

Abstrak

SINTESIS SENYAWA TURUNAN METOKSIKALKON DAN STUDI PENAMBATAN MOLEKULER NYA TERHADAP *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)

Silmi Azizah¹, Muhamad Salman Fareza², Sarmoko²

Latar Belakang: Kanker merupakan salah satu penyakit penyebab kematian tertinggi di dunia yang dapat disebabkan oleh adanya *overekspresi Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Pengobatan kanker menggunakan inhibitor tirosin kinase EGFR menunjukkan adanya resistensi karena mutasi pada asam amino tertentu pada EGFR. Senyawa turunan metoksikalkon dilaporkan memiliki potensi sebagai inhibitor tirosin kinase EGFR. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa turunan metoksikalkon sebagai inhibitor tirosin kinase EGFR dengan pendekatan penambatan molekuler dan dilanjutkan dengan sintesis senyawa turunan metoksikalkon yang memiliki energi ikatan paling rendah dengan metode kondensasi Claisen-Schmidt.

Metodologi: Penambatan molekuler senyawa turunan metoksikalkon meliputi tahapan validasi yaitu pengunduhan struktur EGFR dari Protein Data Bank, Preparasi Struktur EGFR, penambatan ulang EGFR dengan ligan natif, dan perhitungan RMSD. Berikutnya, dilakukan penambatan senyawa turunan metoksikalkon dengan EGFR menggunakan AutoDock Vina serta visualisasi hasil penambatan menggunakan Pymol dan Biovia. Senyawa turunan metoksikalkon yang memiliki energi ikatan terendah disintesis menggunakan metode kondensasi Claisen-Schmidt. Senyawa hasil sintesis diuji kemurniannya menggunakan KLT dan dikarakterisasi menggunakan spektrofotometri UV-Vis.

Hasil Penelitian: Senyawa 4'-metoksi-4-bromokalkon memiliki energi ikatan terendah karena memiliki ikatan hidrogen dengan residu asam amino Gln791 yang juga dimiliki oleh ligan natif dan diduga sebagai sisi aktif dari EGFR. Selain itu, terdapat interaksi hidrofobik dengan residu asam amino Leu718, Leu844, Val726, dan Ala743 yang juga dimiliki oleh ligan natif dan erlotinib. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa 4'-metoksi-4-bromokalkon menempati sisi aktif seperti ligan natif dan erlotinib. Rendemen yang dihasilkan adalah 16%. Hasil analisis spektra UV-Vis menunjukkan bahwa senyawa hasil sintesis merupakan 4'-metoksi-4-bromokalkon.

Kesimpulan: Senyawa 4'-metoksi-4-bromokalkon memiliki energi ikatan terendah yaitu 7,8 kkal/mmol, dengan asam amino yang terlibat meliputi Gln791, Leu718, Leu844, Val726, dan Ala743. Rendemen yang dihasilkan sebesar 16%.

Kata kunci: Turunan metoksikalkon, EGFR, inhibitor tirosin kinase EGFR, penambatan molekuler, kondensasi Claisen-Schmidt.

Abstract

SYNTHESIS OF METHOXYCHALCONE DERIVATIVES AND STUDY OF THEIR MOLECULAR DOCKING AGAINST Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

Silmi Azizah¹, Muhamad Salman Fareza², Sarmoko²

Background: Cancer is one of the leading causes of death in the world which can be caused by overexpression of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Cancer treatment using tyrosine kinase inhibitor EGFR shows resistance due to mutations in certain amino acid in EGFR. Methoxychalcone derivatives are reported to have potential as tyrosine kinase EGFR inhibitors. This study aims to determine the potential of methoxychalcone derivatives as tyrosin kinase inhibitors EGFR with a molecular docking approach and followed by the synthesis of methoxychalcone derivatives which have the lowest bond energy using the Claisen-Schmidt condensation method.

Methods: The molecular docking of methoxychalcone derivatives includes the validation step which includes downloading the EGFR structure from the Protein Data Bank, preparation of the EGFR structure, EGFR re-docking with native ligand, and calculation of the RMSD. Next, docking the methoxychalcone derivatives with EGFR using AutoDock Vina and visualizing the docking results using Pymol and Biovia. The methoxychalcone derivatives that have the lowest bond energy was synthesized using the Claisen-Schmidt condensation method. The purity of the synthesized compound was tested using TLC and characterized using UV-Vis Spectrophotometry.

Results: The compound 4'-methoxy-4-bromochalcone has the lowest bond energy because it has a hydrogen bond with the amino acid residue Gln791 which is also native ligand and is thought to be the active site of EGFR. In addition, there are hydrophobic interaction with amino acids residue Leu718, Leu844, Val726, and Ala743 which are also owned by native ligand and erlotinib. This shows that the compound 4'-methoxy-4-bromochalcone occupies the active sites such as native ligand and erlotinib. The yield resulting from the synthesis of 4'-methoxy-4-bromochalcone is 16%. The results of the UV-Vis spectra analysis showed that the synthesized compound was 4'-methoxy-4-bromochalcone.

Conclusion: 4'-methoxy-4-bromochalcone has the lowest bond energy, which is 7,8 kcal/mmol, which the amino acids residue involved including Gln791, Leu718, Leu844, Val726, and Ala743. The yield produced was 16%.

Key word: Methoxychalcone derivatives, EGFR, tyrosin kinase inhibitor EGFR, molecular docking, Claisen-Schmidt condensation.