

Studi Molecular Docking Senyawa Katekin Sebagai Antibakteri

Molecular Docking Study of Catechin Compounds as Antibacterial

Dini Febiane¹, Dwi Puspa Syahirrah¹, Mohammad Firman¹, Ruswanto Ruswanto²

Program Studi Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada
Jl. Clolohan No. 36 Tasikmalaya, Jawa Barat 46115, Indonesia

*Corresponding author email: dinifebianeu12@gmail.com

ABSTRAK

Antibakteri adalah senyawa yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri tertentu. Upaya penemuan obat baru untuk mengobati infeksi salah satunya adalah dengan penafisan senyawa bioaktif dari alam. Senyawa bioaktif golongan flavonoid yang memiliki aktivitas antibakteri salah satunya yaitu senyawa katekin. Katekin dapat diperoleh dari tanaman teh. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari interaksi senyawa aktif flavonoid yaitu katekin dengan target D-alanyl D-alanin dekarboksipeptidase yang dilakukan dengan bantuan aplikasi perangkat lunak dari komputer dengan penambatan suatu molekul (*docking*). Setelah dilakukan validasi didapatkan hasil nilai RMSD yaitu 2.33 Å. terdapat 13 asam amino pembentuk ikatan, 6 asam amino diantaranya membentuk ikatan hidrogen, 4 asam amino membentuk ikatan van der waals, 1 asam amino membentuk ikatan pi-sigma, 1 asam amino membentuk ikatan pi-alkil dan 1 asam amino membentuk ikatan unfavorable donor-donor.

Kata kunci: Antibakteri, docking, katekin.

ABSTRACT

Antibacterial is a compound that can inhibit the growth of certain bacteria. One of the efforts to find new drugs to treat infections is by filtering bioactive compounds from nature. The flavonoid group of bioactive compounds that have antibacterial activity, one of which is catechin compounds. Catechins can be obtained from the tea plant. This study aims to study the interaction of flavonoid active compounds, namely catechins with the target of D-alanyl D-alanine decarboxypeptidase, which was carried out with the help of software applications from a computer with a docking molecule. After validation, the result of the RMSD value is 2.33 . There are 13 bond-forming amino acids, 6 of which form hydrogen bonds, 4 amino acids form van der Waals bonds, 1 amino acid forms pi-sigma bonds, 1 amino acid forms pi-alkyl bonds and 1 amino acid forms unfavorable donor-donor bonds. donor.

Key words: Antibacterial, docking, catechin

Pendahuluan

Antibakteri adalah senyawa yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri tertentu. Bakteri tersebut dapat menimbulkan penyakit tertentu pula misalnya *Escherichia coli* yang merupakan penyebab diare dan *Staphylococcus aureus* sebagai penyebab penyakit kulit (K. Rosyidah, *et al.*, 2010). Peningkatan penyakit infeksi merupakan salah satu yang diakibatkan karena penggunaan antibiotik yang tidak tepat sehingga menyebabkan meningkatnya resistensi mikroorganisme patogen tersebut (Wardaniati, *et al.*, 2018).

Upaya penemuan obat baru untuk mengobati infeksi salah satunya adalah dengan penafisan senyawa bioaktif dari alam. Flavonoid adalah senyawa bioaktif alami yang memiliki khasiat dalam pengobatan seperti sebagai antibakteri, antijamur, antivirus, antioksidan, antiinflamasi, antialergi, aktivitas sebagai *cardiotonic* dan antitumor (Wardaniati, *et al.*, 2018).

Senyawa bioaktif golongan flavonoid yang memiliki aktivitas antibakteri salah satunya yaitu senyawa katekin. Katekin dapat diperoleh dari tanaman teh, senyawa kompleks yang tersusun pada katekin yaitu epikatekin (EC), epikatekin galat (ECG), epigalokatekin (EGC), epigalokatekin galat (EGCG), dan galokatekin (GC) (Anjarsari, 2016).

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari interaksi senyawa aktif flavonoid yaitu katekin dengan target D-alanil D-alanin dekarboksipeptidase

yang dilakukan dengan bantuan aplikasi perangkat lunak dari komputer dengan penambatan suatu molekul (*docking*).

Metode Penelitian

Alat dan Bahan

Peralatan yang diperlukan atau digunakan dalam penelitian ini yaitu laptop dengan spesifikasi Prosesor: Intel® Celeron® N4120 processor, sistem Operasi windows 10, RAM: 4GB DDR4 memory, memori internal: 256 GB SSD, dengan layar: 14 inch HD (1366 x 768 pixel). Untuk software yang digunakan diantaranya *Autodock Tools 1.5.6*, *Discovery Studio Visualizer*, *Molegro Molecular Viewer* dan *Marvin Sketch 21.19* serta berbasis web.

Untuk bahan yang digunakan adalah struktur dari senyawa katekin yang di download dari pubchem dengan format pdb. Kemudian selanjutnya di preparasi di marvin sketch sebelum di lakukan proses selanjutnya. Sedangkan untuk protein D-alanil D-alanin dekarboksipeptidase di download dari *Protein Data Bank*.

1. Preparasi Struktur Molekul ligan (Kaketin)

Senyawa cianodol terlebih dahulu di gambar secara manual menggunakan MarvinSketch dan di preparasi. Setelah proses preparasi selesai dilakukan selanjutnya molekul ligan di simpan dalam folder yang sama dengan senyawa lain untuk mempermudah proses docking.

2. Preparasi struktur Protein D-alanil D-alanin dekarboksipeptidase (DACA)

Struktur protein yang akan digunakan di download terlebih dahulu dari Protein Data Bank. Selanjutnya protein yang akan digunakan ini di preparasi menggunakan Discovery Studio 4.1,

dalam proses preparasi proses yang dilakukan adalah menghilangkan gugus H₂O (air) pemisahan dengan ligan alaminya serta penambahan atom hydrogen. Selanjutnya protein yang sudah di preparasi serta ligan alaminya di simpan dalam folder yang sama

3. Penentuan sisi aktif *D*-alanil *D*-alanin dekarboksipeptidase

Tempat berikatannya ligan dengan *D*-alanil *D*-alanin dekarboksipeptidase dengan senyawa cianodol merupakan sisi aktif. Proses pencarian sisi aktif dilakukan dengan menggunakan *software* autodock dengan menggunakan prinsip yang sama yaitu dengan pencarian energy ikatan terkecil dari pada ikatan molekul H₂O pada seluruh radius molekul DACA.

4. Penambatan Molekul

Penambatan molecular docking dilakukan dengan menggunakan autodock. proses docking dari preparasi molekul guna penentuan situs aktif pengikatan yang potensial dari protein target serta prediksi model pengikatan dari ligan. Molekul ligan berikatan dengan reseptor, menghambat fungsi dari reseptor, sehingga ligan tersebut bertindak sebagai obat. Parameter yang di acu adalah RMSD (Root Mean Square Deviation) < 2 dilihat binding energy (kcal/mol) protein *D*-alanil *D*-alanin dekarboksipeptidase-ligan yang terkecil.

Hasil dan Pembahasan

Molecular docking adalah salah satu contoh metode yang digunakan untuk penambatan molekul obat dengan reseptor. Penambatan (*Docking*) proses dimana dua molekul dicocokkan melalui penambatan dalam ruang 3D.

1. Validasi Metode

Pada validasi metode dilakukan penambatan terhadap rantai. Lalu diamati nilai RMSD sebagai tolak ukur untuk mengevaluasi suatu parameter proses *docking* yang dijalankan apakah benar atau tidak, dan RMSD ini mendeskripsikan besarnya perubahan bentuk ligan *native* sebelum dan sesudah validasi metode. Setelah dilakukan validasi didapatkan hasil nilai RMSD yaitu 2.33 Å. Berikut gambar hasil docking senyawa katekin, dan ligan *D*-alanil *D*-alanin dekarboksipeptidase.

2. Ikatan Energi Bebas

Menurut (Arwansyah *et al.*, 2014) energi binding menunjukkan kekuatan dari ikatan antara ligan-reseptor semakin kecil nilai dari ΔG interaksi antara ligan dan reseptor akan semakin stabil. Dimana jika nilai ikatan energi bebas semakin besar maka menunjukkan kestabilan mengikat ligan dan protein atau reseptor yang cukup baik, hasil ikatan energi bebas dari penambatan molekul dari senyawa katekin dan ligan *D*-alanil *D*-alanin dekarboksipeptidase adalah -6.89 Kcal//mol.

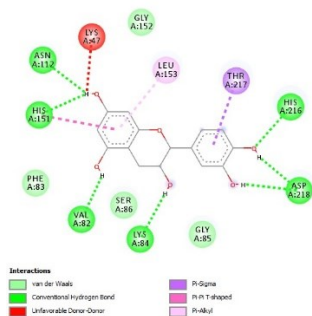


Gambar 1. Hasil docking katekin - *D*-alanil *D*-alanin dekarboksipeptidase

(ligan ditunjukkan dengan lingkaran merah)

3. Ikatan Residu Protein

Interaksi ikatan senyawa dengan residu protein target memiliki tujuan untuk identifikasi interaksi yang terjadi dan yang diduga berinteraksi dalam munculnya efek farmakologi oleh senyawa uji. Pada penelitian ini interaksi yang ditampilkan adalah conventional hydrogen bond (ikatan hidrogen konvensional) dan carbon hydrogen bond (ikatan hidrogen karbon). Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang terkuat di antara ikatan non-kovalen lainnya namun ikatan hidrogen lebih lemah dibandingkan ikatan ion atau ikatan kovalen oleh karena itu ikatan hidrogen paling banyak tersebar dalam menghasilkan aktivitas farmakologi, sehingga penting untuk dilakukan analisis terhadap ikatan hidrogen apa saja yang terbentuk, berikut adalah hasil dari analisis interaksi residu asam amino pembentuk ikatan hidrogen.



Gambar 2. Ikatan catekin dengan residu protein

Berdasarkan Gambar 2 terdapat 13 asam amino pembentuk ikatan, 6 asam amino diantaranya membentuk ikatan hidrogen, 4 asam amino membentuk ikatan van der waals, 1 asam amino membentuk

ikatan pi-sigma, 1 asam amino membentuk ikatan pi-alkil dan 1 asam amino membentuk ikatan unfavorable donor-donor. Hasil donor hidrogen didapat nilai 0 menunjukkan kurang dari 5 sedangkan hasil akseptor hidrogen didapat nilai 6 menunjukkan kurang dari 10.

4. Prediksi ADMET

Prediksi dari ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, Toksisitas) dari senyawa catekin memiliki nilai permeabilitas atau kemampuan menembus sel CaCO_2 yaitu $-0,283$. Dari hasil tersebut senyawa catekin memiliki nilai permeabilitas yang rendah karena tidak melebihi 0.90 . Sehingga perlu dilakukannya modifikasi ulang untuk meningkatkan permeabilitas. Senyawa ini memiliki absorpsi yang bagus pada usus manusia sehingga senyawa dapat diserap melalui saluran cerna manusia. Nilai absorpsi yang didapat adalah 68.829 , absorpsi buruk jika nilai kurang dari 30% . Hasil prediksi permeabilitas pada kulit yang tinggi ditunjukkan dengan nilai -2.735 bahwa senyawa ini dapat dibuat dalam bentuk sediaan luar atau topikal dengan rute pemberian yaitu transdermal. Permeabilitas kulit rendah jika $\log K_p > -2.5$.

Prediksi distribusi dari senyawa uji memiliki nilai VD_{ss} 0.263 menunjukkan nilai VD_{ss} yang rendah kemungkinan obat atau senyawa itu akan terdistribusi lebih banyak diluar jaringan. Kemudian pada prediksi distribusi kemampuan dalam menembus sawar darah otak yang rendah dengan hasil -1.054 . Absorpsi pada otak baik jika $\log BB > 0.3$ dan absorpsi pada otak buruk jika $\log BB < -1$. Untuk sistem saraf pusat

dari senyawa katekin memiliki nilai penambatan -3.395 menunjukkan nilai yang rendah sehingga tidak cocok ditargetkan sebagai kandidat obat yang bekerja di sistem syaraf pusat. Dapat berpenetrasi pada CNS jika Log PS > -2 Tidak dapat berpenetrasi pada CNS jika Log PS < -3.

Prediksi metabolisme dari senyawa katekin pada penelitian ini yaitu dapat dimetabolisme dengan baik oleh sitokrom P450 dan mudah diekresikan. Hal tersebut terjadi karena dalam prediksi senyawa tidak dihambat oleh enzim manapun. Prediksi eksresi menunjukkan bahwa senyawa katekin memiliki nilai total klirens yang rendah yaitu 0.266 sehingga disimpulkan bahwa memiliki laju eksresi yang rendah. Senyawa katekin juga diprediksi bukan merupakan renal OCT2 substrat yang dimana hal ini menunjukkan bahwa tidak menimbulkan efek toksik jika dibuat dalam sediaan oral yang dikonsumsi bersamaan dengan renal OCT2 inhibitor.

Katekin diprediksi menimbulkan mutasi dilihat dari prediksi uji AMES, terkait dengan hepatotoksik senyawa katekin diprediksi tidak dapat merusak hati. Dalam prediksi inhibitor hERG senyawa yang diprediksi bukan sebagai inhibitor hERG (sehingga tidak menimbulkan efek sampingnya berupa gangguan pada jantung), senyawa ini tidak memiliki toksisitas pada protozoa *T. Pyriformis*, namun memiliki nilai yang tinggi dengan nilai 1.991 toksisitasnya terhadap lingkungan yang ditunjukkan pada uji toksisitas Minnow.

Simpulan

Pada studi penambatan molekul senyawa katekin terhadap D-alanil D-

alanin dekarboksipeptidase hasil energi ikatan bebasnya adalah -6.89 Kcal//mol. Terdapat 13 asam amino pembentuk ikatan, 6 asam amino diantaranya membentuk ikatan hidrogen, 4 asam amino membentuk ikatan van der waals, 1 asam amino membentuk ikatan pi-sigma, 1 asam amino membentuk ikatan pi-alkil dan 1 asam amino membentuk ikatan unfavorable donor-donor. Secara keseluruhan senyawa katekin dapat digunakan sebagai senyawa antibakteri

Pustaka

- Anjasari, I.R.D. 2016. Katekin teh Indonesia : prospek dan mandaatnya. Jurnal Kultivasi. 15(2), 99-106
- Pratama, R.R., Andika, & Nashihah, S. 2021. Studi Penambatan Molekuler Senyawa Flavonoid Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) Terhadap SARS-CoV-2 3CL PROTEASE. Medical Sains. 6(1), 9-24
- Rosyidah, K., Nurmuhaimina, S.A., Komari, N., dan Astuti, M.D. 2010. Aktivitas Antibakteri Fraksi Saponin Dari Kulit Batang Tumbuhan Katsuri (*Mangifera casturi*). Alchemy. 1(2), 65-69
- Wardaniati, I., & Herli, M. A. 2018. Studi Molekuler Docking Senyawa Golongan Flavonol Sebagai Antibakteri. JOPS. 1(2)

