

Studi In Silico Kandungan Senyawa Daun Srikaya (*Annona squamosa L.*) Terhadap Protein *Dihydrofolate Reductase* Pada *Mycobacterium tuberculosis*

In Silico Study of Srikaya Leaf Compounds (*Annona squamosa L.*) Against Protein *Dihydrofolate Reductase* in *Mycobacterium tuberculosis*

Nur Cholis Endriyatno*, Muhammad Walid

Fakultas Farmasi, Universitas Pekalongan, Jl. Sriwijaya No. 3 Kota Pekalongan, Indonesia

*E-mail: nurcholisendriyatno@gmail.com

Received: 09 April 2022; Accepted: 20 June 2022; Published: 25 June 2022

Abstrak

Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis merupakan salah satu permasalahan di dunia terlebih lagi permasalahan resistensi yang menuntut diperlukannya pencarian alternatif obat baru salah satunya dari senyawa alam. Studi *in silico* dengan metode *docking molecular* dapat digunakan sebagai uji pendahuluan untuk menilai potensi dari suatu senyawa alam. Pada penelitian ini menggunakan protein target *dihydrofolate reductase* : 4KL9 dan 4KM2 dengan ligan asli P33 dan ATR pada *Mycobacterium tuberculosis*. *Dihydrofolate reductase* merupakan salah satu protein yang memiliki peran yang penting dalam biosintesis nukleotida dan telah menjadi target obat antibakteri. Senyawa alam yang diuji yaitu *anonaine*, *asimilobine*, dan *corypalmine* yang terkandung dalam daun sirsak. Hasil *docking molecular* menunjukkan bahwa ketiga senyawa tersebut memiliki skor *docking* terutama pada target protein 4KL9 yang nilainya lebih rendah dibanding ligan asli. Nilai yang lebih rendah memiliki arti bahwa ikatan ligan dan protein target lebih kuat dibandingkan ligan asli. Ketiga ligan senyawa pada protein target 4KM2 memiliki skor *docking* lebih tinggi dibanding dengan ligan asli artinya ikatan ketiga ligan tersebut tidak sekuat ligan asli, akan tetapi nilainya tidak terpaut jauh. Selain itu terdapat kesamaan residu yang terlibat dari ligan asli dan ligan ketiga senyawa terhadap protein target. Maka dari itu dapat disimpulkan berdasarkan studi *in silico* kandungan senyawa *anonaine*, *asimilobine*, dan *corypalmine* mungkin memiliki aktivitas antituberkulosis.

Kata Kunci: *Molecular Docking*, 4KL9, 4KM2, Antituberkulosis, Senyawa Alam

Abstract

Tuberculosis is caused by the Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis is one of the problems in the world, especially the problem of resistance which requires the search for new alternative drugs, one of which is from natural compounds. In silico studies with molecular docking method can be used as a preliminary test to assess the potency of a natural compound. In this study, the target proteins were Dihydrofolate Reductase: 4KL9 and 4KM2 with the original P33 and ATR ligands on Mycobacterium tuberculosis. Dihydrofolate reductase is a protein that has an important role in nucleotide biosynthesis, and has become a target for antibacterial drugs. The natural compounds tested were anonaine, asimilobine, and corypalmine contained in soursop leaves. The molecular docking results showed that the three compounds had docking score, especially for the 4KL9 target protein, which was lower than the original ligand. A lower value means that the binding of the ligand and target protein is stronger than that of the native ligand. The three compound ligands on the target protein 4KM2 have a higher docking score than the original ligand, meaning that the binding of the three ligands is not as strong as the original ligand, but the values are not far apart. In addition, there are similar residues involved from the original ligand and the ligands of the three compounds to the target protein. Therefore, it can be concluded based on an in silico study of the content of anonaine, asimilobine, and corypalmine compounds that may have antituberculosis activity.

Keywords: *Molecular Docking*, 4KL9, 4KM2, Antituberculosis, Natural Compounds

PENDAHULUAN

Penyakit menular seperti tuberculosis merupakan salah satu permasalahan di dunia yang perlu untuk diperhatikan. Tuberculosis adalah salah satu penyebab utama pada kesehatan yang sangat buruk serta menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia. Sampai saat pandemi coronavirus (COVID-19), tuberculosis merupakan penyakit menular penyebab kematian yang berasal dari dari agen infeksi tunggal, yang memiliki tingkatan di atas penyakit HIV/AIDS (WHO, 2021). Penularan dari tuberculosis dapat terjadi ketika pasien tuberculosis batuk atau bersin, hal tersebut menyebabkan bakteri tersebar ke udara yang berbentuk percikan kecil dari dahak (*droplet nuclei*). Dalam penularannya pasien dengan sekali batuk ataupun bersin dapat mengeluarkan dahak berbentuk percikan dengan jumlah sekitar kurang lebih 3000. Pada umumnya penyakit infeksi tuberculosis dapat ditularkan dalam sebuah ruangan yang mana percikan dahak tersebut mampu berada di udara dengan waktu yang sangat lama sehingga kemungkinan untuk terlarut semakin besar (Pangestika *et al.*, 2019). Pada penelitian sebelumnya penyakit tuberculosis dapat menyerang anak, remaja, dewasa, lansia, bahkan manula (Kristini and Hamidah, 2020). Sekitar seperempat populasi dunia terkena penyakit tuberculosis (WHO, 2021). Berdasarkan data WHO India dan Indonesia, sebelumnya telah menjadi kontributor utama peningkatan besar dalam pemberitahuan TB antara tahun 2013 dan 2019.

Mycobacterium tuberculosis merupakan bakteri penyebab dari penyakit tuberculosis (Pai *et al.*, 2016). *M. tuberculosis* termasuk bakteri yang penting dan termasuk paling umum dijumpai. Bakteri ini ialah sebuah bakteri basil yang memiliki sifat karakteristik yang sangat kuat, dalam pengobatannya membutuhkan waktu yang lama. Infeksi tersebut pada umumnya dapat ditemukan pada organ paru-paru (90%) dibandingkan dengan organ lain (Endriyatno and Santoso, 2018).

Sebagian besar tuberculosis akan mengalami penyembuhan dengan mengonsumsi obat-obatan. Akan tetapi, tidak semua pasien yang terinfeksi tuberculosis sembuh dengan mudah melalui pengobatan standar. Hal tersebut terjadi karena pengobatan yang dilakukan belum dilakukan dengan baik dan benar sehingga dimungkinkan terjadi resistensi dengan Obat Anti Tuberculosis (OAT), resistensi tersebut dapat berupa *Extensively Drug Resistant Tuberculosis* (XDR TB), dan *Multidrug Resistant Tuberculosis* (MDR TB) (Siregar, 2019). Pengawasan resistensi dapat dilakukan dengan sosialisasi dan pengembangan obat baru. Pengembangan obat dapat dilakukan dengan mencari aktivitas antituberculosis dari bahan alam.

Tumbuhan srikaya (*Annona squamosa*) merupakan tumbuhan umum yang ada di Indonesia. Daun srikaya banyak dimanfaatkan untuk kesehatan, bahkan pada penelitian sebelumnya membuktikan bahwa daun srikaya memiliki aktivitas antibakteri (Swantara *et al.*, 2022). Senyawa yang terkandung dalam daun srikaya yang memiliki potensi sebagai antibakteri diantaranya adalah anonaine, asimilobine, dan corypalmine (Pinto *et al.*, 2017). *Anonaine* adalah alkaloid *isoquinoline* yang diisolasi dari daun srikaya yang memiliki berbagai aktivitas biologis seperti efek vasorelaksan, antibakteri, antijamur, antioksidan, dan antidepresan (Porwal and K, 2013; Porwal and Kumar, 2015). *Asimilobine* merupakan sebuah alkaloid yang ditemukan di daun sirsak yang memiliki aktivitas sebagai antibakteri (Pinto *et al.*, 2017; Nugraha *et al.*, 2019). *Corypalmine* merupakan senyawa alkaloid yang terkandung dalam daun sirsak, senyawa tersebut diketahui memiliki potensi sebagai antibakteri (Pinto *et al.*, 2017; Nugraha *et al.*, 2019).

Kandungan senyawa didalam daun srikaya diharapkan menjadi salah satu solusi dari pencarian alternatif pengobatan yang berasal dari bahan alam sebagai antituberculosis. Penelitian komputasi (*molecular docking*) merupakan sebuah alat

yang populer untuk skrining interaksi antara protein dan ligan (Ali *et al.*, 2018). Maka dari itu dilakukan penelitian komputasi antara protein 4KL9 (ligan asli P33) dan 4KM2 (ligan asli ATR) dari *M. tuberculosis*. Penelitian komputasi dilakukan sebagai penelitian pendahuluan yang digunakan untuk memprediksi apakah senyawa tersebut memiliki potensi antituberkulosis terhadap protein target pada *M. tuberculosis*. Parameter yang digunakan untuk menilai hasil prediksi adalah skor *docking* dan kesamaan residu antara ligan asli dan senyawa alam tersebut. Skor *docking* yang terbaik menggambarkan energi yang diperlukan oleh suatu ligan dalam ikatannya dengan protein target, dalam hal ini yaitu 4KL9 dan 4KM2, semakin rendah (negatif) nilai tersebut maka semakin kuat interaksinya (semakin bagus), serta potensi atau tidaknya dari senyawa alam tersebut dapat dilihat dari kesamaan residu yang terlibat (Endriyatno and Santoso, 2018).

Dihydrofolate reductase telah menarik banyak perhatian sebagai target molekuler, dimana *dihydrofolate reductase* merupakan suatu enzim yang mengkatalisis reduksi yang bergantung pada nikotinamida adeninukleotida fosfat (NADPH) dari dihidrofolat menjadi tetrahidrofolat (7,8-DHF menjadi 5,6,7,8-THF) dalam sel mikroba dan eukariota (Wróbel *et al.*, 2020). *Dihydrofolate reductase* adalah salah satu protein yang karena perannya yang penting dalam biosintesis nukleotida, telah menjadi target obat antibakteri (Zhang *et al.*, 2021; Aragaw *et al.*, 2021; Dias *et al.*, 2014).

Pada *Protein Data Base* (PDB) dengan organisme *M. tuberculosis* dengan 4KL9 terdapat ligan asli yaitu NDP dan P33 serta pada 4KM2 terdapat ligan ATR dan TOP. Pada penelitian sebelumnya telah diteliti mengenai *molecular docking* pada *M. tuberculosis* dengan target protein *dihydrofolate reductase* dari senyawa alam dengan target 4KL9 dengan ligan P33 (Rahman and Santoso, 2018). Dari penelitian tersebut senyawa alam memiliki skor *docking* yang masih kurang. Kemudian pada target

4KM2 dengan ligan ATR masih belum ada penelitian untuk skor *docking* yang dibandingkan dengan senyawa alam.

Berdasarkan data-data tersebut maka dari itu studi *in silico* dilakukan untuk melihat skor *docking* dari ligan asli dan skor *docking* dari kandungan senyawa pada daun srikaya yaitu *anonaine*, *asimilobine*, dan *corypalmine* terhadap protein target *dihydrofolate reductase* pada bakteri *Mycobacterium tuberculosis* sebagai uji pendahuluan pencarian alternatif obat baru.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Penelitian merupakan studi komputasi (*molecular docking*) metode *in silico*. Aplikasi yang digunakan meliputi AutoDockTools-1.5.7 (*free*), Molegro Molecular Viewer (*free*), Notepad++ (*free*), Discovery Studio 2021 Client (*free by* Biovia Community), protein (4KL9 dan 4KM2), ligan (P33, ATR, *anonaine*, *asimilobine*, dan *corypalmine*).

Preparasi Ligan Anonaine, Asimilobine, dan Corypalmine

Konformasi senyawa *anonaine*, *asimilobine*, dan *corypalmine* diperoleh dari Pubchem dengan mengunduh format 3D pada sdf dan display. Kemudian file dengan format *.sdf dari hasil *download* dibuka dan dipreparasi menggunakan aplikasi Molegro untuk mendapatkan format *.pdb dari setiap senyawa tersebut untuk menjadi ligan yang akan diuji.

Preparasi dan Validasi Metode Docking

Penentuan target protein pada *M. tuberculosis* diperoleh dari PDB (<https://www.rcsb.org>). Pemilihan protein tersebut dengan melihat resolusi <3Å dan melihat ada tidaknya informasi ligan unik pada protein tersebut. Diperoleh protein 4KL9 (ligan unik: P33) dengan resolusi 1.39 Å dan 4KM2 (ligan unik: ATR) dengan resolusi 1.40 Å. Protein target kemudian didownload dengan format *.pdb.

Dilakukan preparasi pada protein yang telah didownload menggunakan aplikasi Autodock. Dilakukan *delete water*, *add hydrogen* (*polar*

only), dan *add charges (compute gasteiger)* lalu disimpan dalam format *.pdb. Hasil preparasi Autodock yang sudah mendapat perlakuan diproses menggunakan aplikasi Molegro untuk memisahkan protein dan ligan. Masing-masing protein dan ligan disimpan dengan format *.pdb.

Dilakukan preparasi ligan di autodock dengan membuka ligan hasil preparasi dari aplikasi Molegro. Ligan tersebut kemudian di *detect root* dan dilakukan pemilihan torsi untuk melihat kesesuaian *rotatable bond*. Kemudian disimpan hasil preparasi tersebut dengan format *.pdbqt (ligan siap untuk docking). Dilakukan preparasi dengan autodock protein sebagai reseptor dengan membuka protein hasil preparasi dari aplikasi Molegro dan disimpan dalam format *.pdbqt. Dilakukan *setting* pada ligan (*.pdbqt) dengan mengatur *gridbox* agar ligan masuk kedalam *box* tersebut kemudian disimpan (format *.gpf).

Lalu file dengan format *.gpf tersebut dilakukan *running* pada autogrid4.exe melalui cmd dan diperoleh file dengan format *.glg. Preparasi proses *docking* dengan diawali *set rigid file* protein dengan ekstensi (*.pdbqt) kemudian pilih ligan (*.pdbqt), lalu dipilih *genetic algorithm* dengan *number of GA run* sebanyak 100. Simpan *output* dengan format *.dpf, lalu dilakukan *running* autodock4.exe menggunakan cmd sehingga diperoleh file yang berformat *.dlg.

File dengan ekstensi berupa *.dlg dibuka menggunakan aplikasi Notepad++ untuk mendapatkan data berupa skor *docking* dan RMSD. Nilai RMSD <3Å (pada umumnya <2 Å) menunjukkan bahwa metode *docking*

tersebut valid (Farid *et al.*, 2016; Endriyatno and Santoso, 2018). Hasil analisis *docking* dengan file format *.dlg dan makromolekul dibuka menggunakan aplikasi Autodock. Kemudian dilihat konformasi pada *run* yang memiliki skor *docking* dan RMSD terbaik. Diproses *write complex* untuk mendapatkan ligan terbaik dan disimpan (format *.pdb). Visualisasi hasil *docking* dilakukan menggunakan aplikasi Discovery Studio Visualizer dengan menganalisis diagram 2D kemudian dilihat residu dan interaksi ligan yang terjadi.

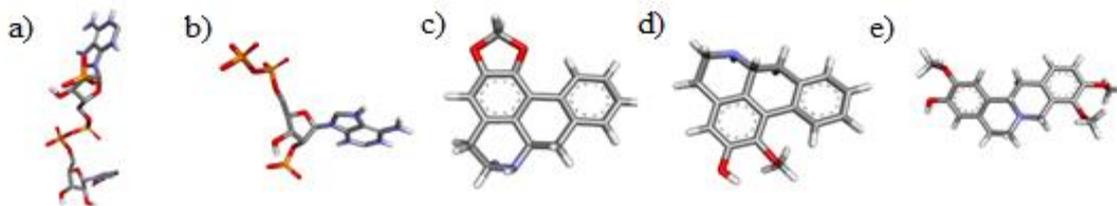
Docking pada Ligan Anonaine, Asimilobine, dan Corypalmine

Docking pada penelitian ini dilakukan dengan *software* Autodock untuk melihat skor *docking*. Skor *docking* dengan nilai yang paling negatif menggambarkan efektifitas atau potensi senyawa sebagai antituberkulosis. Discovery Studio Visualizer digunakan untuk visualisasi dengan melihat residu yang terlibat serta interaksinya yang kemudian dibandingkan dengan ligan asli.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Preparasi Ligan Anonaine, Asimilobine, dan Corypalmine

Konformasi senyawa anonaine, asimilobine, dan corypalmine diperoleh dari Pubchem dengan *display* 3D. Ketiga senyawa tersebut kemudian dipreparasi menggunakan molegro dengan *output* file ekstensi (*.pdb). Hasil *output* tersebut divisualisasi menggunakan Discovery Studio Visualizer pada Gambar 1.



Gambar 1. Visualisasi 3D dari ligan a) P33 b) ATR c) anonaine, d) asimilobine dan e) corypalmine

Tabel 1. Preparasi autogrid (Pusat massa, resolusi, dan *gridbox*)

Ligan	Pusat massa (Å)			Resolusi (Å)	Dimensi <i>gridbox</i> (Å)		
	X	Y	Z		X	Y	Z
4KL9	0,204	2.329	0.335	0.375	60	60	60
4KM2	14,866	-10.904	10.93	0.375	60	60	60

Tabel 2. Nilai RMSD

Ligan	Protein target	RMSD
P33	4KL9	2.69
ATR	4KM2	1.17

Hasil Preparasi dan Validasi Metode *Docking*

Molecular docking dilakukan dengan target jalur *dihydrofolate reductase*. Protein target yang digunakan adalah 4KL9 dan 4KM2. Pemilihan *dihydrofolate reductase* karena merupakan salah satu protein yang memiliki peran yang penting dalam biosintesis nukleotida dan telah menjadi target obat antibakteri (Hajian *et al.*, 2019). Protein 4KL9 dan 4KM2 dipreparasi menggunakan Autodock untuk dilakukan *delete water*. Molekul air pada protein dihilangkan karena saat proses *docking*, dimungkinkan air akan berikatan dengan ligan membentuk ikatan hidrogen dan dapat mengganggu terikatnya molekul ketika proses *docking* (Sari *et al.*, 2020).

Pada penelitian dari Maulidia (2021) menjelaskan bahwa penambahan hidrogen pada saat preparasi protein dilakukan dengan pertimbangan model hidrogen tiap residu. Penambahan hidrogen tersebut juga memiliki fungsi dalam proses *docking* terutama pada ikatan hidrogen. Penambahan muatan (berupa *gasteiger*) memiliki tujuan untuk menyamakan kondisi lingkungan saat proses *docking* dilakukan sehingga didapat hasil yang valid atau benar (Kolina *et al.*, 2018).

Molecular docking secara umum melalui dua tahapan perhitungan/kalkulasi yaitu berupa *autodock* dan *autogrid*. *Autogrid* adalah sebuah modul yang digunakan untuk menentukan ukuran kotak (*gridbox*). *Gridbox* adalah suatu kotak lokasi yang dipilih dan

diatur sedemikian rupa untuk dilakukan proses eksperimen yaitu *docking*. Eksperimen tersebut akan diperoleh perhitungan berupa energi interaksi dari atom yang posisinya berada di dalam *gridbox*. *Gridbox* tersebut akan melakukan proses untuk membuat dan menampilkan sebuah *map/peta* untuk atom didalam *gridbox* yang berinteraksi. *Autogrid* tersebut memiliki fungsi menentukan grid untuk ligan yang sesuai dari protein target dengan penempatan sisi aktifnya. Pusat massa, resolusi, dan dimensi *gridbox* ligan 4KL9 dan 4KM2 tertera pada Tabel 1.

Pada *gridbox* pusat massa dan volume dari *gridbox* tersebut dapat mempengaruhi ketepatan hasil prediksi *docking* dengan aktivitas pada biologis sebenarnya (Santoso, 2017). Sedangkan, *autodock* adalah sebuah modul untuk dijalankannya proses *running* pada *docking* molekuler kemudian akan dihasilkan konformasi dari ligan didalam protein target. Pada proses *autodock* diperoleh data berupa skor *docking* dan RMSD. RMSD tertera pada Tabel 2. RMSD yang diperoleh menunjukkan metode tersebut mempunyai nilai validitas yang tinggi dengan RMSD dibawah 3 Å, artinya ligan hasil preparasi mirip dengan ligan asli. sedangkan skor *docking* tertera pada Tabel 3. Skor *docking* yang bernilai negatif dan semakin kecil nilainya menggambarkan kompleks yang ligan dan reseptor yang terbentuk memiliki karakteristik ikatan dan interaksi yang sangat kuat.

Tabel 3. Hasil nilai skor docking

Ligan	Protein target	Skor docking	Senyawa aktif
P33	4KL9	-0.90	-
ATR	4KM2	-7.84	-
Daun srikaya	4KL9	-6.66	Anonaine
Daun srikaya	4KM2	-5.91	Anonaine
Daun srikaya	4KL9	-6.40	Asimilobine
Daun srikaya	4KM2	-5.43	Asimilobine
Daun srikaya	4KL9	-6.43	Corypalmine
Daun srikaya	4KM2	-5.52	Corypalmine

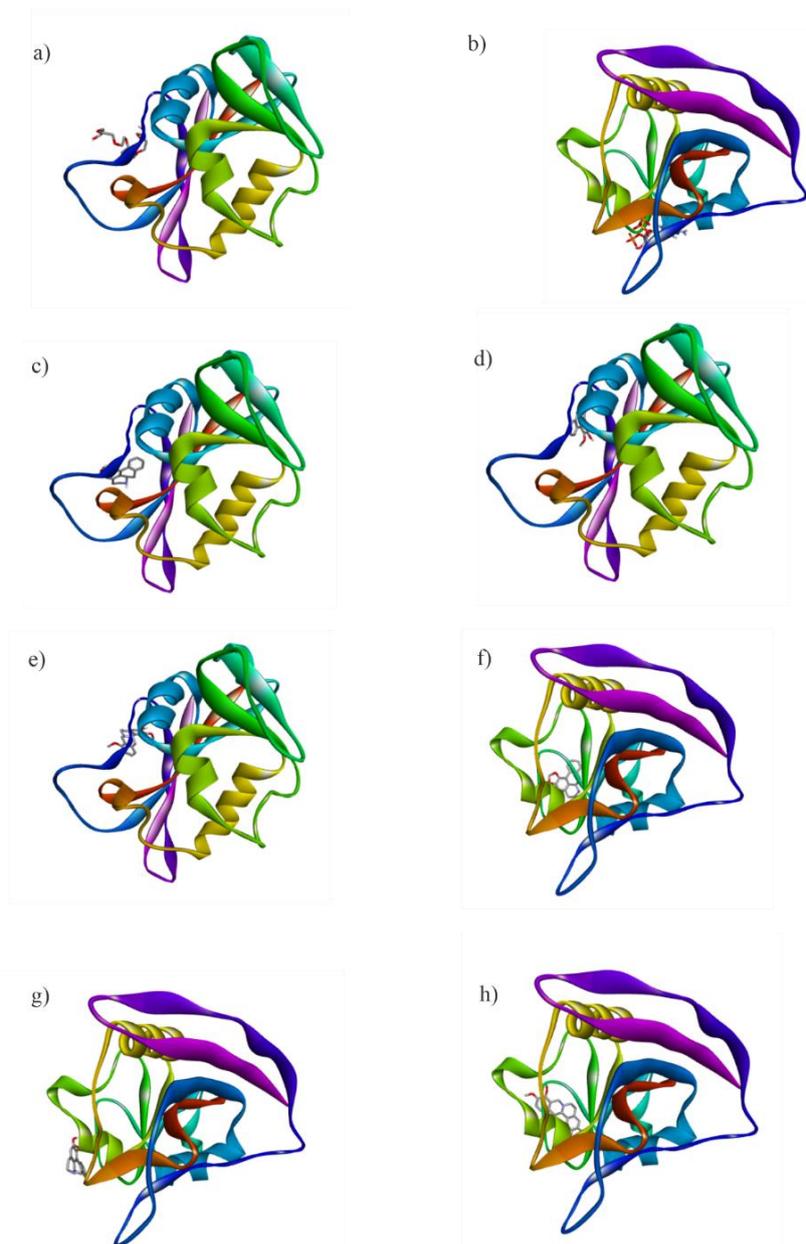
Tabel 4. Interaksi dan residu yang terlibat antara ligan dan protein target

Ligan	Protein target	Jenis interaksi	Residu yang terlibat
P33	4KL9	Ikatan hidrogen	LEU131, GLN8
		Ikatan hidrofobik	TYR156, TRP6, PRO129, VAL130, GLY12, ALA128, LEU127
ATR	4KM2	Ikatan hidrogen	THR46, GLY96, ARG45, ARG44, GLN98
		Ikatan hidrofobik	SER81, LEU102, LEU65, SER66, GLN68, VAL99, ARG67, GLY43, GLY95
Anonaine	4KL9	Ikatan hidrogen	GLU 114
		Ikatan hidrofobik	PRO129, LEU131, GLY12, ARG121, THR10, TRP6, VAL112, GLN8, TYR154, TYR156, GLU114, ARG152
	4KM2	Ikatan hidrogen	VAL78
		Ikatan hidrofobik	SER74, ALA73, MET72, PHE71, ALA69, ALA76, GLU77, VAL79
Asimilobine	4KL9	Ikatan hidrogen	TRP135, GLY137
		Ikatan hidrofobik	TYR156, LEU131, TYR154, ASP132, THR134, GLU133, ARG136, GLU138
	4KM2	Ikatan hidrogen	ASP48, MET72
		Ikatan hidrofobik	PHE71, ASP70, MET72, ALA73, SER74, TRP47, ARG55, ASP48, ARG44, GLN44
Corypalmine	4KL9	Ikatan hidrogen	GLN8, TRP135
		Ikatan hidrofobik	GLY12, VAL130, LEU131, TYR156, GLU133, TRP135, GLY137, ARG136, TRP6, PRO129, ALA128
	4KM2	Ikatan hidrogen	GLY75
		Ikatan hidrofobik	SER74, MET72, ALA76, GLU77, ALA73, VAL78, PHE71, ALA69, GLN68, ASP70

Docking pada Ligan Anonaine, Asimilobine, dan Corypalmine

Hasil *molecular docking* pada senyawa *anonaine*, *asimilobine*, dan *corypalmine* terhadap protein target 4KL9 dan 4KM2 menghasilkan skor *docking* yang tertera pada Tabel 2. Hasil dari skor *docking* dari ketiga

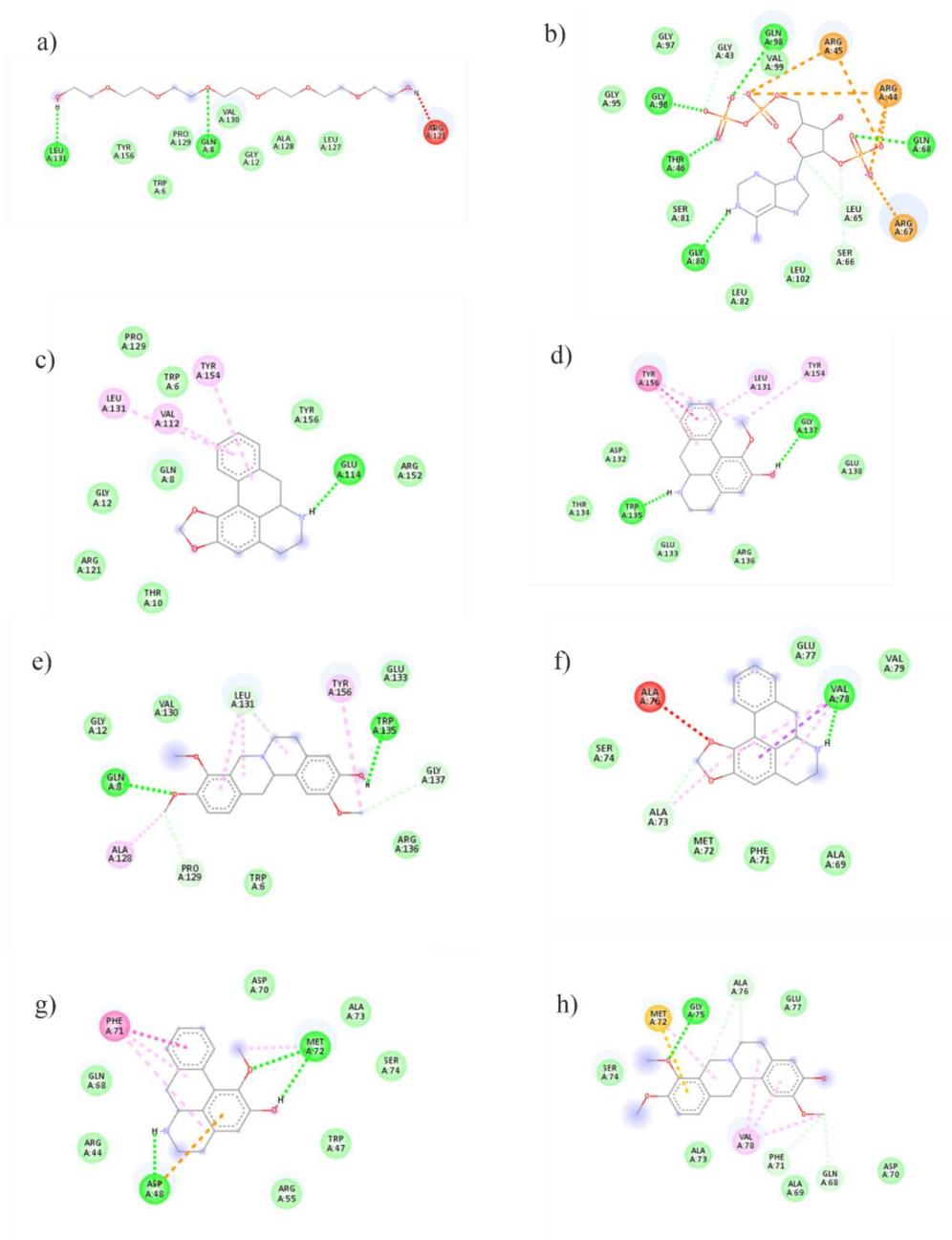
senyawa tersebut dibandingkan dengan ligan asli. Hasil skor *docking* ligan P33 dan ATR masing masing memiliki nilai -0.90 dan -7.84. Sedangkan skor *docking* pada ligan *anonaine*, *asimilobine*, dan *corypalmine* terhadap 4KL9 dan 4KM2 tertera pada Tabel 3. Nilai *docking* ligan senyawa alam memiliki nilai yang lebih



Gambar 2. Visualisasi 3D ligan-reseptor a) P33-4KL9, b) ATR-4KM2, c) *anonaine*-4KL9, d) *asimilobine*-4KL9, e) *corypalmine*-4KL9, f) *anonaine* -4KM2, g) *asimilobine*-4KM2, h) *corypalmine*-4KM2

rendah dibanding dengan ligan asli P33 pada protein target 4KL9. Hal tersebut menunjukkan bahwa ikatan ketiga ligan senyawa tersebut lebih kuat terhadap protein target dibandingkan dengan ligan asli. Akan tetapi nilai *docking* ligan uji memiliki nilai yang diatas nilai ligan asli ATR pada protein target 4KM2. Hal tersebut menunjukkan bahwa ikatan ketiga ligan tersebut dengan

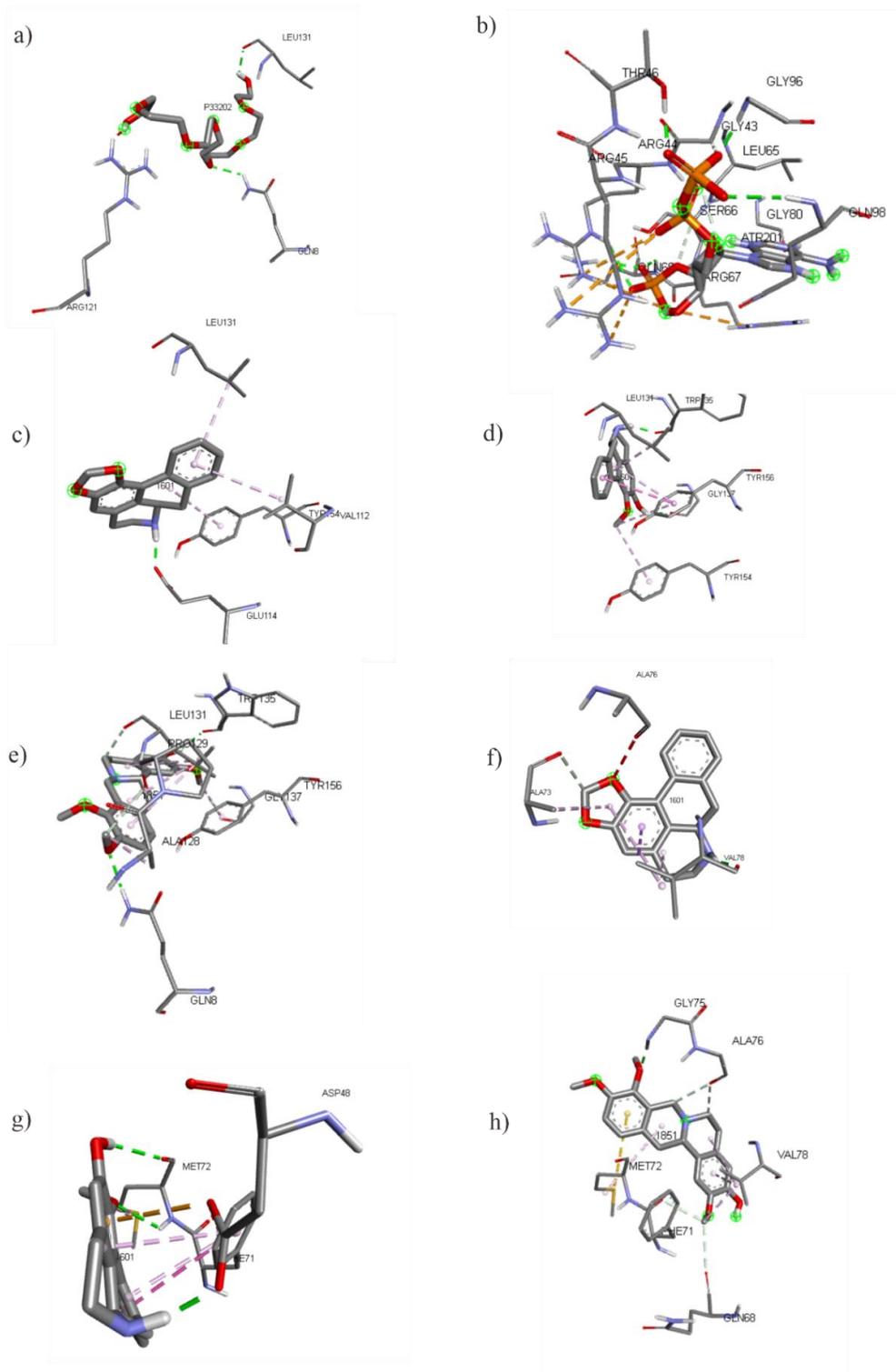
protein target tidak sekuat ikatan dari ligan asli. Hasil docking berupa interaksi ligan terhadap protein target divisualisasikan menggunakan Discovery Studio Visualizer (Tapiory et al., 2020). Hasil visualisasi ligan dengan protein target diperoleh bentuk 3D yang tertera pada Gambar 2., visualisasi 2D yang tertera pada Gambar 3., dan visualisasi residu yang terlibat dalam interaksi ligan



Gambar 3. Visualisasi interaksi 2D ligan-reseptor a) P33-4KL9, b) ATR-4KM2, c) *anonaine*-4KL9, d) *asimilobine*-4KL9, e) *corypalmine*-4KL9, f) *anonaine* -4KM2, g) *asimilobine*-4KM2, h) *corypalmine*-4KM2

reseptor tertera pada Gambar 4 dan dirangkum pada Tabel 4. Jika dilihat interaksi ligan dan protein target pada Tabel 4. Ketiga senyawa tersebut memiliki residu yang sama (ditandai dengan warna highlight) dengan ligan asli terhadap protein target. Jika residu yang mirip antara ligan asli dan ligan uji

banyak, maka tingkat kemiripan sifatnya akan semakin tinggi. Dari skor docking dan kesamaan residu yang terlibat maka ketiga ligan senyawa tersebut bisa dikatakan poten sebagai alternatif antituberkulosis dengan protein target 4KL9 dan 4KM2 pada jalur dihydrofolate reductase.



Gambar 4. Visualisasi interaksi ligan dan reseptor 3D a) P33-4KL9, b) ATR-4KM2, c) anonaine-4KL9, d) asimilobine-4KL9, e) corypalmine-4KL9, f) anonaine -4KM2, g) asimilobine-4KM2, h) corypalmine-4KM2

KESIMPULAN

Tuberkulosis penyakit berbahaya dan menular ditambah lagi adanya permasalahan resistensi. Studi *in silico* dengan metode *molecular docking* dilakukan sebagai uji pendahuluan. Penelitian ini menggunakan protein target 4KL9 dan 4KM2 dengan ligan asli P33 dan ATR. Senyawa alam yang diuji yaitu *anonaine*, *asimilobine*, dan *corypalmine*. Hasil studi *in silico* menunjukkan bahwa ketiga senyawa tersebut mungkin memiliki aktivitas antituberkulosis karena skor *docking* ketiga ligan senyawa terhadap protein 4KL9 yang nilainya lebih

rendah dibanding ligan asli yang artinya ikatan ligan dan protein target lebih kuat dibandingkan ligan asli. Ketiga ligan senyawa pada protein target 4KM2 memiliki skor *docking* lebih tinggi dibanding dengan ligan asli akan tetapi nilainya tidak terpaut jauh. Selain itu terdapat kesamaan dalam residu yang terlibat dari ligan asli dan senyawa tanaman uji. Maka dari itu dapat disimpulkan berdasarkan studi *in silico* kandungan senyawa *anonaine*, *asimilobine*, dan *corypalmine* diprediksi poten terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dengan protein target *dihydrofolate reductase*.

Daftar Pustaka

- Ali M.T., Blicharska N., Shilpi J.A. and Seidel V., 2018, Investigation of The Anti-TB Potential Of Selected Propolis Constituents Using A Molecular Docking Approach, Scientific Reports, 8 (1), 1–8.
- Aragaw W.W., Lee B.M., Yang X., Zimmerman M.D., Gengenbacher M., Dartois V., Chui W.K., Jackson C.J. and Dick T., 2021, Potency Boost of a Mycobacterium Tuberculosis Dihydrofolate Reductase Inhibitor By Multienzyme F420H2-Dependent Reduction, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 118 (25), 1–10.
- Dias M.V.B., Tyrakis P., Domingues R.R., Leme A.F.P. and Blundell T.L., 2014, Mycobacterium Tuberculosis Dihydrofolate Reductase Reveals Two Conformational States and A Possible Low Affinity Mechanism to Antifolate Drugs, Structure, 22 (1), 94–103. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1016/j.str.2013.09.022>.
- Endriyatno N.C. and Santoso B., 2018, Hasil Komputasi Vina untuk Kandungan Bawang Putih dan Adas Bintang Terhadap Protein Dehidrogenase Piruvat Mycobacterium tuberculosis, The 7th University Research Colloquium 2018
- Farid M., Pratama Y., Abidi S.R., Firdaus K.A., Aulia A.F. and Santoso B., 2016, Kajian Docking Molekular Pada Binding Site Pocket Dari Flavopiridol Dalam Menghambat Glikogen Fosforilase Menggunakan Pvr-Autodock-Vina, The 4th University Research Colloquium 2016, 154–158.
- Hajian B., Scocchera E., Shoen C., Krucinska J., Viswanathan K., G-Dayananandan N., Erlandsen H., Estrada A., Mikušová K., Korduláková J., Cynamon M. and Wright D., 2019, Drugging the Folate Pathway in Mycobacterium tuberculosis: The Role of Multi-targeting Agents, Cell Chemical Biology, 26 (6), 781-791.e6.
- Kolina J., Sumiwi S.A. and Levita J., 2018, Mode Ikatan Metabolit Sekunder Di Tanaman Akar Kuning (*Arcangelisia flava* L.) Dengan Nitrat Oksida Sintase, FITOFARMAKA: Jurnal Ilmiah Farmasi, 8 (1), 45–52.

- Kristini T. and Hamidah R., 2020, Potensi Penularan Tuberculosis Paru pada Anggota Keluarga Penderita, *Jurnal Kesehatan Masyarakat Indonesia*, 15 (1), 24.
- Maulidia N.R., 2021, Docking Oligomer Heparin 2S dan 2SNS dengan Konformasi Iduronat 2S0 pada Komplek Reseptor FGFR1- FGF2 sebagai Antikanker, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Nugraha A.S., Damayanti Y.D., Wangchuk P. and Keller P.A., 2019, Anti-Infective and Anti-Cancer Properties of the Annona Species: Their Ethnomedicinal Uses, Alkaloid Diversity, and Pharmacological Activities, *Molecules*
- Pai M., Behr M.A., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C.C., Ginsberg A., Swaminathan S., Spigelman M., Getahun H., Menzies D. and Raviglione M., 2016, Tuberculosis, *Nature Reviews Disease Primers*, 2 (October)
- Pangestika R., Fadli R.K. and Alnur R.D., 2019, Edukasi Pencegahan Penularan Penyakit Tb melalui Kontak Serumah, *Jurnal SOLMA*, 8 (2), 229.
- Pinto N.C.C., Silva J.B., Menegati L.M., Guedes M.C.M.R., Marques L.B., da Silva T.P., de Melo R.C.N., de Souza-Fagundes E.M., Salvador M.J., Scio E. and Fabri R.L., 2017, Cytotoxicity and bacterial membrane destabilization induced by *Annona squamosa* L. Extracts, *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 89 (3), 2053–2073.
- Porwal M. and K S.K.S.P., 2013, Estimation and Evaluation of Brain Biogenic Amines for Anticonvulsant Activity of *Annona Squamosa* Linn . Leaves in Mice, *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 1 (2), 4850.
- Porwal M. and Kumar A., 2015, Neuroprotective effect of *Annona squamosa* & (-) Anonaine in decreased GABA receptor of epileptic rats, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5 (1), 18–23.
- Rahman A. and Santoso B., 2018, Virtual Docking Kandungan Senyawa Daun Sangketan (*Achyranthes aspera*) dan Adas Bintang (*Anisi Stellati Fructus*) terhadap Protein dihydrofolate reductase, *The 7th university research Colloquium 2018*, 1–8.
- Santoso B., 2017, Pengaruh Volume Gridbox pada Docking Senyawa dalam *Stelechocarpus* Pengaruh Volume Gridbox pada Docking Senyawa dalam *Stelechocarpus* burahol terhadap Protein Homolog antiinflamasi TRPV1, *University Research Colloquium*, (September)
- Sari I.W., Junaidin J. and Pratiwi D., 2020, Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon Stamineus* B.) Pada Reseptor α -Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2, *Jurnal Farmagazine*, 7 (2), 54.
- Siregar S.R., 2019, Extensively Drug Resistant Tuberculosis (XDR-TB), *Jurnal Averrous*, 5 (2), 26–43.
- Swantara I.M.D., Damayanti P.A. and Suirta I.W., 2022, Identifikasi Serta Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa Flavonoid Ekstrak Daun Srikaya (*Annona squamosa* Linn.), *Jurnal Kimia (Journal Of Chemistry)* 16, 16 (1)

Tapiory A.A., Pertiwi K.O., Fadilla K., Reyhanditya D. and Fatchiyah F., 2020, In-Silico Analysis of Methoxyl Pectin Compounds from Banana Peels as HMG- CoA Reductase Inhibitor Complexes, *Journal of Smart Bioprospecting and Technology*, 1 (2), 5–9.

WHO, 2021, *Global Tuberculosis Report 2021*, Geneva.

Wróbel A., Arciszewska K., Maliszewski D. and Drozdowska D., 2020, Trimethoprim And Other Nonclassical Antifolates an Excellent Template for Searching Modifications of Dihydrofolate Reductase Enzyme Inhibitors, *Journal of Antibiotics*, 73 (1), 5–27. Terdapat di: <http://dx.doi.org/10.1038/s41429-019-0240-6>.

Zhang Y., Chowdhury S., Rodrigues J. V. and Shakhnovich E., 2021, Development of antibacterial compounds that constrain evolutionary pathways to resistance, *eLife*, 10, 1–29.