

## Potensi Senyawa Kulit Batang *Syzygium samarangense* sebagai Antijamur *Candida albicans* Kode PDB 6TZ6 Menggunakan Penambatan Molekular

## Potential Compounds of *Syzygium samarangense* Stem Bark as Antifungal *Candida albicans* PDB 6TZ6 Code Using Molecular Docking

Alvira Rahmadani Putri, I Gusti Made Sanjaya\*

Jurusan Kimia, Universitas Negeri Surabaya, Jl. Ketintang Wiyata No. 62, Surabaya, Indonesia

\*corresponding author: [igmasanjaya@unesa.ac.id](mailto:igmasanjaya@unesa.ac.id)

**Abstrak.** *Candida albicans* merupakan salah satu spesies jamur dari genus *Candida* dan tergolong dalam jamur yang bersifat patogen yang dapat menyebabkan kandidiasis. Telah diketahui bahwa empat senyawa yang terkandung dalam ekstrak kulit batang tanaman *Syzygium samarangense* memiliki aktivitas antijamur terhadap spesies jamur *Candida albicans*. Sehingga penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk melihat afinitas pengikatan terbaik dari empat senyawa yang terkandung dalam hasil ekstrak kulit batang tanaman *Syzygium samarangense* yaitu senyawa aurentiacin, pinocembrin, stercurensin, dan uvangoletin, terhadap protein jamur penyebab kandidiasis yaitu *Candida albicans* kode PDB 6TZ6 menggunakan metode komputasi penambatan molekul. Hasil penambatan molekul dari keempat senyawa yang terkandung dalam ekstrak kulit batang tanaman *Syzygium samarangense*, senyawa pinocembrin memiliki afinitas pengikatan terbaik terhadap protein *Candida albicans* kode PDB 6TZ6 yang ditunjukkan dengan nilai energi ikat dan konstanta inhibisi paling rendah yaitu -6,06 Kkal/mol dan 0,036 mM. Residu asam amino yang berikatan dengan senyawa pinocembrin yaitu tirosin168, valin169, dan tirosin360.

Kata-kata kunci : *Candida albicans*, *Syzygium samarangense*, penambatan molekul

**Abstract.** *Candida albicans* is the one of fungal spesies of the genus *Candida* and belongs to the phatogenic fungi that can cause candidiasis. It has been known that four compounds contained in the *Syzygium samarangense* stem bark extract have antifungal activity against *Candida albicans*. So this study was conducted with the aim of looking at the best binding affinity of the four compounds contained in the *Syzygium samarangense* stem bark extract, namely aurentiacin, pinocembrin, stercurensin, and uvangoletin compounds against fungal protein that causes candidiasis, namely *Candida albicans* PDB code 6TZ6 using molecular docking computational method. The result of molecular docking of the four compounds contained in the *Syzygium samarangense* stem bark extract, pinocembrin has the best binding affinity for *Candida albicans* protein PDB code 6TZ6 which is indicates by the lowest binding energy and inhibition constants values, that is -6,06 Kkal/mol and 0,036 mM. The amino acid residues that bind to pinocembrin are tyrosine168, valine169, and tyrosine360.

Keywords : *Candida albicans*, *Syzygium samarangense*, molecular docking

### 1. Pendahuluan

*Candida albicans* merupakan salah satu spesies dari genus *Candida* yang dapat menginfeksi manusia [1]. *Candida albicans* dapat menyebabkan kandidiasis, yaitu suatu penyakit yang menginfeksi kulit, hingga organ dalam yang disebabkan oleh beberapa jenis spesies dari genus *Candida* [2], dan telah dilaporkan bahwa kandidiasis invasif banyak disebabkan oleh spesies *Candida albicans* [3].

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui beberapa tanaman yang memiliki aktivitas sebagai antijamur terhadap *Candida albicans*, seperti tanaman *Syzygium polyanthum* [4], tanaman *Syzygium aromaticum* dan *Punica granatum* [5], serta tanaman *Syzygium samarangense* [6].

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Tukiran, dkk (2021) yang menyatakan bahwa pada ekstrak kulit batang tanaman *Syzygium samarangense* terdapat empat jenis senyawa flavonoid yaitu aurentiacin, pinocembrin, stercurensin, dan uvangoletin, memiliki aktivitas sebagai antijamur terhadap *Candida albicans*. Mengacu pada penelitian tersebut, pada penelitian ini dibuat suatu kajian teoritis menggunakan metode penambatan molekular untuk mengetahui potensi keempat senyawa tersebut sebagai senyawa antijamur serta mengetahui senyawa dengan afinitas pengikatan terbaik terhadap jamur *Candida albicans*.

Dikarenakan jamur adalah eukariota, untuk menentukan senyawa anti jamur yang tepat memerlukan penargetan yang selektif, sehingga dapat mencegah aktivitas jamur dalam merugikan inangnya [7]. Oleh karena itu pada penelitian ini menggunakan protein *Candida albicans* dengan kode PDB 6TZ6 yang mana merupakan struktur kristal kompleks calcineurin jamur *Candida albicans* dengan tacrolimus (FK506) dan protein ikat FK506 (FKBP12) [8]. Calcineurin merupakan protein fosfatase yang bergantung pada  $Ca^{2+}$ /calmodulin (CaM), serin, dan spesifik treonin, yang dapat mengontrol aktivasi sel-T dan sangat penting untuk berbagai fungsi seluler [9]. Sehingga calcineurin berperan penting bagi jamur untuk mengatur pertumbuhan, respon stress, resistensi obat, dan virulensi [7].

## 2. Material dan Metode

### 2.1. Material

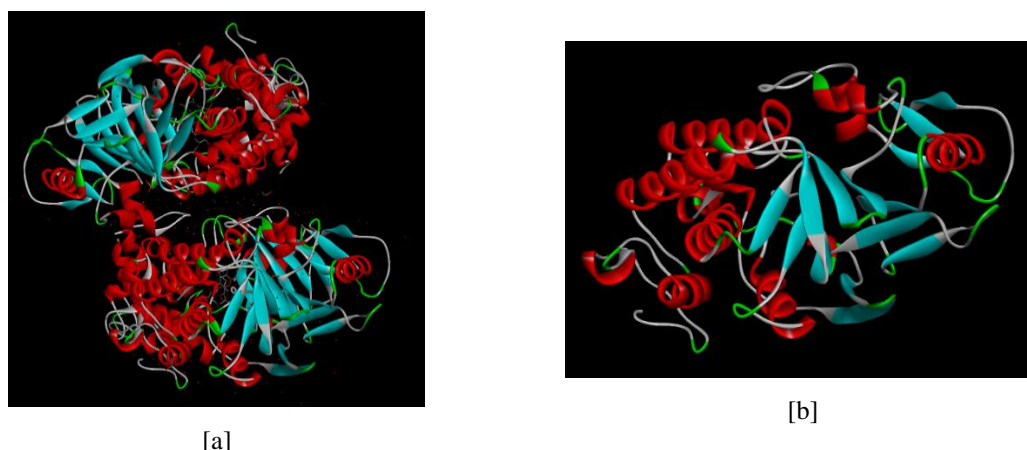
Software dan website yang digunakan dalam penelitian ini yaitu : autodocktools 1.5.6, autogrid, biovia discovery studio 2019 client, RCSB protein data bank, dan pubchem. Bahan yang digunakan yaitu struktur protein 6TZ6 sebagai protein target yang didapat dari website rcsb protein data bank dan struktur senyawa aurentiacin, pinocembrin, stercurensin, dan uvangoletin sebagai senyawa ligan yang didapat dari website pubchem.

### 2.2. Metode

Penambatan molekul merupakan teknik analisis untuk mengetahui potensi pengikatan suatu senyawa terhadap protein [10]. Struktur senyawa protein target dan senyawa ligan yang telah diunduh, dipreparasi menggunakan software biovia discovery studio 2019 client, kemudian dilakukan preparasi file untuk penambatan molekul dengan menggunakan file protein target dan file senyawa ligan sebagai input melalui software autodocktools 1.5.6, selanjutnya dilakukan proses penambatan molekul melalui software autogrid dan autodoks untuk mendapatkan hasil perhitungan konstanta inhibisi dan energi ikat, dan tahap terakhir yaitu visualisasi dan analisis pengikatan yang terjadi antara senyawa ligan dengan protein target menggunakan software biovia discovery studio 2019 client.

## 3. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Struktur senyawa protein target *Candida albicans* yang digunakan dalam penelitian ini yaitu protein kode PDB 6TZ6. Protein kode PDB 6TZ6 merupakan struktur kristal kompleks calcineurin jamur *Candida albicans* dengan tacrolimus (FK506) dan protein ikat FK506 (FKBP12). Pada penelitian ini dilakukan penargetan terhadap calcineurin *Candida albicans* karena calcineurin merupakan bagian penting bagi jamur untuk mengatur pertumbuhan, respon stress, resistensi obat, dan virulensi [7]. Berikut struktur protein *Candida albicans* kode PDB 6TZ6 :



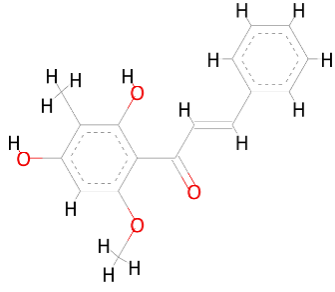
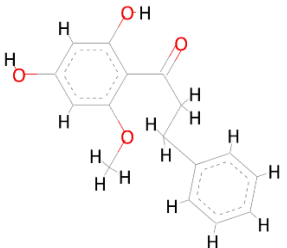
Gambar 1. [a] struktur protein *Candida albicans* kode PDB 6TZ6 sebelum preparasi, [b] struktur protein *Candida albicans* kode PDB 6TZ6 setelah preparasi

Mengacu pada penelitian yang telah dilakukan oleh Tukiran, dkk (2021), bahwa senyawa aurentiacin, pinocembrin, stercurensin, dan uvangoletin yang terkandung dalam ekstrak kulit batang tanaman *Syzygium samarangense* memiliki aktivitas sebagai antijamur terhadap *Candida albicans*, sehingga dalam penelitian ini keempat senyawa tersebut digunakan sebagai senyawa ligan dalam proses penambatan molekul untuk melihat afinitas pengikatan terbaik terhadap protein target *Candida albicans*.

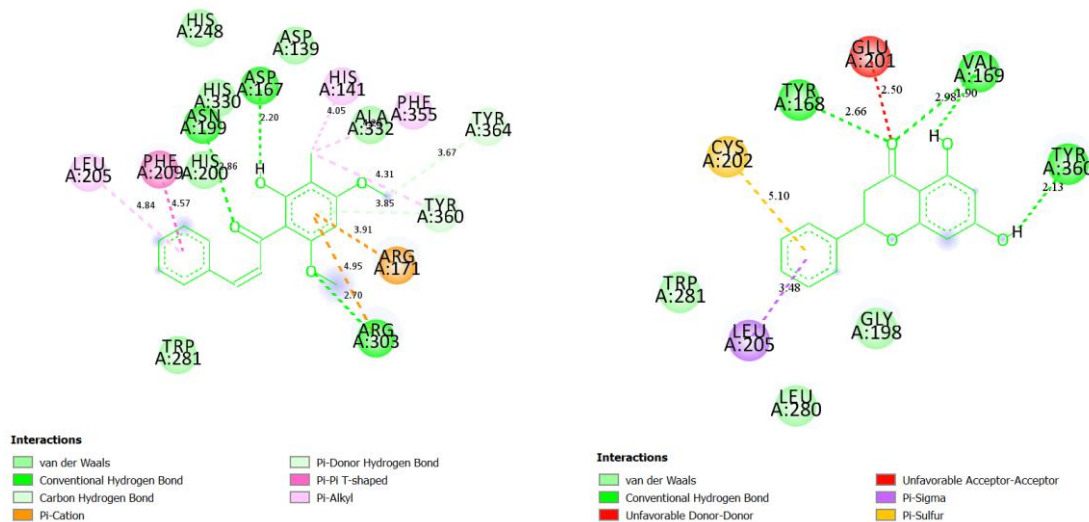
Afinitas pengikatan merupakan aspek penting dalam interaksi antara senyawa ligan dengan protein target. Afinitas pengikatan berkaitan dengan parameter konstanta inhibisi dan energi ikat [11]. Semakin rendah nilai energi ikat yang didapatkan, menunjukkan bahwa senyawa tersebut membutuhkan energi yang rendah untuk melakukan pengikatan, sehingga dengan nilai energi ikat yang rendah menunjukkan peningkatan potensi pengikatan terhadap protein target [12], dan semakin rendah nilai konstanta inhibisi menunjukkan penghambatan ligan terhadap protein target semakin baik, karena hanya dibutuhkan konsentrasi yang rendah untuk dapat menghambat protein target [13]. Melalui penambatan molekul akan diketahui nilai energi ikat, konstanta inhibisi, serta area ikatan antara ligan dengan protein target. Hasil penambatan molekul ditampilkan dalam tabel 1.

Tabel 2. Hasil Proses Penambatan Molekul

Ligan	Struktur Ligan	Energi Ikat (Kkal/mol)	Konstanta Inhibisi (mM)	Ikatan Hidrogen dengan Residu Asam Amino
Aurentiacin		-0,16	3	Arg303 Asn199 Asp167
Pinocembrin		-6,06	0,036	Tyr168 Val169 Tyr360

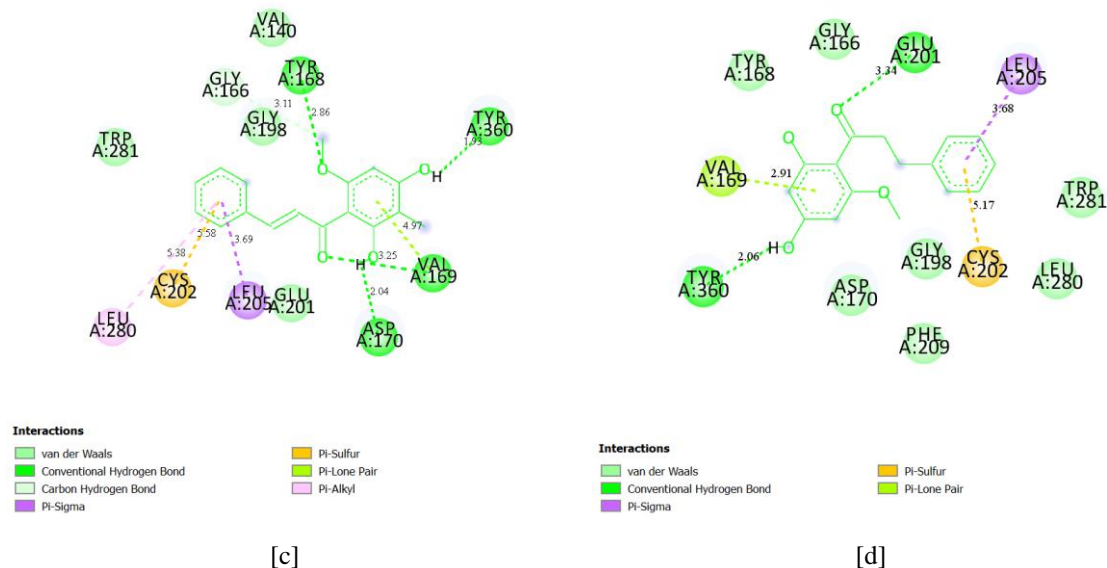
Ligan	Struktur Ligan	Energi Ikatan (Kkal/mol)	Konstanta Inhibisi (mM)	Ikatan Hidrogen dengan Residu Asam Amino
Stercurensin		-5,69	0,068	Tyr168 Tyr360 Val169 Asp170
Uvangoletin		-4,77	0,318	Glu201 Tyr360

Dari proses penambatan molekul juga dapat diketahui interaksi-interaksi yang terjadi antara senyawa ligan dengan protein target. Berikut hasil visualisasi pengikatan senyawa ligan dengan protein target :



[a]

[b]



**Gambar 2. Visualisasi pengikatan. [a] senyawa aurentiacin dengan protein target, [b] senyawa pinocembrin dengan senyawa target, [c] senyawa stercurensin dengan senyawa target, [d] senyawa uvangoletin dengan senyawa target**

Berdasarkan hasil visualisasi pengikatan, dapat diketahui letak interaksi antara senyawa ligan dengan protein target. Interaksi ikatan hidrogen memberikan kestabilan konformasi pada hubungan interaksi antara senyawa ligan dengan protein target [14]. Pada senyawa aurentiacin terdapat tiga interaksi ikatan hidrogen dengan tiga residu asam amino, yaitu pada asparagin199 dengan jarak interaksi 2,86 Å, asam aspartat167 dengan jarak interaksi 2,20 Å, dan arginin303 jarak interaksi 2,70 Å. Pada senyawa pinocembrin terdapat empat interaksi ikatan hydrogen dengan tiga residu asam amino, yaitu tirosin201 dengan jarak interaksi 2,66 Å, valin169 dengan jarak interaksi 2,98 Å dan 1,90 Å, serta tirosin360 dengan jarak intraksi 2,13 Å. Pada senyawa stercurensin terdapat empat interaksi ikatan hidrogen dengan empat residu asam amino, yaitu pada asam aspartat170 dengan jarak interaksi 2,04 Å, valin169 dengan jarak interaksi 3,25 Å, tirosin360 dengan jarak interaksi 1,93 Å, dan tirosin168 dengan jarak interaksi 2,86 Å. Pada senyawa uvangoletin terdapat dua interaksi ikatan hidrogen dengan dua residu asam amino, yaitu asam glutamat201 dengan jarak interaksi 3,34 Å dan tirosin360 dengan jarak interaksi 2,06 Å.

Berdasarkan hasil penambatan molekul, diketahui bahwa senyawa pinocembrin memiliki afinitas pengikatan terbaik yang ditunjukkan dengan rendahnya nilai energi ikat yaitu -6,06 kkal/mol dan konstanta inhibisi 0,036 mM serta memiliki empat interaksi ikatan hidrogen dengan protein target. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa pinocembrin memiliki kemampuan terbaik dalam mengikat protein target jamur *Candida albicans* dari pada ketiga senyawa lainnya.

#### 4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis data penambatan molekul senyawa aurentiacin, pinocembrin, stercurensin, dan uvangoletin terhadap protein jamur *Candida albicans* kode PDB 6TZ6, dapat disimpulkan bahwa senyawa pinocembrin memiliki afinitas pengikatan terbaik terhadap protein target jamur *Candida albicans* kode PDB 6TZ6 yang ditunjukkan dengan nilai energi ikat -6,06 kkal/mol dan konstanta inhibisi 0,036 mM.

### **Ucapan Terima Kasih**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Allah SWT karena atas karunia dan ridho-Nya yang dilimpahkan kepada penulis selama proses penelitian ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada jurusan kimia Universitas Negeri Surabaya yang telah menyediakan fasilitas sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.

### **Daftar Pustaka**

- [1] P. Uppuluri, A. Khan, and J. E. Edwards, "Current Trends in Candidiasis," in *Candida albicans: Cellular and Molecular Biology*, 2nd ed., R. Prasad, Ed. Gewerbestrasse: Springer Nature, 2017.
- [2] P. G. Pappas, M. S. Lionakis, M. C. Arendrup, L. Ostrosky-Zeichner, and B. J. Kullberg, "Invasive candidiasis," *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–20, Jun. 2018, doi: 10.1038/nrdp.2018.26.
- [3] T. P. McCarty and P. G. Pappas, "Invasive Candidiasis," *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 30, no. 1, pp. 103–124, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.idc.2015.10.013.
- [4] S. A. F. Kusuma, E. Purnamasari, and I. E. Herawati, "Syzygium polyanthum (Wight) Walp. leaves extract as the antifungal agent for oral candidiasis," *Drug Invent. Today*, vol. 12, no. 7, pp. 1339–13342, 2019.
- [5] A. Mansourian, N. Boojarpour, S. Ashnagar, J. Momen Beitollahi, and A. R. Shamshiri, "The comparative study of antifungal activity of Syzygium aromaticum, Punica granatum and nystatin on Candida albicans; An in vitro study," *J. Mycol. Med.*, vol. 24, no. 4, pp. e163–e168, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.mycmed.2014.07.001.
- [6] T. Tukiran, S. Suyatno, and F. N. Safitri, "Identification of the Chemical Constituents of the Selected Fraction of the Dichloromethane Extract of Syzygium samarangense Stem Bark Using LC-ESI-MS and Evaluation Its Potential as Antifungal Agent," *Indones. J. Chem.*, vol. 21, no. 2, pp. 340–349, Mar. 2021, doi: 10.22146/ijc.55366.
- [7] P. R. Juvvadi, S. C. Lee, J. Heitman, and W. J. Steinbach, "Calcineurin in fungal virulence and drug resistance: Prospects for harnessing targeted inhibition of calcineurin for an antifungal therapeutic approach," *Virulence*, vol. 8, no. 2, pp. 186–197, Feb. 2017, doi: 10.1080/21505594.2016.1201250.
- [8] P. R. Juvvadi *et al.*, "Harnessing calcineurin-FK506-FKBP12 crystal structures from invasive fungal pathogens to develop antifungal agents," *Nat. Commun.*, vol. 10, no. 1, p. 4275, Dec. 2019, doi: 10.1038/s41467-019-12199-1.
- [9] J. Aramburu, A. Rao, and C. B. Klee, "Calcineurin: From structure to function," in *Current Topics in Cellular Regulation*, E. P. Stadtman and B. P. Chock, Eds. Academic Press, 2001, pp. 237–295.
- [10] N. S. A. Dewi and I. G. M. Sanjaya, "Sudy Komputasi Aktivitas Senyawa Turunan Mangiferin sebagai Anti Diabetes Tipe 1 Menggunakan Metode HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas) dan Penambatan Molekul," *Unesa J. Chem.*, vol. 7, no. 8–14, 2018.
- [11] F. Z. Muttaqin, M. F. Pratama, and F. Kurniawan, "Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivate Compounds as Sirtuin-3 (SIRT3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction," *J. Pharmacopolium*, vol. 2, no. 2, pp. 112–121, 2019.
- [12] M. W. Pujiastuti and I. G. M. Sanjaya, "Penentuan Aktivitas Senyawa Turunan Mangiferin sebagai Antidiabetes pada Diabetes Mellitus Tipe 2 secara In Silico," *Unesa J. Chem.*, vol. 6, no. 3, pp. 172–176, 2017.
- [13] M. K. Rohmah, "Studi in Silico Potensi Senyawa Alliin Bawang Putih (*Allium sativum*) sebagai Inhibitor DPP-4 pada Diabetes Mellitus," *J. Ilm. Medicam.*, vol. 4, no. 1, pp. 13–17, 2018.
- [14] I. W. Sari, J. Junaidin, and D. Pratiwi, "Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) pada Reseptor  $\alpha$ -Glukosidase sebagai Antidiabetes Tipe 2," *J. Farmagazine*, vol. 7, no. 2, p. 54, Aug. 2020, doi: 10.47653/farm.v7i2.194.