lebih lanjut dan di optimasi agar diperoleh senyawa aktif yang berperan optimal dan sesuai pada target.

Buah *Pandanus tectorius* terbukti kaya akan senyawa bioaktif yang dapat digunakan sebagai anti inflamasi [5], anti bakteri, anti viral [6], anti oksidan dan anti kanker [7] [8]. Salah satu senyawa yang berhasil di isolasi dari buah *Pandanus tectorius* adalah etil kafeat. Etil kafeat adalah senyawa fenolik yang tergolong dalam kelompok senyawa polifenol. Etil kafeat memiliki struktur kimia yang terdiri dari asam kafeat yang teresterifikasi dengan etanol seperti yang ditunjukkan pada gambar 1. Senyawa ini berbentuk padat berwarna putih dengan titik lebur dan titik didih tertentu. Selain itu, etil kafeat larut dalam pelarut organik seperti etanol dan metanol. Senyawa ini ditemukan dalam berbagai sumber alami dan telah menunjukkan aktivitas biologis yang menjanjikan. Beberapa penelitian in vitro dan in vivo menunjukkan potensi etil kafeat sebagai senyawa antikanker dengan menghambat pertumbuhan sel kanker dan memicu apoptosis [9].



Gambar 1. Struktur molekul dari senyawa (A) asam kafeat dan (B) etil kafeat

Metode DFT adalah salah satu metode komputasi yang digunakan untuk menghitung sifat-sifat elektronik dan struktur molekul. Metode ini berdasarkan pada teori densitas elektron, di mana fungsi densitas elektron diketahui dapat menggambarkan seluruh informasi tentang sistem elektronik molekul. DFT telah terbukti menjadi metode yang efisien dan akurat untuk analisis molekuler, dan telah banyak digunakan dalam penelitian kimia komputasi. Beberapa penelitian dengan metode DFT antara lain studi potensi inhibitor korosi logam besi dari senyawa kumarin dan turunannya [10], studi pengaruh rantai ester yang berbeda pada turunan asam kafeat dalam aktivitasnya sebagai antioksidan [9].

Pada penelitian ini digunakan perhitungan komputasi dengan metode DFT untuk mendapatkan optimasi struktur serta beberapa hasil parameter kimia kuantum dari beberapa senyawa yang akan di analisa untuk mengetahui potensi senyawa tersebut dalam reaktivitasnya dengan senyawa lain. Selain itu dilakukan *studi in silico* yaitu metode *molecular docking*. *Molecular docking* secara komputasi dapat memprediksi interaksi suatu senyawa dengan target protein untuk mempermudah *Rational Drug Design (RRD)* [11]. Metode ini banyak digunakan karena biaya yang lebih murah dan dapat memprediksi interaksi antara senyawa dan target dengan akurasi yang bagus. Interaksi antara senyawa dengan target protein digambarkan besarnya dalam nilai afinitas ikatan. Nilai afinitas ikatan berbanding terbalik dengan biasanya ikatan antara senyawa dan protein, semakin negatif nilai afinitas ikatan maka semakin besar atau kuat ikatan yang terjadi [12].

Diharapkan dari penelitian ini didapatkan senyawa turunan yang berpotensi sebagai antikanker berdasarkan hasil *docking* terhadap senyawa etil kafeat dan kemudian hasil *docking* ini dapat disintesis dan dilakukan uji aktivitas antikanker.

METODE PENELITIAN

1. Perhitungan Molekular Mekanik

Density Functional Theory (DFT) dilakukan dengan menggunakan metode Becke's three-parameters Lee-Yang-Parr (B3LYP) dengan basis set def2-TZVP. Struktur molekul digambar menggunakan program ChemBioDraw Ultra 14. Lima (5) senyawa yang didesain di optimasi dengan metode B3LYP menggunakan software Avogadro dan Orca. Hasil optimasi struktur digunakan untuk menghitung energi orbital, kekerasan (η), kelembutan (σ), Elektronegativitas (χ), Indeks elektrofilitas (ω), dan spektrum IR.

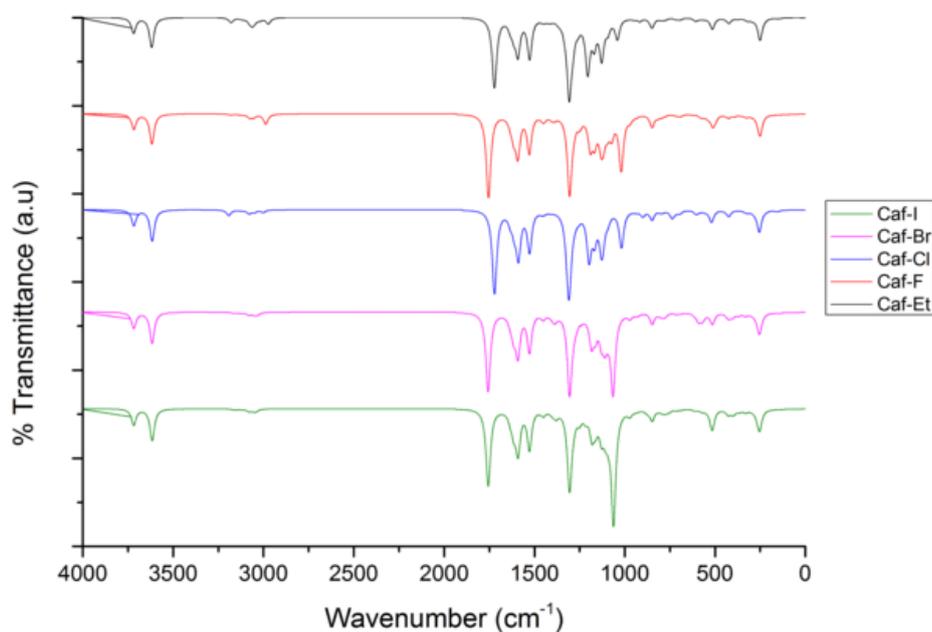
2. Molecular docking turunan asam kafeat

Semua molekular docking dilakukan melalui software komputasi menggunakan Autodock Vina (The Scripps Institute, USA). Metode *docking* yang dilakukan adalah *docking* spesifik semi-fleksibel. Ada metode semi-fleksibel, protein dianggap sebagai molekul yang rigid, sedangkan ligan adalah molekul yang fleksibel. Program Biovia Discovery Studio digunakan untuk menganalisis *binding pocket* dari protein. Struktur kristal dari protein EGFR didapatkan dari Protein Data Bank (PDB code: 1M17). Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan melakukan *redocking* ligan *native* pada protein. Metode *molecular docking* dikatakan valid jika nilai RMSD ligan *native* dengan hasil *redocking* $<2.0 \text{ \AA}$. Masing-masing ligan diuji interaksinya dengan protein 4FA6 dan dilakukan analisis. Interaksi 2D dan 3D antara ligan dan protein dilakukan dengan menggunakan BIOVIA Discovery Studio.

HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Analisis spektrum vibrasi

Gambar 2 menunjukkan spektrum vibrasi inframerah (FT-IR) hasil analisa komputasi dengan menggunakan metode DFT untuk berbagai senyawa turunan asam kafeat seperti etil-kafeat dan halida metil-kafeat dengan variasi unsur halida seperti fluor, klorin, bromin dan iodin. Perhitungan frekuensi getaran yang terlalu tinggi dikoreksi dengan menggunakan faktor penskalaan 1,00.

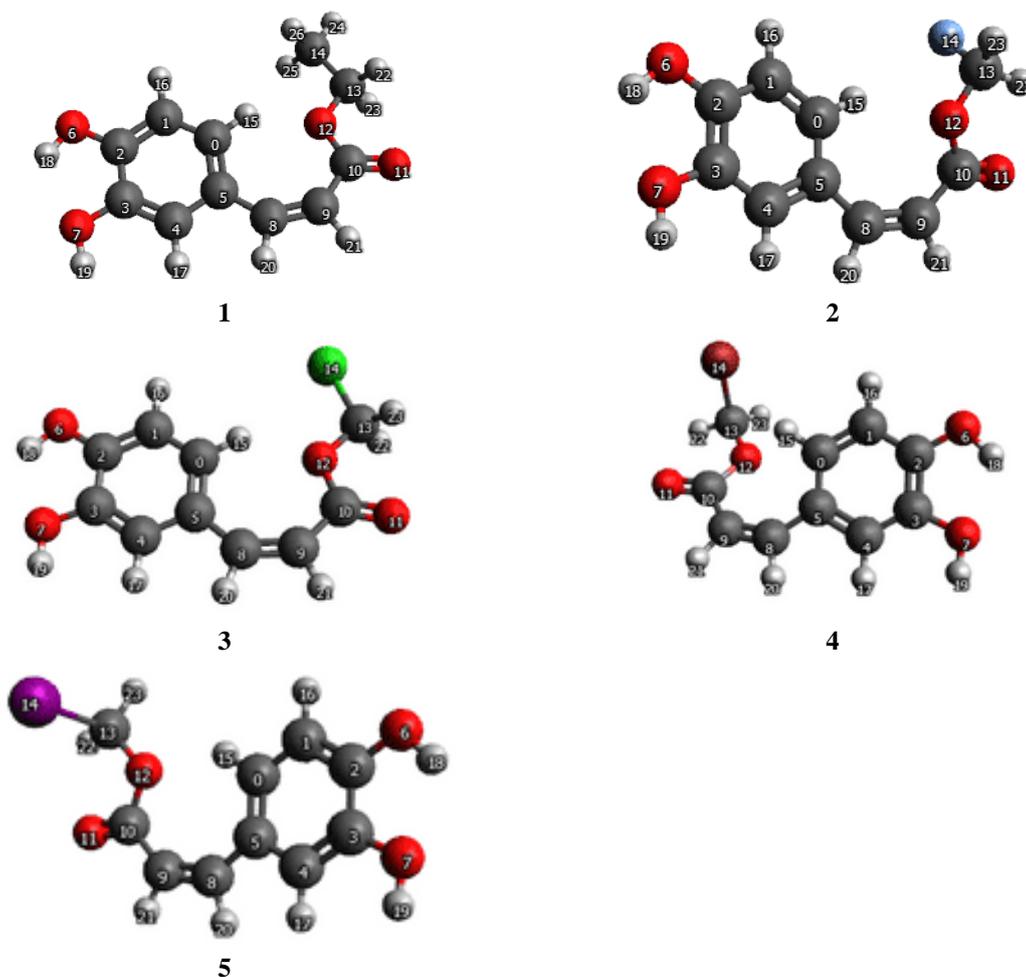


Gambar 2. Spektrum FT-IR hasil simulasi komputasi dari berbagai senyawa turunan asam kafeat.

Hasil analisis spektroskopi FT-IR dengan metode DFT dari senyawa asam kafeat dan sebagai turunannya menunjukkan serapan pada bilangan gelombang 3719 cm^{-1} dan 3618 cm^{-1} yang merupakan puncak serapan dari vibrasi ulur (*stretching*) O-H yang didukung dengan vibrasi tekuk O-H pada bilangan gelombang 1128 cm^{-1} . Serapan pada daerah bilangan gelombang 3078 cm^{-1} merupakan puncak serapan dari vibrasi ulur C-H sp^2 dari cincin benzena yang didukung dengan vibrasi tekuk C-H sp^2 pada bilangan gelombang 1307 cm^{-1} dan bilangan gelombang 2977 cm^{-1} merupakan puncak serapan dari vibrasi ulur C-H sp^3 yang didukung dengan vibrasi tekuk C-H sp^3 pada bilangan gelombang 1446 cm^{-1} [13]. bilangan gelombang 1721 cm^{-1} adalah serapan dari vibrasi ulur gugus karbonil (C=O). Puncak pada bilangan gelombang 1526 cm^{-1} yang merupakan serapan dari vibrasi ulur C=C sp^2 pada cincin benzena dan gugus alifatik yang didukung dengan vibrasi tekuk pada bilangan gelombang 423 cm^{-1} . Puncak pada bilangan gelombang 1041 cm^{-1} merupakan serapan dari vibrasi ulur C-O. beberapa senyawa turunan asam kafeat yang mengandung senyawa halida menunjukkan puncak vibrasi spesifik pada daerah tertentu seperti pada bilangan gelombang 1019 cm^{-1} , 737 cm^{-1} , 592 cm^{-1} , dan 516 cm^{-1} yang merupakan serapan dari vibrasi ulur C-F, C-Cl, C-Br, dan C-I pada rantai alkil secara berturut-turut [14].

2. Analisis geometri molekul

Optimasi geometri molekul dari beberapa senyawa turunan asam kafeat seperti: (1) etil kafeat, (2) florometil kafeat, (3) klorometil kafeat, (4) bromometil kafeat, dan (5) iodometil kafeat dilakukan dengan metode analisis DFT dengan basis set B3LYP seperti yang ditunjukkan pada gambar 3 di bawah ini.



Gambar 3. Optimasi struktur dari senyawa turunan 1, 2, 3, 4, dan 5 yang dihitung dengan metode DFT basis set B3LYP

Tabel 3 menunjukkan perbandingan hasil analisa DFT untuk parameter panjang ikatan dan sudut ikatan dari berbagai geometri senyawa turunan 1,2,3,4, dan 5 yang telah teroptimasi. Panjang ikatan pada rantai C₈-C₉ untuk senyawa 1,2,3,4 dan 5 berturut-turut yaitu 1,371; 1,370; 1,373; 1,370; dan 1,374 Å, sedangkan pada rantai C₉-C₁₀ memiliki panjang ikatan yang lebih besar yaitu 1,479; 1,472; 1,471; 1,470; dan 1,469 Å. Hal ini disebabkan oleh ikatan rangkap dapat mengakibatkan panjang ikatan menjadi lebih kecil. Hal serupa juga terjadi pada panjang ikatan pada gugus karbonil C₁₀-O₁₁ (1,225; 1,219; 1,225; 1,218; dan 1,219 Å) di mana ikatan rangkap dua dengan atom oksigen yang lebih elektronegatif menyebabkan atom C mengalami tarikan elektron ke atom O sehingga panjang ikatan lebih kecil. Perbedaan panjang ikatan antara C₁₃-C₁₄ pada senyawa 1 serta C₁₃-X₁₄ pada senyawa 2,3,4 dan 5 (1,518; 1,382; 1,789; 1,999; dan 2,229 Å berturut-turut) diakibatkan oleh faktor keelektronegatifan serta ukuran atom dari halogen substituen.

Tabel 1. Hasil optimasi parameter struktur dari senyawa turunan asam kafeat

Panjang Ikatan (Å)	B3LYP def2-TZVP				
	etil kafeat	florometil kafeat	klorometil kafeat	bromometil kafeat	iodometil kafeat
...					
C ₈ -C ₉	1,371	1,370	1,373	1,370	1,374
C ₉ -C ₁₀	1,479	1,472	1,471	1,470	1,468
C ₁₀ -O ₁₁	1,225	1,219	1,225	1,218	1,219
C ₁₀ -O ₁₂	1,367	1,392	1,377	1,397	1,399
O ₁₂ -C ₁₃	1,447	1,405	1,422	1,392	1,391
C ₁₃ -C ₁₄	1,518	-	-	-	-
C ₁₃ -(X) ₁₄	-	1,382	1,789	1,999	2,229
Sudut Ikatan (°)	B3LYP def2-TZVP				
	etil kafeat	florometil kafeat	klorometil kafeat	bromometil kafeat	iodometil kafeat
...					
C ₈ -C ₉ -C ₁₀	136,6	133,5	136,3	133,5	136,5
C ₉ -C ₁₀ -O ₁₁	121,8	123,7	123,1	124,2	123,4
C ₉ -C ₁₀ -O ₁₂	116,4	113,8	116,0	113,8	115,4
C ₁₀ -O ₁₂ -C ₁₃	115,2	117,1	114,2	116,7	116,7
O ₁₂ -C ₁₃ -C ₁₄	108,4	-	-	-	-
O ₁₂ -C ₁₃ -(X) ₁₄	-	109,1	107,7	111,9	112,8
C ₅ -C ₈ -C ₉ -C ₁₀	137,6	135,7	138,0	135,5	137,9

Perbedaan sudut ikatan antara O₁₂-C₁₃-C₁₄ (108,4°) pada senyawa dan sudut ikatan O₁₂-C₁₃-(X)₁₄ (109,1°, 107,7°, 111,9°, dan 112,8°) pada senyawa 2,3,4, dan 5 diakibatkan oleh perbedaan atom pada rantai ujung di mana pada senyawa 1 terdapat atom C₁₄ yang mengalami efek tarikan elektrostatis terhadap atom O₁₂, sedangkan pada senyawa 2,3,4, dan 5 memiliki atom halida X₁₄ yang mengalami tolakan elektrostatis terhadap atom O₁₂, yang menyebabkan sudut ikatan lebih besar. Karakteristik sudut torsi dari rantai C₅-C₈-C₉-C₁₀ pada senyawa 1,2,3,4, dan 5 yaitu 137,6; 135,7; 138,0; 135,5; dan 137,9 secara berturut-turut. Hal ini menunjukkan bahwa beberapa senyawa turunan di atas memiliki struktur molekul yang tidak planar [15].

3. Analisis parameter kimia kuantum

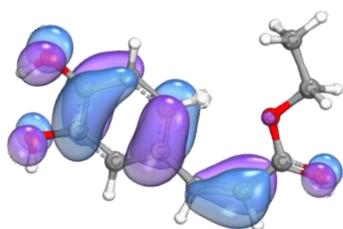
Informasi tentang aktivitas kimia dari suatu senyawa dapat dijelaskan sebagai hubungan antara energi yang dihitung dari molekul yang berkaitan dengan parameter kuantum. Parameter kimia kuantum seperti *BandGap* (ΔE_G), kekerasan (η), kelunakan (S), elektronegativitas (χ), dan elektrofilisitas (w) merupakan

deskriptor global yang digunakan untuk menganalisis perilaku kimia suatu molekul seperti yang ditunjukkan dalam tabel 2.

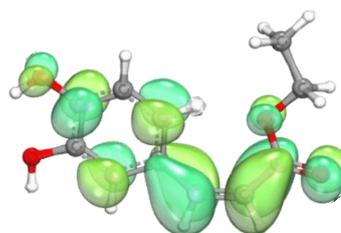
Tabel 2. Parameter kimia kuantum hasil analisis dari berbagai senyawa turunan asam kafeat dengan metode DFT B3LYP

No.	Senyawa	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Band Gap (ΔE_G)	Hardness (η)	Softness (σ)	Electronegativity (χ)	Electrophilicity index (ω)
1	Caf-Et	-5,951	-1,929	4,022	2,011	0,497	3,940	-3,860
2	Caf-F	-6,062	-2,174	3,888	1,944	0,514	4,118	-4,362
3	Caf-Cl	-6,087	-2,209	3,877	1,939	0,516	4,148	-4,438
4	Caf-Br	-6,106	-2,277	3,828	1,914	0,522	4,192	-4,589
5	Caf-I	-6,177	-2,367	3,809	1,905	0,525	4,272	-4,791

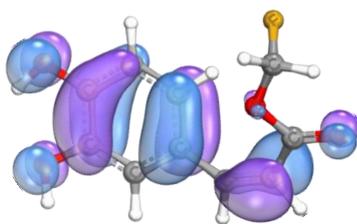
Dalam konteks kimia kuantum, HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) dan LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) merupakan konsep penting yang digunakan untuk memahami sifat dan reaktivitas molekul. HOMO adalah orbital molekul tertinggi yang diisi dengan elektron yang bersifat sebagai donor elektron, sedangkan LUMO adalah orbital molekul terendah yang tidak diisi dengan elektron yang bersifat sebagai akseptor elektron.



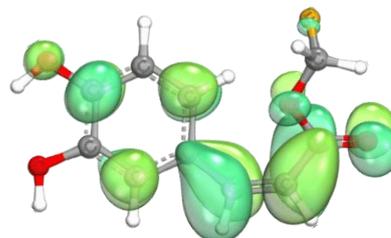
HOMO Senyawa 1



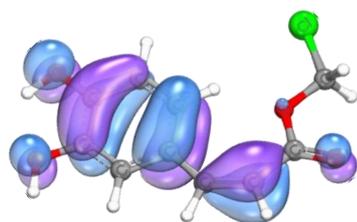
LUMO Senyawa 1



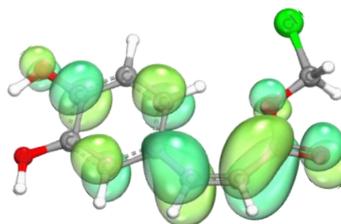
HOMO Senyawa 2



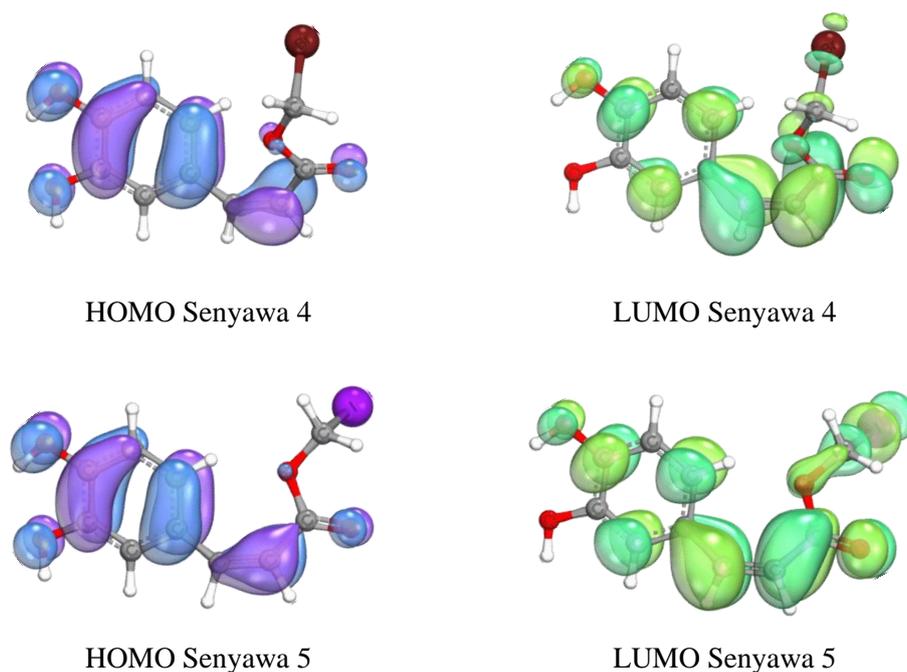
LUMO Senyawa 2



HOMO Senyawa 3



LUMO Senyawa 3



Gambar 4. Diagram orbital molekul perbatasan HOMO-LUMO dari senyawa turunan 1, 2, 3, 4, dan 5 dengan metode DFT

Gambar 4 menampilkan permukaan perbatasan orbital molekul dari beberapa senyawa turunan asam kafeat 1, 2, 3, 4, dan 5. Berdasarkan gambar tersebut, dapat diketahui bahwa Permukaan kontur orbital HOMO ditemukan terdistribusi terutama pada orbital π pada cincin benzena dan ikatan rangkap $C_8=C_9$. Permukaan Orbital LUMO tersebar dengan jelas seluruh molekul terutama pada ikatan atom C_8 dengan cincin benzena dan ikatan C_9 dengan gugus karbonil, yang disebabkan oleh efek delokalisasi elektron dari cincin benzena dengan ikatan rangkap $C_8=C_9$, oleh karena itu, transisi elektronik HOMO ke LUMO dihasilkan dari transisi elektronik $\pi - \pi^*$ karena adanya awan elektron yang kaya dari orbital π atom.

Nilai kekerasan (η) mengukur ketahanan atom terhadap transfer muatan ke atom lain atau permukaan logam, sedangkan nilai kelembutan (σ) mewakili kapasitas atom untuk menerima elektron. Elektronegativitas (χ) merupakan sifat kimia yang mencirikan afinitas molekul untuk menarik elektron. Indeks elektrofilitas (ω) berfungsi sebagai skala untuk menentukan sifat elektrofilik suatu molekul [16]. Pada Tabel x, menampilkan beberapa parameter kimia dan nilai komputasi dari masing-masing senyawa turunan asam kafeat sesuai dengan teorema definisi Koopmans [17]. Untuk mengukur indeks nukleofilitas, menggunakan pendekatan Luis Doming [18]. Berdasarkan tabel x studi kimia kuantum dari beberapa molekul turunan asam kafeat yang dipelajari menunjukkan penurunan energi gap antara senyawa metil halida kafeat dengan senyawa etil kafeat dengan urutan $1>2>3>4>5$, di mana semakin kecil selisih energi HOMO-LUMO menunjukkan semakin mudah transfer elektron ke keadaan elektronik yang lebih tinggi, sehingga memiliki reaktivitas yang tinggi dalam reaksi-reaksi kimia [19]. Hal ini diperkuat dengan data hasil analisa kekerasan (η) dengan urutan $1>2>3>4>5$ dan analisa kelembutan (σ) dengan urutan $5>4>3>2>1$ yang menunjukkan bahwa senyawa etil kafeat kurang reaktif terhadap transfer elektron/muatan dibandingkan senyawa turunan metil halida kafeat lainnya. Indeks elektrofilitas (ω) hasil perhitungan dari semua senyawa turunan memiliki nilai yang rendah, sehingga kelima senyawa tersebut memiliki sifat nukleofil (mecibah) serta diperoleh urutan ω yaitu $1>2>3>4>5$ sehingga nyawa iodometil kafeat memiliki kecenderungan terbesar dalam mendonorkan elektronnya dalam reaksi kimia.

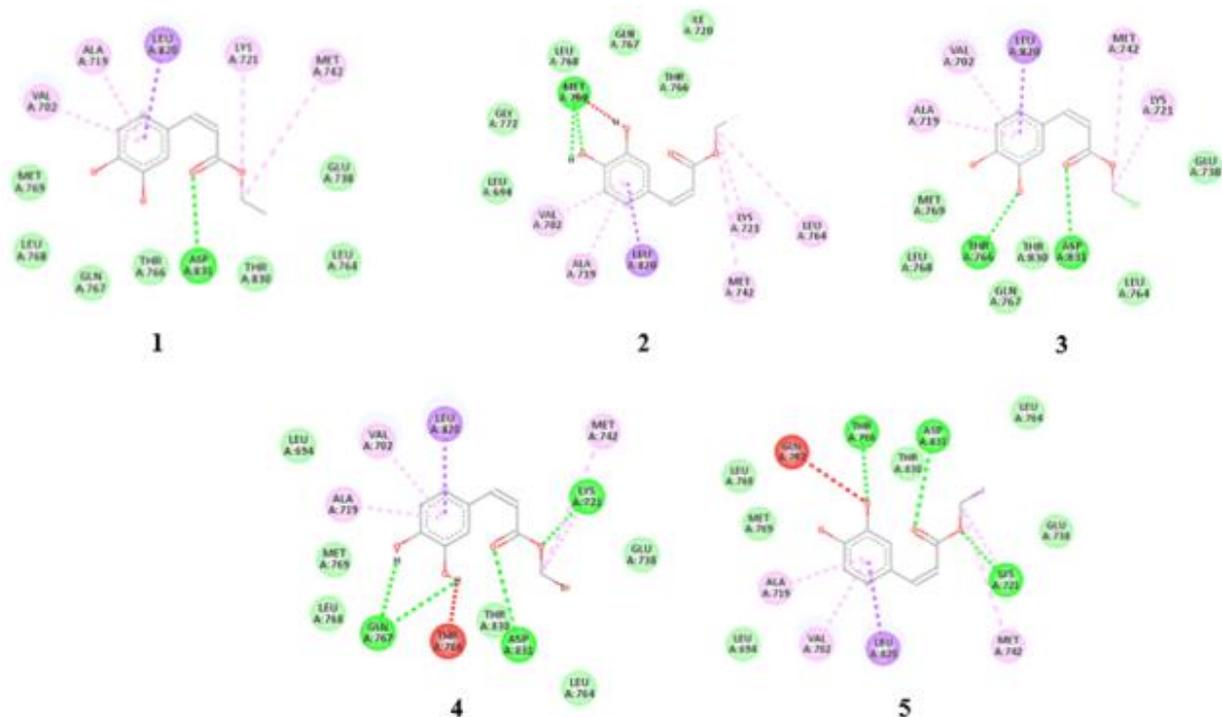
Tabel 3. residu asam amino ligan natif hasil *redocking* dan struktur kristal

<i>Redocking</i>		Struktur Kristal	
Residu asam amino dalam ikatan hidrogen	Residu asam amino dalam Interaksi hidrofobik	Residu asam amino dalam ikatan hidrogen	Residu asam amino dalam Interaksi hidrofobik
Lys721, Met769, Asp831	Leu694, Val702, Cys717, Ala719, Gln767, Leu768, Cys773, Arg817, Leu820, Thr830	Met 769	Leu 694, Gly695, Val702, Ala719, Lys721, Glu738, Met742, Leu764, Thr766, Gln767, Leu768, Pro770, Phe771, Gly772, Leu820, Thr830, Asp831

Dalam simulasi *molecular docking*, selain interaksi dan pose, nilai energi *binding* yang menunjukkan seberapa kuat interaksi ligan-reseptor. Interaksi ligan dengan protein target dapat dilihat pada gambar 7. Nilai energi *binding* untuk ligan native dan ligan uji tersedia pada tabel z. Ligan natif mempunyai nilai ikatan sebesar $7.2 \text{ kcal mol}^{-1}$, sedangkan semua ligan uji mempunyai nilai sedikit lebih positif yaitu sebesar $-6.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, $-6.8 \text{ kcal mol}^{-1}$, $-6.6 \text{ kcal mol}^{-1}$, $-6.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, dan $-6.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ untuk senyawa 1, 2, 3, 4 dan 5. Hasil ini dimungkinkan karena pada struktur ligan native terdapat lebih banyak gugus fungsi yang dapat berinteraksi dengan sisi aktif dari protein target. Dari nilai energi *binding* dari ligan uji, ligan dengan atom florin (F) mempunyai potensi yang lebih besar dibandingkan dengan ligan dengan atom halida yang lain karena nilai energi yang lebih negatif. Semakin negatif nilai energi *binding*, mengindikasikan bahwa interaksi ligan dengan protein lebih stabil sehingga lebih berpotensi sebagai kandidat terapi. Selain nilai energi *binding*, ligan 2 dapat berinteraksi dengan sebagian besar residu asam amino yang sama dengan ligan native, seperti ikatan hidrogen pada Met769. Akan tetapi, interaksi dengan residu asam amino Lys721 terdeteksi sebagai interaksi hidrofobik dan tidak dapat berinteraksi dengan Asp831.

Tabel 4. Residu asam amino dan energi *binding* dari ligan uji

Senyawa	Energi <i>binding</i> (kcal mol^{-1})	Residu asam amino Ikatan Hidrogen	Interaksi hidrofobik
1	-6.5	Asp831	Val702, Ala719, Lys721, Met742, Glu738, Leu764, Thr830, Thr766, Gln767, Leu768, Met769, Leu820
2	-6.8	Met769	Leu694, Gly772, Leu768, Gln767, Ile720, Thr766, Lys721, Leu764, Met742, Leu820, Ala719, Val702
3	-6.6	Thr766, Ap831	Gln767, Leu768, Met769, Ala719, Val702, Leu820, Met742m Lys721, Gli738, Leu764, Thr830.
4	-6.5	Gln761, Lys721	Leu768, Met69, Ala719, Leu694, Val702, Leu820, Met742, Glu738, Leu764, Thr830, Thr766
5	-6.4	Thr766, Asp831, Lys721	Leu768, Leu764, Glu738, Met742, Leu820, Val702, Leu694, Ala719, Met769.



Gambar 7. Interaksi ligan 1, 2, 3, 4, dan 4 dengan residu asam amino protein target

KESIMPULAN

Studi tentang senyawa turunan asam kafeat [Asam 3-(3,4-Dihidroksifenil)-2-propenoat] dengan menggunakan perhitungan komputasi DFT dengan basis set def2-TZVP. Parameter struktural yang dioptimalkan termasuk panjang ikatan dan sudut ikatan dibandingkan untuk mengetahui pengaruh substitusi metil dan halida. Bilangan gelombang vibrasi yang dihitung dari spektrum FT-IR cocok dengan struktur molekul yang disertai dengan puncak spesifik dari perbedaan senyawa turunan. Nilai-nilai yang dihitung dari beberapa parameter kimia kuantum mengkonfirmasi peningkatan reaktivitas kimiawi molekul serta menunjukkan sifat nukleofilisitas dari semua senyawa turunan. Hasil dari *molecular docking*, nilai energi *binding* untuk kelima ligan adalah $-6.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, $-6.8 \text{ kcal mol}^{-1}$, $-6.6 \text{ kcal mol}^{-1}$, $6.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, $6.4 \text{ kcal mol}^{-1}$. Keberadaan atom fluorin pada ligan menyebabkan interaksi ligan dan protein target lebih stabil. Selain itu, interaksi ligan dengan residu asam amino turunan asam kafeat mirip dengan ligan *native* pada protein target. Berdasarkan hal tersebut, kelima ligan turunan asam kafeat diharapkan dapat berpotensi sebagai antikanker.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kami ucapkan kepada Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam serta jajarannya, semoga dengan terbitnya jurnal ini dapat membantu perkembangan ilmu pengetahuan pada semua orang.

REFERENSI

- [1] N. Li *et al.*, "Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: Results from the Global Burden of Disease Study 2017," *J. Hematol. Oncol.*, vol. 12, no. 1, pp. 1–12, 2019.
- [2] W. H. Organization, "Cancer," 2022. .
- [3] M. Zhang, X. Bai, X. Zeng, J. Liu, F. Liu, and Z. Zhang, "circRNA-miRNA-mRNA in breast cancer," *Clin. Chim. Acta*, vol. 523, pp. 120–130, Dec. 2021.

-
- [4] H. Sukiman, "Tikus Sebagai Penghasil Zat Antimikroba Dan," pp. 27–34, 2016.
- [5] Y. M. Chiang *et al.*, "Ethyl caffeate suppresses NF- κ B activation and its downstream inflammatory mediators, iNOS, COX-2, and PGE 2 in vitro or in mouse skin," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 146, no. 3, pp. 352–363, 2005.
- [6] Y. Nahmias *et al.*, "Apolipoprotein B-dependent hepatitis C virus secretion is inhibited by the grapefruit flavonoid naringenin," *Hepatology*, vol. 47, no. 5, pp. 1437–1445, May 2008.
- [7] N. Das Prajapati and D. U. Kumar, "Medicinal plants," *Agrobios Publ. company, 3rd Ed. India 353*, no. Mi, pp. 5–24, 2003.
- [8] X. Zhang, H. Wu, C. Wu, P. Guo, X. Xu, and M. Yang, "Pandanusphenol A and B: Two new phenolic compounds from the fruits of *Pandanus tectorius soland*," *Rec. Nat. Prod.*, vol. 7, no. 4, pp. 359–362, 2013.
- [9] Y.-Z. Zheng, G. Deng, R. Guo, Z.-M. Fu, and D.-F. Chen, "Effects of different ester chains on the antioxidant activity of caffeic acid," *Bioorg. Chem.*, vol. 105, p. 104341, Dec. 2020.
- [10] M. Ariefin and M. H. Pasaribu, "Theoretical Studies of Corrosion Inhibition of Coumarin and Coumarin Derivative on Iron by Density Functional Theory Approaches," *Al-Kimia*, vol. 11, no. 1, Jun. 2023.
- [11] J. Li, A. Fu, and L. Zhang, "An Overview of Scoring Functions Used for Protein–Ligand Interactions in Molecular Docking," *Interdiscip. Sci. – Comput. Life Sci.*, vol. 11, no. 2, pp. 320–328, 2019.
- [12] L. G. Ferreira, R. N. Dos Santos, G. Oliva, and A. D. Andricopulo, *Molecular docking and structure-based drug design strategies*, vol. 20, no. 7. 2015.
- [13] M. H. Pasaribu, I. M. Arcana, and D. Wahyuningrum, "Synthesis and characterization of ionic liquid (EMImBF₄)/Li⁺ - chitosan membranes for ion battery," in *THE 5TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON MATHEMATICS AND NATURAL SCIENCES*, 2015, p. 070014.
- [14] R. Venkatesh, S. Bose Priyan, and S. Sundararajan, "Assessment of functional group in herbo mineral formulation Sanda Marutha Chendhooram through Fourier Transform Infrared SpectroscopyNo Title," *J. Tradit. Integr. Med.*, vol. 4, no. 2, pp. 503–506, 2021.
- [15] A. M. Deghady, R. K. Hussein, A. G. Alhamzani, and A. Mera, "Density Functional Theory and Molecular Docking Investigations of the Chemical and Antibacterial Activities for 1-(4-Hydroxyphenyl)-3-phenylprop-2-en-1-one," *Molecules*, vol. 26, no. 12, p. 3631, Jun. 2021.
- [16] W. Mecibah, H. Allal, M. Cherifi, S. Bouasla, and B. Nabila, "THEORETICAL STUDY OF CHALCONE DERIVATIVES AS CORROSION INHIBITORS FOR ALUMINUM IN ACIDIC ENVIRONMENT," *Rev. Roum. Chim.*, vol. 66, no. 7, pp. 633–644, 2021.
- [17] T. Tsuneda, J.-W. Song, S. Suzuki, and K. Hirao, "On Koopmans' theorem in density functional theory," *J. Chem. Phys.*, vol. 133, no. 17, p. 174101, Nov. 2010.
- [18] L. R. Domingo, E. Chamorro, and P. Pérez, "Understanding the Reactivity of Captodative Ethylenes in Polar Cycloaddition Reactions. A Theoretical Study," *J. Org. Chem.*, vol. 73, no. 12, pp. 4615–4624, Jun. 2008.
- [19] L. Agustina and K. Kasmui, "Studi Komputasi Aktivitas Senyawa Turunan Santon Sebagai Antikanker Leukemia Myeloid Kronik K562," *Indones. J. Math. Nat. Sci.*, vol. 44, no. 1, pp. 1–11, Apr. 2021.
-