

## Metode Docking untuk Aktivitas Virtual Adas Bintang terhadap Protein Dehidratase 3-Dehidrokuinat (3n76) dan Dehidrokuinase tipe II (4ki7) sebagai Anti-tuberkulosis

Yurnanda Ambar Mustika<sup>1\*</sup>, Broto Santoso<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

\*Email: yurnandaa@gmail.com

\*Email: broto.santoso@gmail.com

### Abstrak

**Keywords:**  
Adas bintang;  
Anisi stellati;  
mycobacterium  
tuberculosi;  
3n76; 4ki7.

*Tuberkulosis(TB) telah menyerang 680.000 penduduk Indonesia di tahun 2011. Adas bintang (Anisi stellati) memiliki kemampuan sebagai penyegarkan nafas, dan antibakteri serta anti jamur terhadap asma, bronkitis, dan batuk kering. Penelitian ini dilakukan untuk menguji aktivitas dari adas bintang (Anisi stellati) terhadap protein 3n76 dan 4ki7 untuk mengatasi TB. Docking dilakukan terhadap protein dehidratase 3-dehidrokuinat (3n76) dan dehidrokuinase tipe II (4ki7) Mycobacterium tuberculosis dan ligan dari adas bintang (Anisi stellati). Protein dan ligan dipisahkan menggunakan aplikasi Chimera. PyRx Vina-AutoDock digunakan untuk mengetahui interaksi antara ligan dan protein. Interaksi ligan dengan protein dikonversi menggunakan PLIP dan PyMOL. Hasil komputasi menunjukkan bahwa ligan yang terkandung dalam adas bintang memiliki afinitas ikatan dengan kedua protein (3n76; 4ki7) Mycobacterium tuberculosis. Skor docking ligan tereftaldehid dan mairin dari adas bintang terhadap protein 3n76 dan 4ki7 berturut-turut memiliki afinitas ikatan sebesar -9,7 dan -8,9 kkal/mol. Aktifitas tersebut lebih baik dibanding dari ligan native 3n76 dan 4ki7 terhadap proteinnya masing-masing yaitu sebesar -5,7 dan -7,5 kkal/mol. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa ligan tereftaldehid dan mairin dari adas bintang memiliki aktivitas sebagai anti-tuberkulosis..*

### 1. PENDAHULUAN

Cina terkenal dengan pengobatan tradisionalnya. Saat ini ada sekitar 12.000 jenis tanaman obat di Cina, dan beberapa tanaman telah digunakan untuk mengembangkan obat. Komponen toksik dari suatu tanaman telah diidentifikasi sebagai bahan aktif, dan dengan dosis yang sesuai dapat digunakan untuk mengobati sejumlah penyakit. Penyakit tuberkulosis (TB) telah terjadi sebanyak 680.000 kasus di Indonesia pada tahun 2011 (Fauzan *et al.*, 2014). TB adalah penyakit menular yang disebabkan oleh kuman TB (*Mycobacterium tuberculosis*). Kuman TB sebagian besar menyerang paru, namun juga dapat menyerang organ tubuh yang lain. *Mycobacterium tuberculosis* telah menginfeksi sekitar sepertiga penduduk dunia. Tahun 1995, jumlah pasien TB yang meninggal diperkirakan mencapai sembilan juta jiwa TB baru dan 3 juta kematian akibat TB diseluruh dunia (Kemenkes RI, 2011).

Pengobatan TB yang harus teratur dan dalam jangka waktu yang lama menyebabkan terjadinya resistensi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* terhadap obat-obatan. Hal ini menjadi titik kritis untuk mengembangkan obat baru yang dapat mengatasi TB. Indonesia merupakan negara dengan keragaman hayati, untuk itu saat ini banyak peneliti yang

mengembangkan obat berbasis alam. Adas bintang (*Illicium verum*) merupakan tanaman yang terkenal di seluruh dunia karena manfaatnya sebagai obat dan keekonomisannya. Kayu tanaman adas bintang digunakan sebagai *fragrance* dan *vermifuge*. Buahnya telah digunakan dalam pengobatan di China untuk menyembuhkan fistula dan kolera. Adas bintang memiliki kemampuan untuk mengobati pilek berat, beri-beri, penyakit pada mulut dan gigi, memperkuat ginjal, mengurangi penekanan pada hati, sebagai penyegar nafas, pembantu tidur, dan juga sebagai antibakteri serta anti jamur terhadap asma, bronkitis, dan batuk kering (Peng, *et al.*, 2013). Minyak adas bintang memiliki kemampuan sebagai stimulan, karminatif, ekspektoran dan diuretik. Adas bintang juga memiliki aktivitas antimikroba, namun komponen dalam ekstrak yang berperan dalam aktivitas ini belum diidentifikasi (De *et al.*, 2002).

Protein 3n76 dan 4ki7 memiliki target ikatan terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Protein ini memiliki dua ligan unik yaitu 1R2 dan CA2. Penelitian ini dilakukan untuk menguji aktivitas dari adas bintang (*Anisi stellati*) terhadap protein 3n76 dan 4ki7 untuk mengatasi TB.

## 2. METODE

### 2.1. Alat

Perangkat komputer, PyRx 0.9.7 (Dallakyan dan Olson, 2015), Chimera 1.12 (Pettersen *et al.*, 2004), Edit Plus 4.0.631, PDBest, Open babel (O'Boyle *et al.*, 2011) dan Microsoft Office Excel 2007.

### 2.2. Bahan

Struktur kimia dari protein target 3n76 dengan ligan unik 1R2 dan 4ki7 (Berman *et al.*, 2000) dengan ligan unik CA2, serta struktur dari turunan jeruk keprok dan adas bintang.

### 2.3. Metode Pelaksanaan

Laman rcsb.org digunakan untuk mendapatkan target protein 3n76 dan 4ki7 untuk *Mycobacterium tuberculosis*. Target dari kedua protein tersebut adalah 3-dehidrokuinat dehidratase. Keberadaan ANISOU dalam protein di lihat menggunakan aplikasi EditPlus. Apabila terdapat ANISOU di dalam protein maka perlu dihilangkan terlebih dahulu menggunakan aplikasi PDBest.

Protein 3n76 dan 4ki7 dihilangkan kandungan residunya dan kemudian dipisahkan antara ligan dan proteinnnya menggunakan aplikasi Chimera 1.12. Aplikasi PyRx digunakan untuk simulasi *docking molecular*. Pusat massa ligan yang digunakan dalam docking kali ini disesuaikan dengan ligannya. Pengaturan ini menjadi sangat penting karena akan berpengaruh terhadap *binding site pocket* dari protein dan target ligan. Pusat massa ligan untuk ligan 3n76 diatur menjadi x, y, dan z berturut-turut -38,917; -60,904; dan -48,23 dengan dimensi gridbox 30; 25; 25. Ligan 4ki7 diatur koordinat x, y, dan z menjadi -49,05; 34,847; dan 80,626 dengan dimensi gridbox 20; 30; 30. *Docking* dilakukan dengan metode Vina Autodock (Trott O, 2010) untuk mengetahui bagaimana interaksi antara protein dan ligan. Hasil yang diperoleh menunjukkan bagaimana aktivitas dari adas bintang (*Illicium verum*) dan jeruk keprok (*Citrus nobilis* Lour) terhadap protein 3n76 dan 4ki7.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Protein Dehidratase 3-Dehidrokuinat (3n76) dan Dehidrokuinase tipe II (4ki7) memiliki ligan unik 1R2 dan CA2. Protein ini memiliki kemampuan untuk berikatan dengan *Mycobacterium tuberculosis*. Penelitian ini dilakukan untuk mengamati bagaimana aktivitas ligan dari adas bintang dalam berikatan dengan protein 3n76 dan 4ki7 sebagai antituberkulosis. Kemampuan ikatan dari adas bintang dengan kedua protein target tersebut diamati dengan menggunakan analisis secara komputasi menggunakan PyRx *virtual screening tools*. Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. *Binding Affinity* ligan dari adas bintang terhadap protein target 3n76 dan 4ki7

Kategori ligan	Protein target	Kode ligan	<i>Binding affinity</i>
1R2	3n76	1R2	-5,7
1R2	4ki7	1R2	-8,0
CA2	3n76	CA2	-8,9
CA2	4ki7	CA2	-7,5
Adas Bintang	3n76	Tereftaldehid	-9,7
Adas Bintang	4ki7	Mairin	-8,9

Tabel 1 menunjukkan bahwa ligan native (1R2 dan CA2) terhadap protein target 3n76 dan 4ki7 memiliki *binding affinity* yang lebih besar dibandingkan *binding affinity* ligan dari adas bintang. Besaran *binding affinity* merupakan parameter yang menunjukkan besarnya kemampuan untuk saling berikatan atau berinteraksi. Nilai *binding affinity* yang semakin besar dari suatu molekul menunjukkan afinitas atau kemampuan berikatannya semakin kecil.

Ikatan atau interaksi ligan dengan protein dianalisis menggunakan aplikasi PLIP (*Protein-Ligand Interaction Profiler*). Hasil analisis interaksi yang terjadi pada ikatan ligan, baik ligan native ataupun ligan dari adas bintang dengan protein target ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Interaksi Ligan-Protein

Protein target	Ligand	Jenis interaksi	Residu yang terlibat
4ki7	Mairin	Ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik	ASN12, ILE102, GLY17, ASN75, ASN102
3n76	Mairin	-	-
4ki7	Tereftaldehid	Ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik	VAL105, ARG15, GLY17, GLY25, ASN75, GLY77, HIS101, ILE102, SER103, ARG108, ARG112
3n76	Tereftaldehid	-	-
4ki7	CA2	Ikatan hidrogen	ASN75, SER103, ARG112
3n76	CA2	Ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik	ASN12, LEU13, ASN75, GLY77
4ki7	1R2	Ikatan hidrogen	ASN12, TYR24, ASN75, HIS81, ILE102, SER103, ARG108, ARG112
3n76	1R2	Ikatan hidrogen	TYR24, ARG108, ARG112

Pada tabel interaksi ligan-protein menggambarkan interaksi yang terjadi serta residu yang ikut berperan dalam interaksi tersebut.

#### 4. KESIMPULAN

Ligan tereftaldehid dan mairin dari adas bintang (*Anisi stellati*) terhadap Protein Dehidratase 3-Dehidrokuinat (3n76) dan Dehidrokuinase tipe II (4ki7) memiliki aktivitasosis dengan *binding affinity* sebesar masing-masing -9,7 dan -8,9 kkal/mol.

#### REFERENSI

Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat TN, Weissig H, Shindyalov IN, and Bourne PE. (2000) The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*. 2000; 28: 235-242.

- De, M., De, A.K., Sen, P., Banerjee, A.B., 2002, Antimicrobial Properties of Star Anise (*Illicium verum* Hook f), *Phytotherapy Research*, pp.95-95.
- Dallakyan S, and Olson AJ. Small-Molecule Library Screening by Docking with PyRx. *Methods Mol Biol.* 2015; 1263:243-50
- Fauzan, A., Ahmadi U.F., and Susanna, D., 2014, Analisis Sosial Penyakit Tuberkulosis Paru BTA Positif di Kota Sukabumi Tahun 2010-2012, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, pp. 1-19.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2011, Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- O'Boyle NM, Banck M, James CA, Morley C, Vandermeersch T, and Hutchison GR. Open Babel: An open chemical toolbox. *J. Cheminformatics.* 2011; 3: 33. DOI: 10.1186/1758-2946-3-33
- Pettersen EF, Goddard TD, Huang CC, Couch GS, Greenblatt DM, Meng EC, Ferrin TE. UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem.* 2004; 25(13): 1605-12.
- Salentin S, Schreiber S, Haupt VJ, Adasme MF, and Schroeder M. PLIP: fully automated protein-ligand interaction profiler. *Nucl. Acids Res.* 2015; 43 (W1): W443-W447. DOI: 10.1093/nar/gkv315
- The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.8 Schrödinger, LLC
- Trott O. The Molecular Graphics Lab at The Scripps Research Institute – AutoDock Vina is an open-source program for doing molecular docking. 2010. [cited 2017]. Dapat diakses pada laman: <http://vina.scripps.edu/index.html>.
- Van Steenis, C.G., (1975). *Flora Voor de Scholen in Indonesie*, diterjemahkan oleh Sorjowinoto, M., edisi VI, Jakarta: PT. Pradnya Paramitha.