

Skripsi

**ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS
(HKSA) DAN *MOLECULAR DOCKING* SENYAWA TURUNAN ASAM
SINAMAT SEBAGAI ANTIKANKER**

SALMAN AMIR

H031 18 1334



**DEPARTEMEN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS
(HKSA) DAN *MOLECULAR DOCKING* SENYAWA TURUNAN ASAM
SINAMAT SEBAGAI ANTIKANKER**

*Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh gelar Sarjana Sains*

Oleh:

SALMAN AMIR

H031 18 1334



MAKASSAR

2023

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS
(HKSA) DAN *MOLECULAR DOCKING* SENYAWA TURUNAN ASAM
SINAMAT SEBAGAI ANTIKANKER

Disusun dan diajukan oleh

SALMAN AMIR

H031 18 1334

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Sidang Sarjana Program Studi
Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Hasanuddin
Pada 7 Agustus 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pertama

Dr. Herlina Rasvid, S.Si.
NIP. 19930414 202204 4 001

Prof. Dr. Nunuk Hariani S., MS
NIP. 19601215 198702 2 001



PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Salman Amir
NIM : H031181334
Program Studi : Kimia
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul “Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) dan *Molecular Docking* Senyawa Turunan Asam Sinamat sebagai Antikanker” adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 7 Agustus 2023

Yang Menyatakan,



Salman Amir

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahiim, segala bentuk puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas berkat, rahmat, hidayah, serta karunia-Nya lah sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “**Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) dan *Molecular Docking* Senyawa Turunan Asam Sinamat sebagai Antikanker**”. Shalawat dan salam tidak lupa penulis haturkan dan curahkan kepada Baginda Rasulullah SAW, kepada keluarganya serta sanak saudaranya, dan para sahabatnya. Berhasilnya penulis dalam menyelesaikan penyusunan skripsi ini sebagai salah satu persyaratan akademik untuk menyelesaikan program strata satu (S1) di Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin.

Banyak pihak yang telah berperan penting dalam membantu penyelesaian skripsi ini, baik secara material, moril, maupun spiritual, sehingga penulis berkeinginan untuk mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya terutama kepada orang tua tercinta, ayahanda **Amir Kolasa** dan ibunda **Salmia Said** serta saudara dan keluarga yang telah memberikan dukungan, doa, motivasi, dan bantuan dari awal hingga penyusunan skripsi. Ucapan terimakasih dan penghargaan yang sebenarnya juga penulis sampaikan kepada:

1. Ibu **Dr. Herlina Rasyid, S.Si** selaku dosen pembimbing utama sekaligus penasihat akademik yang senantiasa sabar dalam memberikan arahan, ilmu yang bermanfaat, bimbingan, motivasi, dan nasihat yang membuat penulis bisa menyelesaikan studi selama di kampus serta penyusunan skripsi ini.
2. Ibu **Prof. Dr. Nunuk Hariani Soekamto, MS** selaku dosen pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu serta tenaga untuk membimbing dan

memberikan arahan serta masukan yang sangat bermanfaat untuk penulis sehingga skripsi ini terselesaikan.

3. Ibu **Dr. St. Fauziah, M.Si** dan Ibu **Dr. Hasnah Natsir, M.Si** selaku tim penguji yang telah meluangkan waktu dan tenaganya untuk memberi masukan serta saran kepada penulis selama penelitian hingga skripsi ini selesai.
4. Ibu **Dr. St. Fauziah, M.Si** selaku Kepala Departemen dan Ibu **Dr. Nur Umriani P, M.Si** selaku Sekretaris jurusan, beserta dosen dan staf Departemen Kimia yang telah membantu penulis dalam menimba ilmu dan segala hal yang berkaitan dengan administrasi di Departemen.
5. Seluruh **Analisis Laboratorium** selingkup Departemen Kimia, terkhusus untuk Ibu **Kartini, S.P** selaku analis di Laboratorium Kimia Organik atas bantuan dan arahannya selama penelitian berlangsung serta menjadi salah satu tempat berkeluh kesah penulis mengenai penelitian.
6. Para sahabat sekaligus rekan penelitian penulis **M. Ilham Adi Putra, Sitti Nurjihad, Reyke Tyara Datu, dan Muhammad Jusliandi, S.Si** yang telah menjadi penyemangat dan pendengar yang baik dari segala keluh kesah penulis serta menjadi *support system* selama berada di kampus.
7. Teman-teman ORCHEM 18 SQUAD, Maghfiratul Wahdaniyah, Asmirah, Nur Fatin Rafidah, dan Agung Dwianto, yang telah menemani dan berjuang bersama selama melakukan penelitian di laboratorium organik.
8. Teman-teman Kimia 2018 khususnya H18ridisasi dan MIPA 18, yang telah mau berjuang dan memberi dukungan dari Maba hingga penulis menyelesaikan studi.

9. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah turut memberikan dukungan, doa, serta bantuan dalam bentuk apapun kepada penulis selama proses penyelesaian skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna dan masih terdapat kesalahan serta kekurangan, oleh sebab itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun agar dapat bermanfaat bagi pihak lainnya.

Makassar, 7 Agustus 2023



Salman Amir
NIM. H031 18 1334

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) terhadap 24 senyawa turunan asam sinamat sehingga diperoleh senyawa rancangan dengan aktivitas prediksi yang lebih baik. Pada penelitian ini juga telah dirancang alur sintesis melalui studi retrosintesis dan mengamati interaksi antara senyawa model HKSA dengan reseptor protein sel kanker P-388 menggunakan analisis *molecular docking*. Metode yang digunakan adalah pengumpulan *data set*, optimasi geometri dengan metode terbaik, menghitung deskriptor, memodelkan persamaan HKSA tervalidasi, merancang senyawa baru turunan asam sinamat, melakukan *molecular docking* senyawa rancangan, melakukan evaluasi aturan Lipinski, dan menganalisis properti ADMET. Deskriptor yang digunakan antara lain RDF155u, RDF45m, RDF25s, dan RDF120s dengan model persamaan HKSA $pIC_{50} = 2,689 \times RDF155u + 1,8678 \times RDF45m - 1,8747 \times RDF25s - 4,5706 \times RDF120s + 1,4509$ yang tervalidasi menggunakan nilai statistik $R^2_{test} = 0,8562$; $r_m^2 = 0,7007$; $r^2 - r_0^2 / r^2 = 0,0385$; dan $R_p^2 = 0,676$. Struktur senyawa rancangan dengan aktivitas prediksi yang lebih baik adalah bentuk amida dari turunan asam kumarat dan asam kafeat dengan penambahan gugus trifluorometil pada cincin benzen di salah satu posisi meta. Alur sintesis senyawa rancangan yang disarankan adalah asetilasi, klorinasi, amidasi, triflorometilasi, dan hidrolisis. Hasil *molecular docking* menunjukkan interaksi antara reseptor dan SR1 menghasilkan 3 interaksi ikatan H dengan Arg831, Ser992 dan Asp996; SR2 menghasilkan 1 interaksi ikatan H dengan Ser991; SR7 menghasilkan 3 interaksi ikatan H dengan Arg831, Asn838 dan Val990; sedangkan SR8 menghasilkan 3 interaksi ikatan H dengan Arg931, Gln881 dan Ser992. Ikatan H yang membuat kompleks reseptor-ligan menjadi stabil ditandai dengan energi yang rendah, membuat senyawa rancangan yang diusulkan dapat menghambat sel kanker P-388 melalui penghambatan overekspresi protein P-gp.

Kata Kunci: Analisis HKSA, Senyawa turunan asam sinamat, *Molecular docking*, Antikanker P-388, Reseptor protein P-gp

ABSTRACT

Research on quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis was carried out on 24 cinnamic acid derivative compounds in order to obtain design compounds with better predictive activity. In this research was also designing synthesis pathways through retrosynthetic studies and observing interactions between QSAR model compounds and P-388 receptor protein in cancer cells using molecular docking analysis. The methods used are collecting *data sets*, optimizing geometry with the best method, calculating descriptors, modeling the validated QSAR equations, designing new compounds derived from cinnamic acid, carrying out molecular docking of the designed compounds, evaluating the Lipinski Rule, and analyzing ADMET properties. The descriptors used included RDF155u, RDF45m, RDF25s, and RDF120s with the QSAR equation model $pIC_{50} = 2,689 \times RDF155u + 1,8678 \times RDF45m - 1,8747 \times RDF25s - 4,5706 \times RDF120s + 1,4509$ which was validated using the statistical value $R^2_{test} = 0,8562$; $r_m^2 = 0,7007$; $r^2 - r_0^2 / r^2 = 0,0385$; and $R_p^2 = 0,676$. The design compound structure with better predictive activity is amide form of coumaric acid and caffeic acid derivatives with addition of a trifluoromethyl group at benzene ring in one of the meta position. The suggested synthesis pathways for designed compound are acetylation, chlorination, amidation, trifluoromethylation, and hydrolysis. The molecular docking results showed that the interaction between the receptor and SR1 resulted 3 H-bond interactions with Arg831, Ser992 and Asp996; SR2 resulted 1 H-bond interaction with Ser991; SR7 resulted 3 H-bond interactions with Arg831, Asn838 and Val990; while SR8 resulted 3 H-bond interactions with Arg931, Gln881 and Ser992. The H-bond stabilizes the receptor-ligand complex is characterized by low energy, thus the proposed design compound can inhibit P-388 cancer cells by inhibiting P-gp protein overexpression.

Keywords: QSAR analysis, Cinnamic acid derivatives compound, Molecular docking, P-388 anticancer, P-gp protein receptor

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL.....	i
LEMBAR PENGAJUAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN.....	xvi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian.....	6
1.3.1 Maksud Penelitian.....	6
1.3.2 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Metode Kimia Komputasi.....	8
2.1.1 <i>Ab Initio</i>	8
2.1.2 Semiempiris	9
	x

2.1.3 <i>Density Functional Theory</i> (DFT)	11
2.2 <i>Computer-Aided Drug Design</i> (CADD)	11
2.3 Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA)	12
2.3.1 Deskriptor HKSA	14
2.3.2 Metode Statistika <i>Multi Linear Regression</i> (MLR).....	14
2.3.3 Validasi Persamaan HKSA	15
2.3.4 Perangkat Lunak dalam Menentukan HKSA.....	21
2.3.5 HKSA Turunan Asam Sinamat.....	24
2.4 Diskoneksi Senyawa Turunan Asam Sinamat	27
2.5 <i>Molecular Docking</i>	31
2.5.1 Prinsip <i>Molecular Docking</i>	31
2.5.2 <i>Molecular Docking</i> Turunan Asam Sinamat	33
BAB III. METODE PENELITIAN.....	35
3.1 Bahan Penelitian.....	35
3.2 Alat Penelitian.....	35
3.2.1 Perangkat Keras	35
3.2.2 Perangkat Lunak	35
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian	35
3.4 Prosedur Penelitian.....	36
3.4.1 Pengumpulan Data.....	36
3.4.2 Pemilihan Metode Perhitungan Komputasi	36
3.4.3 Optimasi Geometri.....	36
3.4.4 Perhitungan Deskriptor	37
3.4.5 Pembagian Data	37
3.4.6 Pembuatan Model Persamaan HKSA	38
3.4.7 Validasi Model Persamaan HKSA	38

3.4.8 Perancangan Senyawa Baru Turunan Sinamat	38
3.4.9 <i>Molecular docking</i> Senyawa Baru	39
3.4.9.1 Preparasi Protein Sel Kanker P-388 dan Ligan Standar	39
3.4.9.2 Preparasi Ligan Senyawa Hasil HKSA	39
3.4.9.3 Proses <i>Molecular docking</i>	39
3.4.10 Evaluasi Aturan Lipinski dan Analisis ADMET	40
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	41
4.1 Pemilihan <i>Data set</i>	41
4.2 Pemilihan Metode Perhitungan Komputasi	41
4.3 Optimasi Geometri dan Perhitungan Nilai Deskriptor.....	43
4.4 Pembuatan Model Persamaan HKSA	44
4.5 Perancangan Senyawa Baru Turunan Asam Sinamat	48
4.6 Analisis <i>Molecular Docking</i>	53
4.7 Evaluasi Aturan Lipinski dan Analisis ADMET	60
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	68
5.1 Kesimpulan	68
5.2 Saran.....	69
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN	78

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Penelitian HKSA turunan asam sinamat	27
2. <i>Molecular docking</i> terhadap turunan asam sinamat.....	34
3. Perbandingan ¹ H-NMR eksperimen dan hasil optimasi.....	42
4. Kombinasi <i>data set</i> berdasarkan kategori aktivitas.....	45
5. Validasi lanjutan model 1, 3 dan 4.....	47
6. Nilai pIC ₅₀ dan IC ₅₀ prediksi senyawa rancangan.....	51
7. Hasil <i>redocking</i> ligan standar 3PE	55
8. Hasil <i>docking</i> senyawa rancangan dan senyawa 20.....	56
9. Evaluasi aturan Lipinski senyawa rancangan dan senyawa 20.....	61
10. Analisis ADMET senyawa rancangan dan senyawa 20.....	62
11. Struktur senyawa hasil modifikasi beserta nilai aktivitasnya	78
12. Hasil <i>docking</i> senyawa SR1	111
13. Hasil <i>docking</i> senyawa SR2.....	111
14. Hasil <i>docking</i> senyawa SR7	112
15. Hasil <i>docking</i> senyawa SR8.....	112
16. Hasil <i>docking</i> senyawa 20.....	113

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Model HF sebagai poin awal dari pendekatan lain	9
2. Struktur kimia asam sinamat.....	25
3. Modifikasi senyawa <i>p</i> -kumaramida	26
4. Retrosintesis turunan asam sinamat bentuk amida.....	28
5. Retrosintesis turunan asam sinamat bentuk ester.....	29
6. Sintesis turunan asam sinamat dari asam kumarat dan asam kafeat	30
7. Penomoran atom H senyawa 20.....	43
8. Struktur modifikasi senyawa turunan asam sinamat.....	48
9. Struktur asam kumarat dan asam kafeat.....	49
10. Kerangka struktur senyawa rancangan.....	50
11. Senyawa turunan asam sinamat rancangan	50
12. Diskoneksi senyawa rancangan 7 (SR7)	52
13. Alur sintesis triflorometilasi.....	53
14. Alur sintesis senyawa rancangan 7 (SR7).....	53
15. Struktur 3D protein P-gp dan ligan standar 3PE.....	54
16. Tumpang tindih ligan standar dan konformasi 7 hasil <i>redocking</i>	56
17. Visualisasi 2D interaksi protein target dengan ligan SR1, SR2, SR7, SR8, dan senyawa 20	57
18. Visualisasi 3D interaksi protein target dengan ligan SR1, SR2, SR7, SR8, dan senyawa 20	59

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Daftar Senyawa Turunan Asam Sinamat dan Aktivasnya.....	78
2. Diagram alir	81
3. Bagan kerja.....	82
4. Data Deskriptor Hasil Perhitungan dengan PaDEL-Descriptor.....	86
5. Data Deskriptor Hasil Normalisasi	95
6. Data Deskriptor Hasil <i>Pretreatment</i>	104
7. Data hasil <i>docking</i> senyawa rancangan dan senyawa 20	111
8. Dokumentasi penelitian.....	114
9. Perhitungan	122

DAFTAR SIMBOL DAN SINGKATAN

CADD	=	<i>Computer-Aided Drug Design</i>
LBDD	=	<i>Ligand base drug design</i>
P-388	=	Sel murine leukemia
IC ₅₀	=	<i>Inhibition concentration 50</i>
pIC ₅₀	=	<i>Log Inhibition concentration 50</i>
HKSA	=	Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas
3D	=	Tiga dimensi
HF	=	Hartree-Fock
DFT	=	<i>Density functional theory</i>
AM1	=	<i>Austin model 1</i>
MLR	=	<i>Multi Linear Regression</i>
PLS	=	<i>Partial least square</i>
MAE	=	<i>Mean absolute error</i>
R ²	=	Koefisien determinasi
R ² _{adj}	=	Koefisien determinasi yang disesuaikan
Q ²	=	<i>Cross validation</i>
r _m ²	=	Koefisien determinasi termodifikasi
PRESS	=	<i>Prediction residual error sum of square</i>
P-gp	=	<i>Permeability glycoprotein</i>
RMSD	=	<i>Root mean square deviation</i>
SR	=	Senyawa rancangan

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penemuan dan pengembangan senyawa obat baru umumnya dikenal sebagai proses yang sangat kompleks yang membutuhkan banyak waktu dan sumber daya, namun dengan perkembangan teknologi yang pesat, kini pendekatan desain obat dengan bantuan komputer telah digunakan secara luas untuk meningkatkan efisiensi penemuan dan pengembangan obat. *Computer-aided drug design* (CADD) merupakan metode pencarian atau pemodelan senyawa obat dengan aktivitas tertentu dengan bantuan komputer dan perangkat lunak pendukung (Surabhi dan Singh, 2018). Terdapat dua pendekatan dalam merancang obat baru melalui CADD yaitu pendekatan langsung yang berbasis struktur protein dan pendekatan tidak langsung yang berbasis ligan. Pendekatan desain obat berbasis ligan melibatkan analisis ligan yang diketahui berinteraksi dengan protein target. Metode ini menggunakan satu set struktur referensi yang dikumpulkan dari senyawa yang diketahui berinteraksi dengan target yang diinginkan dan menganalisis struktur dua dimensi (2D) atau tiga dimensi (3D) dari senyawa tersebut (Kawade dkk., 2021). Salah satu metode desain obat berbasis ligan adalah analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA).

Perkembangan teknik komputasi dalam bidang pencarian senyawa baru menghadirkan metode analisis yang menghubungkan antara struktur senyawa kimia dan aktivitasnya secara kuantitatif sehingga dapat ditelusuri senyawa baru dengan prediksi aktivitas yang lebih baik (Roy dkk., 2015). Arief dkk. (2021), melakukan HKSA senyawa turunan asam betulinat yang memiliki aktivitas anti HIV,

kemudian merancang senyawa turunan asam betulinat baru dengan aktivitas yang diprediksikan lebih baik. Hasil dari analisis HKSA diperoleh persamaan HKSA yang dapat memprediksikan nilai IC_{50} senyawa turunan asam betulinat baru dan belum disintesis terhadap aktivitas HIV. Senyawa turunan asam betulinat rancangan hasil HKSA kemudian dibandingkan aktivitas prediksinya terhadap salah satu senyawa turunan asam betulinat yang digunakan sebagai data dengan aktivitas terbaik. Hasil perbandingan menunjukkan adanya peningkatan aktivitas dari senyawa yang digunakan sebagai data yaitu 0,34 nM sedangkan senyawa rancangan memiliki aktivitas prediksi sebesar 0,064 nM. Penelitian HKSA bergantung dengan penggunaan deskriptor dan kini berkembang sangat pesat khususnya penggunaan deskriptor 3D yang meningkatkan akurasi prediksi dari aktivitas senyawa yang dibuat (Mushlihin, 2015).

Deskriptor merupakan hasil translasi angka-angka dari sifat fisika-kimia suatu molekul. Deskriptor 3D menginterpretasikan beberapa sifat dari suatu molekul secara tiga dimensi sehingga menjelaskan beberapa sifat yang tidak dapat dijelaskan oleh deskriptor dua dimensi. Nitta dan Kaneko (2020) membandingkan hasil HKSA yang menggunakan deskriptor 2D, 3D dan mengombinasikan keduanya menjadi deskriptor tiga dimensi berbasis konformer. Hasil yang diperoleh adalah adanya peningkatan koefisien determinasi (R^2) serta penurunan rata-rata kesalahan mutlak atau *mean absolute error* (MAE) dari deskriptor 2D ke deskriptor 3D, hal ini sejalan dengan hasil HKSA oleh Arthur dkk. (2016) yang menggunakan deskriptor 3D pada HKSA senyawa turunan alkaloid sehingga persamaan HKSA dengan aktivitas antikanker sel P-388 yang diperoleh memiliki R^2 sebesar 0,9041 dan MAE 1,02. Salah satu kelompok senyawa yang telah diujikan aktivitasnya sebagai antikanker terhadap sel P-388 adalah turunan asam sinamat.

Asam sinamat merupakan senyawa kimia aromatik dengan gugus akrilat dan karboksilat yang berkonjugasi ke cincin aromatik. Keberadaan gugus akrilat menyebabkan adanya keberagaman dari struktur sinamat karena memberikan konfigurasi cis dan trans (Ruwizhi dan Aderibigbe, 2020). Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa asam sinamat dan turunannya memiliki keragaman bioaktivitas seperti antioksidan (Kiliç dan Yeşiloğlu, 2013; Thiago dkk., 2015; Chen, 2016), antimalaria (Boss dkk., 2016), antihipertensi (McCormack dan Wagstaff, 2003), antidiabetes (Adisakwattana dkk., 2005; Adisakwattana dkk., 2008; Gandhi dkk., 2011), anti-inflamasi (Kumar dkk., 2005; Sun dkk., 2007), antifungi (König dkk., 2014), antimikroba (Narasimhan dkk., 2004; Zhu dkk., 2000; Parle dan Arora, 2017), antibakteri (Azmi dkk., 2020), antiviral terhadap virus tuberkolosis (De dkk., 2012), antitumor (Hood dan Shah, 2016), dan antikanker (Bezerra dkk., 2013). Beberapa penelitian melakukan konversi gugus yang ada pada asam sinamat sehingga menghasilkan turunan sinamat yang memiliki aktivitas yang lebih baik.

Penelitian yang dilakukan oleh Koolaji dkk. (2013), menunjukkan aktivitas antikanker terhadap sel kanker leukemia K-562 dari tiga senyawa yang telah disintesis yaitu 3-[4-(3-metil-but-2-eniloksi)-fenil]-akrilat metil ester dengan nilai IC_{50} 97,7 μ M, 3-[4-(4-hidroksi-3-metil-but-2-eniloksi)-fenil]-akrilat metil ester dengan nilai IC_{50} 70,8 μ M, dan 3-[4-(3-metil-4-okso-but-2-eniloksi)-fenil]-akrilat metil ester dengan nilai IC_{50} 57,5 μ M. Ketiga senyawa tersebut disintesis dari asam kumarat dan memiliki kemiripan struktur satu sama lain yang merupakan turunan metil ester dari asam kumarat. Hal ini menunjukkan bahwa adanya perbedaan struktur dari satu gugus dapat memengaruhi aktivitas senyawa. Salah satu aktivitas dari senyawa etil para metoksi sinamat (EPMS) adalah anti-angiogenesis dengan

persen inhibisi sebesar 50,9% untuk penambahan EPMS sebanyak 30 μg (Ekowati dkk., 2015). Senyawa turunan asam sinamat lain yaitu *piplartine* yang disintesis oleh Bezzera dkk. (2013), memiliki aktivitas kuat terhadap beberapa sel kanker leukemia seperti leukemia promyelosit (sel HL-60) dengan IC_{50} 5,3 μM , leukemia limfosit (sel CEM) dengan IC_{50} 4,4 μM , leukemia myeloid (sel K-562) dengan IC_{50} 5,7 μM , leukemia limfoblas (sel MOLT-4) dengan IC_{50} 1,7 μM , dan leukemia limfosit (sel P-388) dengan IC_{50} 2,8 μM . Hubungan antara struktur senyawa dengan aktivitasnya dapat dilihat dari interaksinya dengan protein target karena perubahan kecil dari struktur dapat mengubah interaksi senyawa ligan dengan protein target. Interaksi antara senyawa turunan asam sinamat dengan protein target dari sel kanker P-388 dapat dipantau secara *in silico* melalui *molecular docking*.

Molecular docking adalah pendekatan berbasis struktur yang bertujuan untuk memprediksi model pengikatan dan afinitas kompleks yang terbentuk dari dua atau lebih molekul penyusun dengan struktur yang diketahui. *Molecular docking* secara sederhana adalah teknik pemodelan molekul yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara protein (enzim) dengan molekul kecil (ligan). Kemampuan protein (enzim) dan asam nukleat untuk berinteraksi dengan ligan membentuk kompleks supramolekul berperan penting dalam dinamika protein yang dapat meningkatkan atau menghambat fungsi biologis (Roy dkk., 2015). Firdaus dkk. (2021) menyintesis 4 senyawa turunan sinamat yaitu *N*-morfolinil-kafeamida (1), *N*-morfolinil-kumaramida (2), *N*-pirolidin-kafeamida (3), dan *N*-pirolidin-kumaramida (4) kemudian melakukan *docking* terhadap keempat struktur tersebut. Hasil *docking* menunjukkan bahwa energi ikat (*binding energy*) yang dihasilkan dari interaksi antara senyawa 1-4 dengan protein sel P-388 secara berturut-turut

adalah -5,42; -5,58; -5,40; dan -5,55 kkal/mol, hal ini sejalan dengan aktivitasnya secara *in vitro* yang memiliki nilai IC_{50} 19,35; 1,48; 53,46; dan 11,35 $\mu\text{g/mL}$. Keempat senyawa yang disintesis memberikan hasil yang sangat baik untuk menjadi agen kemoterapi terhadap sel kanker P-388. Namun, permasalahan utama dalam kemoterapi kanker saat ini adalah reaksi resistensi obat kanker yang terjadi pada membran sel kanker. Mekanisme resistensi obat yang menyebabkan penurunan akumulasi obat pada sel kanker adalah overekspresi *Permeability-glycoprotein* (P-gp) pada plasma membran.

Berdasarkan uraian tersebut, pencarian senyawa baru dengan metode *in silico* (HKSA dan *docking*) perlu dilakukan untuk memperoleh senyawa baru dengan aktivitas yang lebih baik dan hanya membutuhkan waktu singkat, biaya minim serta tenaga manusia sedikit. Penentuan persamaan HKSA yang dilakukan dengan baik dan memenuhi beberapa standar yang diperlukan akan meningkatkan akurasi aktivitas prediksi dari turunan senyawa asam sinamat. Pada penelitian ini telah dilakukan analisis HKSA terhadap 24 senyawa turunan asam sinamat sehingga dapat diperoleh senyawa-senyawa rancangan dengan aktivitas prediksi yang lebih baik, kemudian merancang alur sintesis melalui studi retrosintesis serta melihat interaksi antara senyawa hasil pemodelan HKSA dengan reseptor protein sel kanker P-388 menggunakan analisis *molecular docking*.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang ditemukan dalam penelitian ini adalah:

1. bagaimana model persamaan HKSA yang baik serta deskriptor yang berperan dalam menentukan aktivitas prediksi senyawa turunan asam sinamat baru?

2. bagaimana struktur senyawa rancangan hasil pemodelan HKSA dengan aktivitas prediksi yang lebih baik?
3. bagaimana alur sintesis senyawa rancangan hasil pemodelan HKSA melalui studi retrosintesis?
4. bagaimana interaksi senyawa rancangan hasil pemodelan HKSA dengan protein target sel kanker P-388?

1.3 Maksud dan Tujuan Penelitian

1.3.1 Maksud Penelitian

Maksud dari penelitian ini adalah untuk melakukan analisis HKSA senyawa turunan sinamat dan melakukan pemodelan senyawa baru dengan aktivitas prediksi serta melakukan *molecular docking* untuk melihat interaksi senyawa hasil HKSA dengan protein target sel kanker P-388.

1.3.2 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. menentukan persamaan HKSA yang tepat serta jenis deskriptor yang memiliki peran penting dalam menentukan aktivitas prediksi senyawa turunan asam sinamat baru,
2. merancang senyawa turunan asam sinamat dengan aktivitas prediksi sebagai antikanker lebih baik berdasarkan persamaan HKSA,
3. mengusulkan alur sintesis senyawa rancangan hasil HKSA melalui studi retrosintesis,
4. mengidentifikasi interaksi senyawa hasil pemodelan HKSA dengan reseptor protein target sel kanker P-388 melalui *molecular docking*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. memberikan pemahaman tentang metode *in silico* HKSA sebagai salah satu alternatif pencarian senyawa aktif baru,
2. memberikan data senyawa baru yang memiliki potensi aktivitas antikanker terhadap sel kanker P-388 yang lebih baik dan mengusulkan alur sintesisnya,
3. memberikan kontribusi terhadap pengembangan ilmu pengetahuan secara terkhusus bidang kimia komputasi senyawa organik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

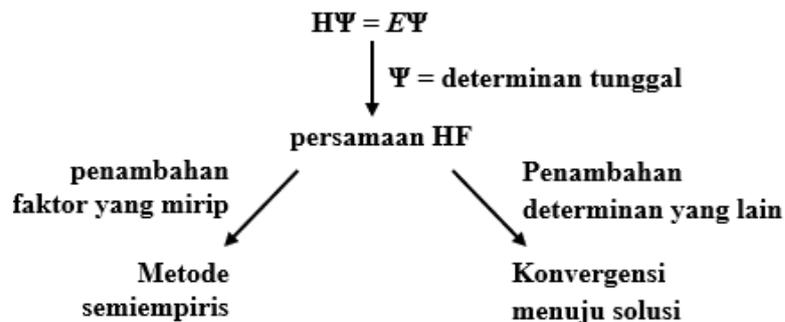
2.1 Metode Kimia Komputasi

Kimia komputasi adalah cabang ilmu kimia yang menggunakan hasil kimia teori yang diterjemahkan ke dalam program komputer untuk menghitung sifat-sifat molekul dan perubahannya (Prianto, 2007). Kimia komputasi dengan cepat muncul sebagai subbagian kimia teoritis, yang mana fokus utamanya adalah pada pemecahan masalah terkait kimia dengan perhitungan. Metode teoritis harus diterjemahkan ke dalam program komputer yang berfungsi untuk menghasilkan data. Algoritma yang berbeda mungkin memiliki perilaku berbeda dalam praktiknya dan menjadi perlu untuk dapat mengevaluasi apakah jenis perhitungan tertentu dapat dilakukan dengan komputer yang tersedia (Jensen, 2017).

2.1.1 *Ab Initio*

Ab initio berasal dari bahasa Latin yang artinya “dari awal” merupakan suatu metode yang menghasilkan data tanpa mengacu pada data eksperimen. Metode komputasi yang rumit diperlukan dalam pengerjaan sistem banyak elektron karena kompleksitas dari dinamika sistemnya, sehingga perlu penyederhanaan yang signifikan baik secara konseptual maupun komputasi. Proses penyederhanaan tersebut dapat diperoleh dengan memperkenalkan model partikel independen yang mana gerakan satu elektron dianggap independen dari dinamika semua elektron lainnya. Model Hartree-Fock (HF) adalah model komputasi yang berteori bahwa setiap elektron dijelaskan oleh orbital dan fungsi gelombang total diberikan sebagai produk orbital (Jensen, 2017).

Model HF dapat dianggap sebagai titik percabangan (Gambar 1) yang mana pendekatan tambahan dapat mengarahkan model komputasi ke metode semiempiris, atau dapat ditingkatkan untuk menghasilkan model yang memusatkan solusi persamaan Schrodinger elektronik dengan tepat. Teori HF hanya menjelaskan interaksi rata-rata elektron, dan akibatnya mengabaikan korelasi antara elektron. Metode yang mencakup korelasi elektron memerlukan fungsi gelombang multideterminan, karena HF adalah fungsi gelombang determinan tunggal terbaik (Jensen, 2017). Perhitungan komputasi dengan akurasi tinggi, umumnya, menggunakan pendekatan metode *ab initio*, akan tetapi pendekatan ini memiliki kekurangan seperti waktu perhitungan komputasinya lama dibandingkan dengan perhitungan yang menggunakan pendekatan mekanika molekul (Prianto, 2007).



Gambar 1. Model HF sebagai poin awal dari pendekatan lain (Jensen, 2017)

2.1.2 Semiempiris

Metode semiempiris diturunkan dari model HF dengan mengabaikan semua integral yang melibatkan lebih dari dua inti dalam konstruksi matriks Fock, karena model HF hanya memiliki akurasi yang terbatas sehingga perkiraan akan menghasilkan model yang buruk. Metode semiempiris memiliki keberhasilan yang bergantung pada pengubahan integral yang tersisa menjadi parameter dan

menyesuaikannya dengan data eksperimen, terutama energi molekul dan geometri. Metode tersebut secara komputasi jauh lebih efisien daripada metode *ab initio* (HF), tetapi terbatas pada sistem yang memiliki parameter (Jensen, 2017). Terdapat beberapa jenis metode semiempiris seperti *modified neglect of diatomic overlap* (MNDO), *Austin Model 1* (AM1) dan *parameterization method 3* (PM3).

Metode MNDO telah ditemukan memberikan hasil kualitatif yang masuk akal untuk banyak sistem organik. Ada beberapa kasus metode MNDO memberikan hasil yang salah secara kualitatif atau kuantitatif, seperti energi eksitasi elektron yang seringkali terabaikan, hambatan aktivasi cenderung terlalu tinggi, konformer yang benar tidak selalu dihitung sebagai energi terendah, hambatan rotasi ikatan terlalu kecil, senyawa hipervalen dan molekul yang berdesakan secara sterik dianggap terlalu tidak stabil. Metode AM1 umumnya memprediksi energi pembentukan lebih akurat daripada MNDO. Tergantung pada sifat sistem dan informasi yang diinginkan, baik AM1 atau PM3 akan sering memberikan hasil yang paling akurat yang dapat diperoleh untuk molekul organik dengan metode semiempiris. Terdapat beberapa batasan yang diketahui dalam hasil yang diperoleh dari metode AM1 seperti memprediksi cincin rotasi terlalu stabil, energi pembentukan yang diprediksi cenderung tidak akurat untuk molekul dengan lokalisasi muatan dalam jumlah besar, kesalahan sistematis dalam energi gugus alkil yang memprediksinya menjadi stabil. Metode PM3 menggunakan persamaan yang hampir sama dengan metode AM1 bersama dengan serangkaian parameter yang ditingkatkan. Metode PM3 lebih akurat daripada AM1 untuk menentukan sudut ikatan hidrogen, tetapi AM1 lebih akurat untuk menentukan energi ikatan hidrogen. Metode PM3 dan AM1 juga lebih populer daripada metode semiempiris lainnya karena ketersediaan algoritma untuk memasukkan solusi dalam perhitungan tersebut (Thiel, 2013).

2.1.3 Density Functional Theory (DFT)

Density Functional Theory (DFT) dalam versi Kohn-Sham dapat dianggap sebagai penyempurnaan dari teori HF yang mana korelasi elektron dimodelkan dengan fungsi kerapatan elektron. Model DFT adalah model partikel independen dan sebanding dengan HF secara komputasi, tetapi memberikan hasil yang jauh lebih baik. Dasar teori dari DFT adalah energi elektronik keadaan dasar ditentukan sepenuhnya oleh kerapatan elektron, dengan kata lain terdapat korespondensi satu-satu antara kerapatan elektron suatu sistem dan energi (Jensen, 2017).

2.2 Computer-Aided Drug Design (CADD)

Computer-aided drug design (CADD) merupakan metode pencarian atau pemodelan senyawa obat dengan aktivitas tertentu dengan bantuan komputer dan perangkat lunak pendukung (Surabhi dan Singh, 2018). Metode komputasi desain obat didasarkan sepenuhnya pada postulat bahwa senyawa aktif secara farmakologis bertindak melalui interaksi dengan target makromolekulnya, terutama protein atau asam nukleat. Faktor utama dari interaksi tersebut adalah permukaan molekul, tekanan elektrostatik, interaksi hidrofobik, dan pembentukan ikatan hidrogen. Faktor-faktor ini terutama dipertimbangkan pada beberapa titik evaluasi dan prediksi interaksi molekul. Tahapan dalam penemuan obat dari konsep ke pasar mencakup tujuh langkah mendasar yaitu pemilihan penyakit yang ingin dicari obatnya, pemilihan target pengobatan yang tepat, identifikasi senyawa yang berpotensi, optimalisasi senyawa, uji coba pra-medis, pemeriksaan uji coba medis, dan pengoptimalan farmakogenomik yang dalam praktiknya, lima langkah terakhir harus dilakukan berulang kali hingga didapatkan obat yang baik. Pendekatan dalam merancang obat baru melalui CADD terbagi dua yaitu pendekatan secara

langsung yang berbasis struktur protein (*structure base drug design*, SBDD) dan pendekatan secara tidak langsung yang berbasis ligan (*ligand base drug design*, LBDD) (Kawade dkk., 2021).

Pendekatan desain obat berbasis ligan melibatkan analisis ligan yang diketahui berinteraksi dengan protein target. Metode ini menggunakan satu set struktur senyawa referensi yang dikumpulkan dari senyawa yang diketahui berinteraksi dengan target yang diinginkan dan menganalisis struktur 2D atau 3D senyawa tersebut. Desain obat dapat didasarkan pada proses penggunaan ligan yang diketahui dari protein target jika data yang berkaitan dengan struktur 3D protein target tidak tersedia (Kawade dkk., 2021). Metode LBDD mengasumsikan bahwa senyawa yang memiliki kesamaan struktur juga memiliki aksi biologis dan interaksi yang sama dengan protein target. Umumnya teknik berbasis ligan adalah pendekatan berbasis farmakofor dan hubungan kuantitatif aktivitas struktur (HKSA) (Surabhi dan Singh, 2018).

2.3 Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA)

Hubungan kuantitatif struktur-aktivitas merupakan hasil akhir dari suatu proses yang dimulai dengan mendeskripsikan suatu struktur molekul dan diakhiri dengan kesimpulan, hipotesis, dan prediksi dari sifat fisikokimia dan biologis molekul tersebut. Analisis HKSA didasarkan pada asumsi bahwa struktur suatu molekul (secara geometri, elektronik, sterik) bertanggung jawab terhadap sifat fisika, kimia, dan respon biologis molekul tersebut yang digambarkan dalam beberapa deskriptor. Aktivitas suatu bahan kimia yang memiliki kemiripan dan merupakan senyawa baru yang akan dirancang dan belum diuji dapat diketahui aktivitasnya dengan menggunakan model HKSA (Todeschini dan Consonni, 2009).

Menurut Doucet dan Panaye (2010), hipotesis yang mendasari dilakukannya pengujian HKSA yaitu karena setiap molekul memiliki sifat-sifat (geometrik dan elektronik) yang berpengaruh terhadap sifat fisikokimia serta efek biologis molekul tersebut sehingga dapat diasumsikan dari suatu rangkaian molekul yang memiliki respon biologis yang sama serta cara kerja yang sama maka kerja dari molekul tersebut dapat diwakilkan oleh deskriptor yang dimiliki molekul tersebut.

Tujuan utama dari model HKSA adalah untuk memprediksi nilai respon (aktivitas/properti/toksisitas) senyawa kimia baru. Prediksi dilakukan untuk senyawa yang tidak digunakan dalam mengembangkan model (*test set* atau *validation set*). Prediksi untuk senyawa yang tidak diketahui dapat dicapai dengan ekstrapolasi data, namun juga jelas bahwa dalam metode ini ada tingkat ketidakpastian tertentu. *Training set* dalam analisis HKSA biasanya digunakan untuk mendefinisikan domain kimia dan senyawa baru, belum teruji, atau hipotesis yang terletak di dalam domain tersebut dapat diprediksi dengan persamaan HKSA yang diberikan. Studi HKSA memberikan dukungan yang cukup baik untuk ahli kimia dalam memilih molekul dengan sifat yang diinginkan sebelum sintesisnya (Roy dkk., 2015).

Pengumpulan data untuk melakukan HKSA harus dilakukan secara cermat dan hati-hati karena model dari HKSA memiliki keterbatasan akurasi pada eksperimen dengan kualitas yang sangat tinggi. Cara yang bisa dilakukan untuk menghindari ketidakakuratan model HKSA jika *data set* diperoleh dari literatur maka sebaiknya data diambil hanya dari satu literatur saja atau dari beberapa sumber yang hampir sama proses dan perlakuannya saat bereksperimen. Tahapan berikutnya dalam HKSA adalah penentuan deskriptor yang tepat, akan

tetapi pada kebanyakan kasus tidak ada yang menyatakan deskriptor mana yang terbaik untuk digunakan, sehingga perlu untuk mencari dan menentukan deskriptor mana yang tepat dan paling berperan menggunakan aplikasi BuildQSAR (Todeschini dan Consonni, 2009).

2.3.1 Deskriptor HKSA

Deskriptor molekul adalah hasil dari logika dan matematika yang mengubah informasi yang dikodekan dalam suatu molekul kemudian direpresentasikan ke dalam angka-angka yang berguna bagi penelitian berikutnya, baik sebagai pengetahuan tentang molekul tersebut maupun sebagai model untuk memprediksikan molekul lain. Deskriptor molekul juga demikian yang memiliki beberapa arti berbeda tergantung pada perspektif yang diamati (Todeschini dan Consonni, 2009). Deskriptor 3D merupakan deskriptor yang menginterpretasikan beberapa sifat dari suatu molekul secara tiga dimensi sehingga menjelaskan beberapa sifat yang tidak dapat dijelaskan lewat deskriptor 2D. Parameter yang dijelaskan dalam deskriptor 3D seperti elektronik, parameter spasial, analisis bentuk molekul atau *molecular shape analysis* (MSA), analisis medan molekul atau *molecular field analysis* (MFA), dan analisis permukaan reseptor atau *receptor surface analysis* (RSA). Medan sterik dan elektrostatik dihitung di sekitar molekul dengan kelompok probe berbeda yang ditempatkan di semua persimpangan kisi pada ruang 3D (Roy dkk., 2015).

2.3.2 Metode Statistika *Multi Linear Regression* (MLR)

Pendekatan berbasis regresi digunakan ketika kedua variabel respon dan variabel independen berupa data kuantitatif. Model regresi yang dihasilkan dapat

menghitung data respons kuantitatif dari model. Regresi linier berganda atau *multi linear regression* (MLR) adalah salah satu metode HKSA yang paling populer karena kesederhanaannya dalam pengoperasian, reproduktivitas, dan kemampuannya untuk memungkinkan interpretasi yang mudah dari fitur yang digunakan. Metode MLR menjadi suatu pendekatan regresi variabel dependen (properti respons atau aktivitas) pada lebih dari satu deskriptor (Roy dkk., 2015).

Teknik prediksi bertujuan untuk meminimalkan kombinasi kesalahan dan kompleksitas. Model regresi yang lebih sederhana akan memudahkan penggunaannya, oleh karena itu teknik prediksi yang baik mengurangi dimensi data dan kesalahan prediksi serta memberikan garis regresi yang semakin mendekati lurus (*smooth line*). Kelebihan metode MLR dibandingkan metode statistik lain adalah kesederhanaan dan keakuratan dalam memprediksi, karena tidak perlu standarisasi dan mudah diinterpretasikan, dengan syarat data yang digunakan harus memiliki variabel independen yang tidak terikat satu sama lain (Li dkk., 2009).

2.3.3 Validasi Persamaan HKSA

Validasi adalah aspek penting dari setiap pemodelan HKSA yang mencakup penilaian masalah seperti kualitas data sehingga dapat memprediksi data aktivitas menggunakan teknik validasi silang (Veeratomy dkk., 2011). Validasi internal model HKSA dilakukan berdasarkan molekul yang terlibat dalam pengembangan model HKSA. Validasi internal melibatkan prediksi aktivitas molekul yang dipelajari, diikuti dengan estimasi parameter untuk mendeteksi ketepatan prediksi. Teknik validasi silang terutama melibatkan validasi internal yang mana sampel dari n (jumlah pengamatan) dipartisi menjadi subset kalibrasi (yaitu, *training set*) dan validasi (yaitu, *test set*). Subset kalibrasi digunakan untuk menyusun model,

sedangkan subset validasi digunakan untuk menguji seberapa baik model memprediksi data baru berupa data yang tidak digunakan dalam prosedur kalibrasi. Validasi internal cocok digunakan untuk menilai kualitas dan kesesuaian model, tetapi memiliki kelemahan utama dari pendekatan ini yaitu kurangnya prediktabilitas model ketika diterapkan pada kumpulan data yang benar-benar baru. Validasi internal hanya mempertimbangkan senyawa kimia yang termasuk dalam kumpulan senyawa yang sama, akibatnya tidak dapat menilai kemampuan prediksi model yang dikembangkan ketika telah digunakan untuk memprediksi kumpulan senyawa yang baru (Roy dkk., 2015).

Validasi internal memiliki beberapa parameter yang harus dipenuhi untuk menyatakan bahwa persamaan HKSA yang dibuat oleh *training set* dapat digunakan. Parameter pada validasi internal yang umum digunakan antara lain adalah koefisien determinasi (R^2), koefisien determinasi yang disesuaikan (R^2_{adj}), validasi silang (Q^2), *prediction residual error sum of square* (PRESS), selisih R^2 dengan R^2_{adj} ($|R^2 - R^2_{adj}|$) dan selisih R^2 dengan Q^2 ($|R^2 - Q^2|$). Metode internal yang paling umum untuk memvalidasi model adalah pemasangan kuadrat terkecil atau *least squares fitting*. Metode validasi ini mirip dengan regresi linier dan merupakan R^2 (koefisien korelasi kuadrat atau koefisien determinasi) untuk perbandingan antara aktivitas yang diprediksi dan eksperimen. Nilai R^2 dapat dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$R^2 = \left[\frac{n' \sum xy - (\sum x)(\sum y)}{\sqrt{[n' \sum (x^2) - (\sum x)^2][n' \sum (y^2) - (\sum y)^2]}} \right]^2 \quad (1)$$

Nilai n' merupakan banyaknya data yang digunakan (banyaknya data *training set*), x adalah nilai aktivitas eksperimen dari data, dan y adalah nilai aktivitas prediksi

sesuai persamaan HKSA dari data. Persamaan HKSA dinyatakan baik apabila memiliki R^2 data *training* lebih besar dari 0,6 dan semakin baik bila semakin mendekati 1 (linier) (Veerasamy dkk., 2011). Nilai R^2 akan semakin mendekati 1 bila terjadi penambahan variabel, hal ini menjadi suatu kelemahan tersendiri dari R^2 karena semakin banyak variabel independen yang digunakan maka akan semakin banyak “noise” dalam model tersebut dan ini tidak dapat dijelaskan oleh R^2 . R^2_{adj} hadir untuk melengkapi kekurangan dari R^2 karena R^2_{adj} sudah mempertimbangkan jumlah data dan jumlah variabel yang digunakan. Secara sistematis, nilai R^2_{adj} dapat dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$R^2_{adj} = 1 - \left[(1 - R^2) \left(\frac{n' - 1}{n' - p - 1} \right) \right] \quad (2)$$

Nilai R^2 dan n' sama seperti pada persamaan (1), nilai p merupakan banyaknya deskriptor yang digunakan pada persamaan HKSA. Persamaan HKSA dinyatakan baik apabila memiliki R^2_{adj} lebih besar dari 0,6 dan semakin baik bila semakin mendekati 1 (linier) (Abdullahi dkk., 2020; Veerasamy dkk., 2011). Selisih nilai R^2 dan R^2_{adj} menunjukkan diterima atau tidaknya jumlah deskriptor yang digunakan. Jumlah deskriptor diterima bila selisihnya kurang dari 0,3. Metode lain dalam memvalidasi model internal adalah validasi silang yang sering digunakan untuk menentukan seberapa besar model dapat digunakan untuk kumpulan data tertentu. Proses validasi silang mengulang regresi berkali-kali pada himpunan bagian data dengan mengeluarkan salah satu atau lebih data dari himpunan data dan menghitung nilai R^2 masing-masing. Koefisien determinasi yang divalidasi silang biasanya lebih kecil dari R^2 keseluruhan untuk persamaan HKSA dan digunakan sebagai alat diagnostik untuk mengevaluasi kekuatan prediksi dari suatu persamaan. Persamaan untuk menghitung nilai Q^2 adalah sebagai berikut:

$$Q^2 = 1 - \frac{\text{PRESS}}{\sum (y_i - y_m)^2} \quad (3)$$

Nilai y_i merupakan nilai aktivitas observasi yang dikeluarkan dari himpunan data dan nilai y_m merupakan rata-rata dari nilai aktivitas data yang digunakan. Nilai validasi silang yang semakin tinggi dianggap sebagai indikator atau bahkan bukti akhir dari daya prediksi yang tinggi dari model HKSA. Syarat minimal dari nilai Q^2 adalah 0,5 (makin tinggi makin baik). Model akan dicurigai *overfitting* (berlebihan) ketika nilai R^2 dari model aslinya secara signifikan lebih besar dari nilai Q^2 (sekitar >25%) sehingga menjadi salah satu parameter agar persamaan HKSA dinyatakan baik apabila selisih R^2 dan Q^2 tidak lebih dari 0,3. Nilai Q^2 sangat dipengaruhi oleh nilai PRESS karena semakin rendah nilai PRESS maka semakin besar nilai Q^2 . Persamaan untuk menghitung PRESS sebagai berikut:

$$\text{PRESS} = \sum \left(y_{\text{pred},i} - y_i \right)^2 \quad (4)$$

Nilai $y_{\text{pred},i}$ merupakan nilai aktivitas prediksi tanpa nilai y_i dan nilai y_i sama seperti pada persamaan 3 (Veerasamy dkk., 2011; Abdullahi dkk., 2020).

Validasi eksternal dilakukan menggunakan data eksternal untuk tujuan prediksi, namun jika tidak ada data yang benar-benar eksternal maka kumpulan data asli dibagi menjadi kumpulan *training set* dan *test set*, sehingga memungkinkan validasi eksternal. Pembagian kumpulan data ini dapat dilakukan dengan banyak cara. Pembagian *data set* awal pada validasi eksternal menjadi *training set* dan *test set*, kemudian model yang dikembangkan dengan *training set* dan model yang dibangun, digunakan untuk memeriksa validasi eksternal dengan memanfaatkan molekul set uji yang tidak digunakan dalam proses pengembangan model. Validasi

eksternal memastikan prediktabilitas dan penerapan model HKSA yang dikembangkan untuk prediksi molekul yang belum diuji (Roy dkk., 2015).

Parameter pada validasi eksternal yang umum digunakan antara lain adalah R^2 , koefisien determinasi termodifikasi (r_m^2), $r^2 - r_0^2/r^2$, dan R^2_P . Fungsi dari perhitungan nilai R^2 pada data *test set* sama seperti validasi internal pada *training set* dengan rumus yang sama namun berbeda sumber data. Tidak seperti R^2 , statistik r_m^2 tidak hanya didasarkan pada jumlah terbatas senyawa *test set* tetapi mencakup prediksi untuk senyawa *test set* dan *training set*, sehingga parameter ini didasarkan pada prediksi jumlah senyawa yang sebanding. Statistik r_m^2 akan menguntungkan ketika ukuran *test set* sangat kecil serta parameter validasi eksternal berbasis regresi mungkin kurang dapat diandalkan dan sangat bergantung pada pengamatan *test set* individual. Nilai r_m^2 dapat dihitung menggunakan persamaan berikut:

$$r_m^2 = r^2 \times (1 - \sqrt{r^2 - r_0^2}) \quad (5)$$

Nilai r^2 adalah koefisien korelasi kuadrat antara nilai observasi dan prediksi dan r_0^2 adalah koefisien korelasi kuadrat antara nilai observasi dan prediksi dengan nilai intersep ditetapkan ke nol. Nilai r_m^2 lebih besar dari 0,5 dapat diambil sebagai indikator prediktabilitas eksternal yang baik. Nilai r_0^2 dapat dihitung dengan persamaan berikut:

$$r_0^2 = 1 - \frac{\sum (y_{\text{obs}} - k \times y_{\text{pred}})^2}{\sum (y_{\text{obs}} - \bar{y}_{\text{obs}})^2} \quad (6)$$

Aktivitas observasi (y_{obs}) merupakan data sekunder dari data *test set* sesuai hasil penelitian yang telah dilakukan sedangkan y_{pred} merupakan aktivitas data *test set* yang diprediksikan menggunakan persamaan HKSA. Nilai \bar{y}_{obs} adalah rata-rata dari data aktivitas observasi. Nilai k merupakan kemiringan plot yang diamati terhadap

konsentrasi yang diprediksi dari *test set* tanpa intersep dengan persamaan sebagai berikut (Abdullahi dkk., 2020; Veerasamy dkk., 2011):

$$k = \frac{\sum(y_{\text{obs}} \times y_{\text{pred}})}{\sum(y_{\text{pred}})^2} \quad (7)$$

Aktivitas seluruh alam semesta bahan kimia tidak dapat diprediksi bahkan oleh model HKSA yang kuat dan tervalidasi. Prediksi respons yang dimodelkan menggunakan HKSA valid hanya jika senyawa yang diprediksi berada dalam domain penerapan model. Domain penerapan adalah wilayah teoritis dari ruang lingkup ilmu kimia yang ditentukan oleh deskriptor model dan respons yang dimodelkan oleh sifat molekul *training set*. Senyawa kimia baru diperiksa keberadaannya dalam domain penerapan dengan penerapan *leverage*. Suatu senyawa akan dianggap berada di luar domain penerapan ketika nilai *leverage* lebih tinggi dari nilai kritis ($3p/n$), yang mana p adalah jumlah variabel model ditambah 1 dan n adalah jumlah objek yang digunakan untuk mengembangkan model (Veerasamy dkk., 2011). Nilai *leverage* dapat dihitung dengan persamaan berikut:

$$f = x(x^T x)^{-1} x^T \quad (8)$$

Nilai x adalah matriks dari deskriptor model dan x^T merepresentasikan matriks *transpose* dari x (Abdullahi dkk., 2020).

Pemilihan *training set* dan *test set* harus didasarkan pada kedekatan anggota *test set* ke titik perwakilan dari *training set* dalam ruang deskriptor multidimensi. Idealnya, pembagian ini harus dilakukan sedemikian rupa sehingga titik-titik yang mewakili *training set* dan *test set* didistribusikan di dalam seluruh ruang deskriptor yang ditempati oleh seluruh kumpulan data dan setiap titik dari kumpulan uji mendekati setidaknya satu senyawa dari kumpulan *training set*. Pendekatan ini

memastikan bahwa prinsip kesamaan dapat digunakan untuk prediksi aktivitas *test set*. Ada beberapa kemungkinan pendekatan yang tersedia untuk pemilihan *training set* dan *test set*. Pendekatan berikut sebagian besar digunakan oleh praktisi HKSA (Roy dkk., 2015):

- a. pemilihan acak, dalam metode ini, kumpulan data dibagi menjadi kumpulan *training set* dan *test set* dengan pemilihan acak belaka.
- b. berdasarkan respons-Y, pendekatan ini didasarkan pada pengambilan sampel aktivitas (respons-Y). Seluruh rangkaian aktivitas dibagi ke dalam grup, dan senyawa yang dimiliki setiap grup secara acak (atau dalam beberapa cara biasa) dibagi ke *training set* dan *test set*.
- c. berdasarkan respons-X, pendekatan lain adalah pemilihan *training set* dan *test set* berdasarkan kesamaan majemuk. Metode ini melihat sifat fisikokimia dan kesamaan struktur senyawa dipertimbangkan untuk pengelompokan senyawa yang sejenis atau homolog. Setelah itu, bagian senyawa yang telah ditentukan sebelumnya secara manual atau dengan cara tertentu ditetapkan ke *training set* dan *test set*.

2.3.4 Perangkat Lunak dalam Menentukan HKSA

Proses HKSA memiliki beberapa tahapan yang pengerjaannya membutuhkan aplikasi dan perangkat lunak tertentu sehingga dibutuhkan aplikasi tersebut dalam membangun persamaan HKSA. Aplikasi tersebut antara lain sebagai berikut:

- a. Avogadro

Avogadro adalah perangkat lunak visualisasi molekuler, yang dapat digunakan tidak hanya untuk menyiapkan *file input* untuk berbagai perangkat lunak

kimia komputasi, tetapi juga untuk memvisualisasikan *file output* darinya. Avogadro menyediakan antarmuka yang intuitif dan interaktif untuk membangun model molekul dan untuk visualisasi struktur dan spektrum molekul. ORCA menyediakan perhitungan struktur elektronik. Avogadro menyediakan cara visual untuk menyiapkan *file input* ORCA dan memvisualisasikan *file ORCA output*. Komputer yang menjalankan aplikasi berupa Windows 10 (64-bit, CPU Intel Core i3-i7 pada 2,4–3,4 GHz dengan RAM 8–16 GB). Penginstalan kedua produk perangkat lunak dapat menggunakan komputer Mac, Windows 7 dan 10 tanpa adanya masalah (Snyder dan Kucukkal, 2021). Penggunaan aplikasi Avogadro dan pengunduhan dapat dilakukan pada tautan berikut <http://avogadro.cc>.

b. ORCA

ORCA adalah alat serba guna yang fleksibel, efisien, dan mudah digunakan untuk kimia kuantum dengan penekanan khusus pada sifat spektroskopi molekul. ORCA menampilkan berbagai macam metode kimia kuantum standar mulai dari metode semiempiris, metode DFT hingga metode *ab initio* berkorelasi tunggal dan multireferensi. ORCA dianggap sebagai alat yang bermanfaat karena mudah digunakan, tidak hanya bagi ahli kimia komputasi, tetapi juga bagi ahli kimia, fisikawan, dan ahli biologi yang tertarik untuk mengembangkan konten informasi lengkap dari data eksperimen dengan bantuan perhitungan. ORCA digunakan untuk pengoptimasian senyawa pada proses HKSA untuk menginterpretasikan senyawa model sehingga memiliki sifat yang mendekati senyawa aslinya di alam. ORCA tersedia untuk platform Windows, Linux dan Mac OS X. Petunjuk pemasangan dapat diakses di <https://sites.google.com/site/orcainputlibrary/setting-up-orca> (Neese, 2017).

ORCA menggunakan fungsi basis Gaussian terkontrak dalam model penanganan integral konvensional dan langsung. Basis kontrak yang tersegmentasi menyebabkan ORCA sangat efisien, kecepatannya mungkin sebanding dengan program alternatif yang paling efisien. Metode kalkulasi yang dapat dilakukan dengan ORCA sangat beragam, mulai dari HF, DFT dan semiempiris (MNDO, AM1 atau PM-3) tersedia di ORCA. ORCA dapat diperoleh secara gratis melalui tautan <http://www.thch.uni-bonn.de/tc/orca/> (Neese, 2012).

c. PaDEL-Deskriptor

Pharmaceutical Data Exploration Laboratory Deskriptor (PaDEL-Deskriptor) adalah salah satu perangkat lunak untuk menghitung deskriptor molekuler dan *fingerprints*. Perangkat lunak ini dapat menghitung 797 deskriptor (663 deskriptor 1D dan 2D deskriptor, serta 134 deskriptor 3D deskriptor) dan 10 jenis *fingerprints*. Deskriptor dan *fingerprints* ini dihitung terutama menggunakan kit pengembangan kimia. Deskriptor dan *fingerprints* tambahan dimasukkan, yang meliputi deskriptor keadaan elektrotopologi tipe atom, volume McGowan, deskriptor hubungan energi bebas linier molekuler, jumlah cincin, jumlah substruktur kimia yang diidentifikasi oleh Laggner, dan *fingerprints* biner dan jumlah substruktur kimia yang diidentifikasi oleh Klekota dan Roth. Kelebihan dari aplikasi PaDEL-Deskriptor adalah berupa aplikasi yang gratis, mudah diakses dan terbuka untuk umum, bisa digunakan pada beberapa platform selain Windows, dan dapat menerima berbagai format *file* (Yap, 2010). Aplikasi PaDEL-Deskriptor dapat diakses dan diunduh pada halaman tautan <http://padel.nus.edu.sg/software/padeldescriptor>.

d. BuildQSAR

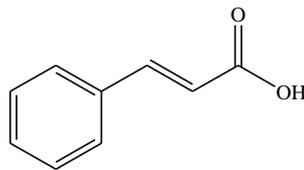
BuildQSAR adalah aplikasi yang memungkinkan untuk merancang

persamaan HKSA berdasarkan data kuantitatif deskriptor dari seri turunan senyawa dengan bioaktivitas yang sama, pembuatan persamaan HKSA merujuk pada metode statistik untuk membangun model matematika yang menghubungkan aktivitas biologis dari serangkaian senyawa dengan sifat fisikokimianya. metode statistik yang paling umum diterapkan dalam studi HKSA adalah MLR dan PLS. Aplikasi BuildQSAR dapat menyusun kumpulan data dengan memasukkan sebanyak mungkin senyawa, jenis aktivitas biologis, dan sifat fisikokimia yang dapat disimpan dan ditangani oleh memori komputernya. Identifikasi majemuk diformat untuk memanfaatkan beberapa operasi yang dapat dilakukan pada kumpulan data. Pencarian sistematis adalah metode yang masih acak, untuk menemukan tiga model variabel terbaik yang dapat dihasilkan dari kumpulan data, misalnya, perlu untuk membangun dan membandingkan semua tiga model variabel yang mungkin. BuildQSAR dapat melakukan pencarian sistematis untuk model terbaik dengan satu hingga lima variabel. Metode kedua untuk mencari model terbaik adalah melalui *genetic algorithm*. pencarian model terbaik dapat diproses dalam hal koefisien korelasi tertinggi atau persamaan *F-test*, dan persamaan standar deviasi terendah. Pencarian *genetic algorithm* bisa sampai enam kali lebih cepat daripada pencarian sistematis dengan jumlah variabel yang sama (Oliveira dan Gaudio, 2000).

2.3.5 HKSA Turunan Asam Sinamat

Asam sinamat (Gambar 2) adalah senyawa karboksilat tak jenuh dengan rumus formula $C_6H_5CH=CHCO_2H$ yang berupa kristal putih berbau seperti madu dan larut sedikit dalam air (Kumar dan Parle, 2019). Asam sinamat dan turunannya tersedia sangat banyak di alam seperti pada tanaman kayu manis, lengkuas, kencur, dan jahe (Sirat dkk., 2011 dalam Mushlihin, 2015). Nama sinamat sendiri berasal

dari kata kayu manis yang digunakan sebagai pewangi, pengawet, pestisida, stimulan, dan lain sebagainya. Bahan-bahan alami seperti kayu manis, *storax* balsam, dan propolis mengandung turunan asam sinamat yang telah lama digunakan sebagai agen antiinfeksi. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa senyawa turunan asam sinamat berupa asam, ester, amida, aldehida, dan alkohol dapat menghambat pertumbuhan bakteri dan jamur (Guzman, 2014).

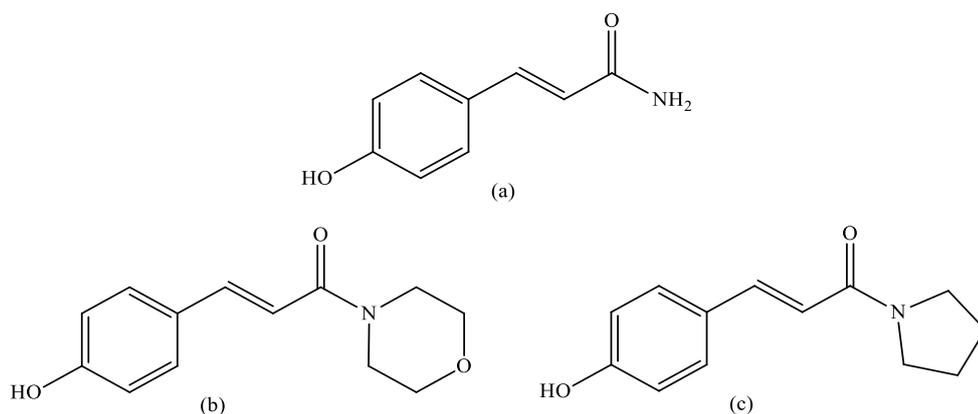


Gambar 2. Struktur kimia asam sinamat (Guzman, 2014)

Aktivitas sinamat dan turunannya sangat beragam, berdasarkan beberapa penelitian asam sinamat dan turunannya memiliki aktivitas antioksidan, antimalaria, antihipertensi, antidiabetes, anti-inflamasi, antifungi, antimikroba, antibakteri, antitumor, dan antikanker (Kumar dan Parle, 2019). Upaya untuk meningkatkan aktivitas asam sinamat dilakukan dengan cara memodifikasi gugus-gugusnya pada posisi para dan meta serta pada gugus karboksilat sehingga didapatkan turunan asam sinamat dengan harapan posisi tersebut bisa berinteraksi dengan sisi aktif dari protein suatu penyakit. Modifikasi biasanya dilakukan dengan jalur sintesis untuk mengubah salah satu atau lebih gugus dari asam sinamat (Ruwizhi dan Aderibigbe, 2020; Firdaus dkk., 2021).

Posisi para dan atau meta biasanya disubstitusikan oleh gugus hidroksi atau alkoksi seperti pada senyawa kumarat, kafeat, ferulat, sinapat, p-metoksi sinamat, dan lain sebagainya. Gugus pada R₄ sangat beragam namun yang sering dilakukan sintesis adalah bentuk ester dan amida, seperti pada penelitian dari Firdaus dkk. (2021) yang melakukan sintesis dengan memodifikasi

struktur *p*-kumaramida (Gambar 3a) menghasilkan senyawa N-morfolinil-kumaramida (Gambar 3b) dan N-pirolidinil-kumaramida (Gambar 3c) sehingga memiliki aktivitas terhadap sel kanker P-388 dengan nilai IC₅₀ sebesar 19,35 dan 53,46 $\mu\text{g/mL}$. Senyawa *p*-kumaramida dengan aktivitas sebesar 44,0 $\mu\text{g/mL}$ mengalami kenaikan nilai aktivitas pada senyawa N-pirolidinil-kumaramida dan mengalami penurunan nilai aktivitas pada senyawa N-morfolinil-kumaramida, hal tersebut menunjukkan adanya hubungan antara struktur senyawa kimia dengan aktivitasnya.

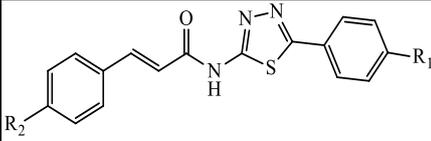
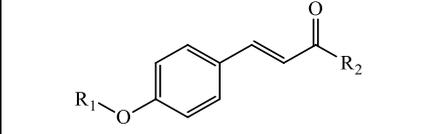
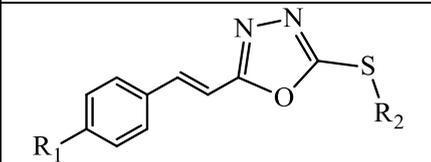
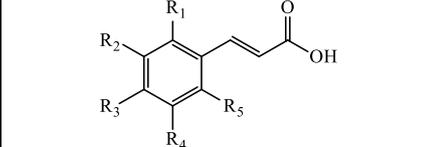
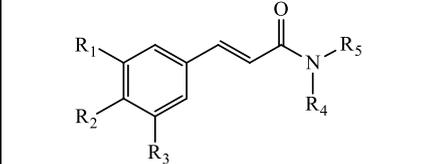
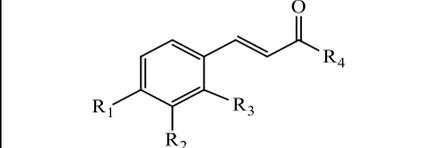


Gambar 3. Modifikasi senyawa *p*-kumaramida (Firdaus dkk., 2021)

Pencarian senyawa baru yang memiliki aktivitas lebih baik dapat dilakukan dengan HKSA. Persamaan HKSA yang diperoleh dapat digunakan untuk merancang senyawa baru dengan aktivitas prediksi lebih baik. Romagnoli dkk. (2014) melakukan HKSA terhadap senyawa turunan aril sinamamida dengan aktivitas terhadap sel kanker HELA, menghasilkan persamaan HKSA yang memiliki nilai $R^2 = 0,85$. Persamaan tersebut tergolong baik untuk digunakan dalam merancang senyawa dengan aktivitas prediksi yang lebih baik (Hadjipavlou-Litina dan Peperidou, 2019). Deskriptor menjadi hal penting dalam HKSA karena perbedaan HKSA yang digunakan dapat meningkatkan atau menurunkan akurasi

prediktabilitas dari hasil HKSA. Mushlihin (2015) melakukan HKSA terhadap turunan asam sinamat dengan aktivitas antikanker terhadap sel P388, deskriptor yang digunakan adalah gabungan deskriptor 2D dan 3D sehingga nilai R^2 dari persamaan HKSA sebesar 0,851. Beberapa penelitian HKSA turunan asam sinamat dirangkum pada Tabel 1.

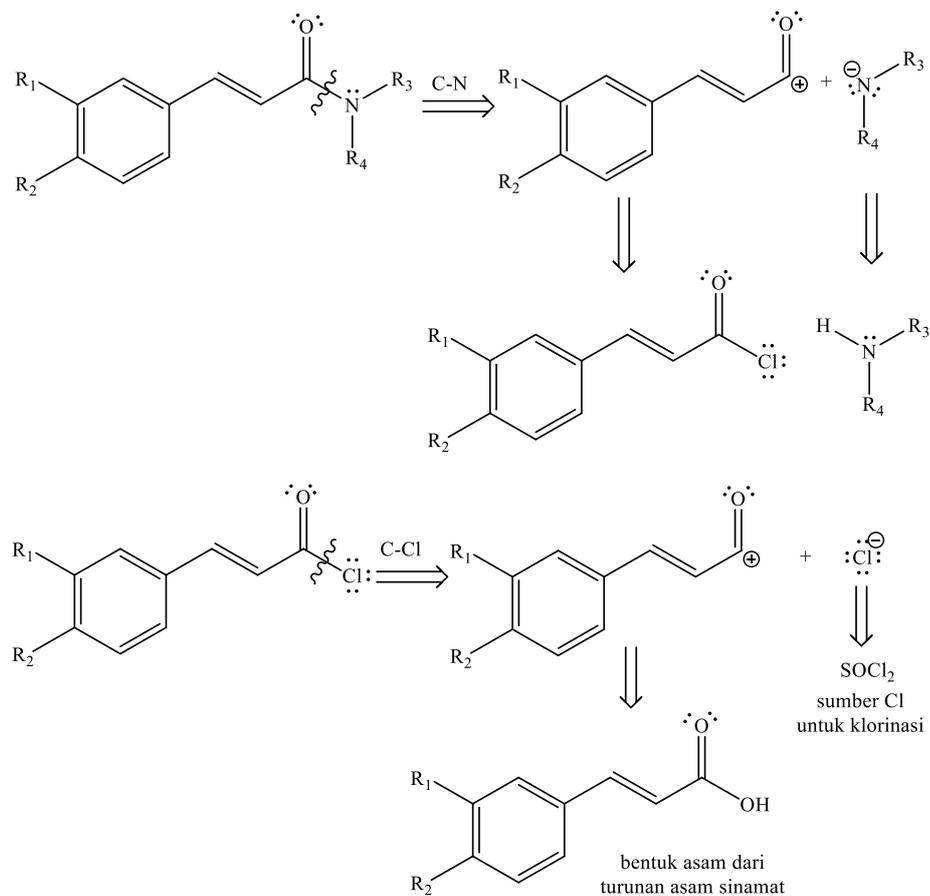
Tabel 1. Penelitian HKSA turunan asam sinamat

Turunan Asam Sinamat	Aktivitas	R^2	Q^2	Referensi
	Sel A549	0,909	0,840	Hadjipavlou-Litina dan Peperidou, 2019
	Sel HELA	0,848	0,715	Hadjipavlou-Litina dan Peperidou, 2019
	Nematisida	0,912	0,762	Chen dkk., 2018
	<i>Selenastrum capricornotum</i>	0,969	0,668	Min dkk., 2019
	Inhibitor lipid peroksidasi	0,879	0,841	Mitra dkk., 2012
	Inhibitor EGFR	0,842	0,776	Shaik dkk., 2017

2.4 Diskoneksi Senyawa Turunan Asam Sinamat

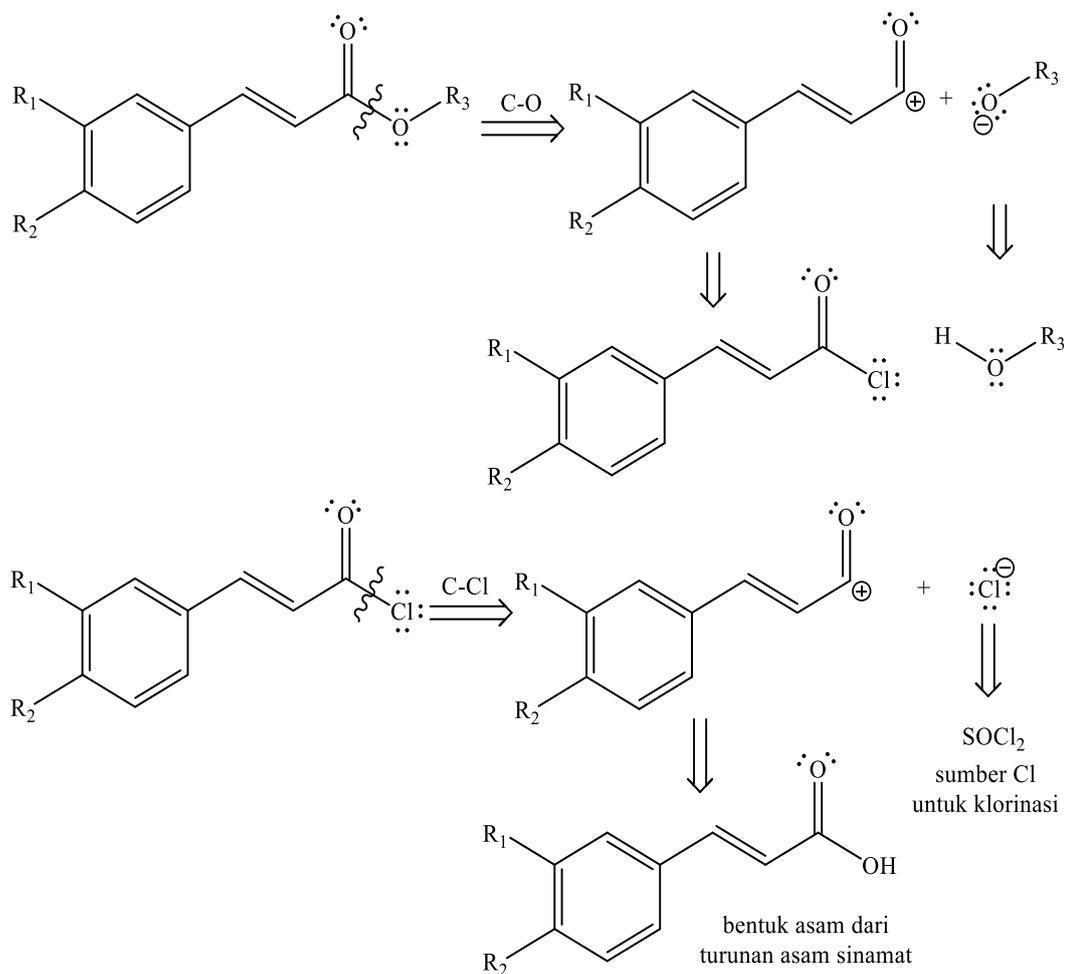
Penelusuran alur sintesis suatu senyawa yang diketahui strukturnya dapat dilakukan melalui studi retrosintesis. Salah satu bagian dari retrosintesis

adalah diskoneksi yang bertujuan untuk membagi-bagi gugus yang ada pada senyawa tersebut sehingga menghasilkan sinton yang kemudian dapat diketahui bahan awal (*starting material*) dari sintesis. Diskoneksi yang dapat dibuat dari struktur turunan asam sinamat bentuk amidanya adalah dengan mendiskoneksi bagian amida sehingga diperoleh amina yang dibutuhkan dan sinton sinamat berupa kation, sinton tersebut dapat diperoleh dari bentuk halidanya (klor). Bagian gugus halida didiskoneksi sehingga diperoleh bentuk asam dari turunan asam sinamat tersebut. Penelusuran dilanjutkan hingga didapatkan senyawa yang mudah didapatkan untuk menjadi *starting material* sintesis. Bentuk retrosintesis secara umum dari dua jenis alur sintesis yang dilakukan oleh Reynaldi (2021) dan Firdaus dkk. (2021) dapat dilihat pada Gambar 4.



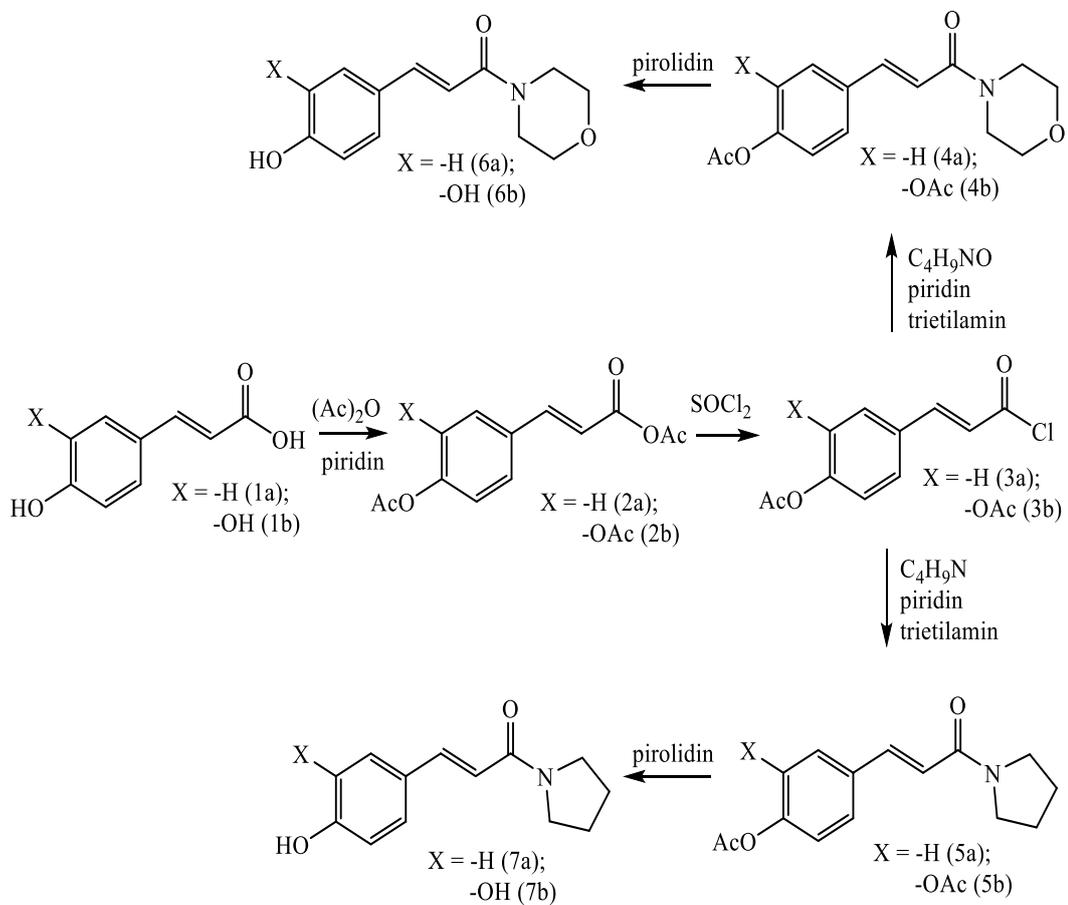
Gambar 4. Retrosintesis turunan asam sinamat bentuk amida

Alasan mengapa perlu adanya tahapan klorinasi adalah amidasi asam karboksilat langsung akan menyebabkan terjadinya reaksi asam basa sehingga perlu digunakan bentuk reaktif dari turunan asam karboksilat yaitu asil halida (asil klorida). Sintesis turunan asam sinamat bentuk ester juga dapat menggunakan retrosintesis seperti di atas dengan mengganti amina menjadi bentuk alkohol dari senyawa target. Salah satu contoh penelitian yang menyintesis bentuk ester dari turunan asam sinamat yaitu sintesis fenetil ferulat yang dilakukan oleh Firdaus dkk. (2018) yang menggunakan asam ferulat (bentuk asam dari turunan asam sinamat) dan fenetil alkohol sebagai *starting material* sehingga alur retrosintesisnya menjadi seperti pada Gambar 5.



Gambar 5. Retrosintesis turunan asam sinamat bentuk ester

Senyawa yang dapat digunakan sebagai *starting material* pada sintesis turunan asam sinamat cukup beragam, seperti asam kumarat dan asam kafeat. Penelitian yang melakukan sintesis dengan *starting material* tersebut sudah banyak dilakukan, salah satunya penelitian oleh Firdaus dkk. (2021), yang menyintesis bentuk morfolinil dan pirolidinil dari asam kumarat dan asam kafeat. Alur sintesis yang ditawarkan dari penelitian tersebut, berkesesuaian dengan hasil diskoneksi pada Gambar 4 yaitu klorinasi *starting material* menjadi bentuk asil halida menggunakan reaktan SOCl_2 , kemudian diamidasi menggunakan amina yang sesuai struktur molekul target. Alur sintesis lengkap beserta bahan yang digunakan dari penelitian tersebut dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Sintesis turunan asam sinamat dari asam kumarat dan asam kafeat (Firdaus dkk., 2021)

2.5 Molecular Docking

Molecular docking atau penambatan molekul merupakan suatu studi mengenai bagaimana dua molekul (seperti obat dan protein) saling bertautan. *Molecular docking* ini secara sederhana didefinisikan sebagai permodelan molekul yang bertujuan untuk mengetahui interaksi antara protein/DNA/RNA dengan molekul yang kecil (ligan). Kemampuan protein untuk berinteraksi dengan ligan ini memiliki pengaruh yang besar terhadap dinamika protein tersebut yang dapat meningkatkan ataupun menghambat fungsi biologisnya. Metode ini bertujuan untuk mencari posisi ligan yang paling tepat dalam berinteraksi dengan protein dan memprediksi afinitas antara ligan terhadap protein dengan sistem perhitungan tertentu (Roy dkk., 2015).

2.5.1 Prinsip *Molecular Docking*

Prinsip dari *docking* meliputi dua tahap yang saling berhubungan, yaitu memprediksikan semua konformasi yang mungkin dari ligan pada sisi aktif dari protein dan mengurutkan skor konformasi tersebut berdasarkan afinitasnya. Prediksi konformasi dari ligan menggunakan suatu algoritma sampling, sedangkan proses pengurutan konformasi menggunakan suatu fungsi skoring (Meng dkk., 2011). *Genetic Algorithm* (GA) adalah salah satu algoritma sampling yang memanfaatkan metode stokastik, yang digunakan pada beberapa *software docking* seperti Autodock dan Gold. Algoritma ini menggunakan metode komputasi yang berkaitan dengan metode probabilistik dengan menerapkan teori evolusi dan teori seleksi alam. Pada tahap awal, algoritma ini menulis kode untuk semua

parameter struktural dari struktur awal ke kromosom yang diwakili oleh vektor. Algoritma pencarian acak kemudian menghasilkan populasi awal kromosom dengan rentang energi tertentu. Populasi kemudian diperiksa dan kromosom dengan energi terendah dipilih sebagai *template* untuk membuat populasi berikutnya (Ferreira dkk., 2015).

Mengetahui situs pengikatan (*active site*) suatu protein sebelum *docking* sangat membantu dalam meningkatkan efisiensi *docking*. Dalam banyak kasus, situs pengikatan diketahui sebelum *docking* dilakukan. Informasi tentang tempat pengikatan dapat ditentukan dengan membandingkan molekul protein target dengan molekul protein lain yang memiliki fungsi serupa, atau dengan informasi tentang struktur protein yang dikristalkan dengan ligan. Bahkan tanpa adanya informasi situs pengikatan, program pengenalan situs aktif protein baik aplikasi maupun diakses secara daring seperti GRID, POCKET, SurfNet, PASS, dan MMC dapat digunakan untuk memprediksi situs aktif suatu protein (Meng dkk., 2011).

Hasil dari proses *molecular docking* mengungkapkan interaksi antara ligan dengan protein target yang berkorelasi dengan aktivitas ligan tersebut. Intensitas interaksi intramolekul meningkat dengan adanya interaksi van der Waals, interaksi dipol-dipol, ikatan hidrogen, dan ikatan ion. Ikatan hidrogen lebih sering dibahas untuk menentukan aktivitas ligan (Patrick, 2013). Contohnya, salah satu penentu aktivitas *camptothecin* sebagai toksin topoisomerase 1 adalah ikatan hidrogen pada residu asam amino arginin (Arg364) dan asam aspartat (Asp533) (Stacker dkk., 2005).

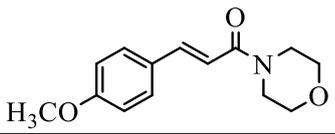
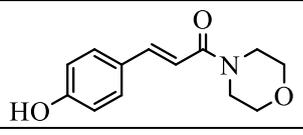
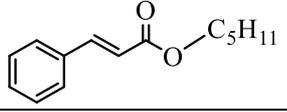
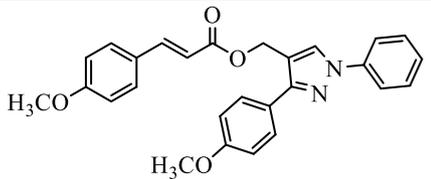
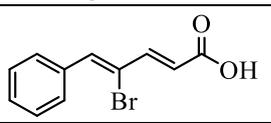
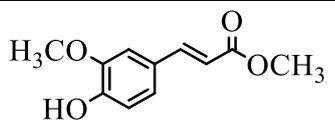
Proses *docking* memerlukan validasi data agar hasil *docking* yang diperoleh dapat dipercaya sebagai proses yang mendekati interaksi sebenarnya dan bisa digunakan untuk penelitian lanjutan. Data yang dianalisa berupa perbandingan nilai ikatan antara ligan pembanding-*ligand binding site receptor* dengan ikatan *ligandcopy-ligand binding site receptor*. Perbandingan nilai tersebut dinyatakan dengan *rate mean square deviation* (RMSD). Metode *docking* dikatakan baik apabila nilai RMSD-nya lebih kecil atau sama dengan 2 dan jika tidak memenuhi nilai tersebut (lebih dari 2) metode yang digunakan tidak dapat dipercaya (Rollando, 2018).

2.5.2 Molecular Docking Turunan Asam Sinamat

Penelitian mengenai *molecular docking* senyawa turunan asam sinamat telah bervariasi dari segi struktur ligan yang diuji coba dan target molekul yang berbeda hingga menghasilkan data interaksi yang berbeda-beda. Reynaldi (2021) melakukan *molecular docking* senyawa morfolinil-p-metoksisnamamida terhadap molekul target enzim topoisomerasi 1 sehingga diperoleh data adanya interaksi berupa ikatan hidrogen dengan residu arginin (Arg364) dengan energi -6,78 kkal/mol. Penelitian serupa dilakukan Firdaus dkk. (2021) yang melakukan *docking* antara senyawa morfolinil kumaramida dan enzim topoisomerase 1 sehingga diperoleh data interaksi ikatan hidrogen antara ligan dengan residu treonin (Thr718) dan energi sebesar -5,42 kkal/mol. Perbedaan nilai energi tersebut dipengaruhi dengan struktur dari senyawa yang memiliki gugus fungsi berbeda sehingga interaksi antara ligan dengan protein target juga berbeda. Interaksi yang muncul dari struktur yang berbeda memiliki sifat interaksi yang berbeda,

namun biasanya interaksi ikatan hidrogen yang paling diperhatikan. Penelitian *molecular docking* terhadap turunan asam sinamat dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. *Molecular docking* terhadap turunan asam sinamat

Ligan	Protein	Energi (kkal/mol)	Interaksi Ikatan Hidrogen	Referensi
	Top1 (1T8I)	-6,78	Arg364	Reynaldi, 2021
	Top1 (1T8I)	-5,42	Thr718	Firdaus dkk., 2021
	CCC2 (7D10)	-12,32	Asn469	Araujo dkk., 2020
	EGFR (1M17)	-5,59	Lys721	Zhang dkk., 2014
	LOX (1RRH)	-6,8	Thr798 dan Ser793	Pontiki dkk., 2014
	ST-PK (5WNI)	-6,56	Lys459 dan Glu474	Perez-Castello dkk., 2020