

Studi Docking Senyawa Aktif Bunga Kelapa Sawit terhadap DNA Gyrase Topoisomerase-II dan Lipid Binding Protein untuk Skrining Antibakteri dan Antijamur

Syahidah Asma Amanina^{1*}, Gempur Irawan Supena Putra², Ivo Mailisa³

¹Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Indonesia

²Departement Biokimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, IPB, Indonesia

³Departement Proteksi Tanaman, Fakultas Pertanian, IPB, Indonesia

Email: syahidah.asma41@ui.ac.id

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa estragol, anethole, anisole, methyl eugenol, ethyl oleate, 1-Octanamine N-methyl bunga kelapa sawit sebagai penghambat reseptor DNA gyrase dan lipid binding protein. Melalui penelitian ini dilakukan prediksi interaksi pengikatan molekuler dengan menggunakan perangkat lunak yaitu PyMOL (Schrödinger, United States), AutoDockTools Ver 1.5.7 (Molecular Graphic Laboratory, The Scripps Research Institute, United States), dan BIOVIA Discovery Studio 2021 (Dassault Systèmes, France). Hasil validasi metode docking mendapatkan nilai RMSD yang tergolong baik ($< 2 \text{ \AA}$). Nilai energi ikatan bebas (ΔG) terendah dari senyawa volatil bunga sawit pada reseptor DNA gyrase berturut-turut yaitu kompleks reseptor dengan ligan anethole (-5.23 kkal/mol), methyl eugenol (-5.15 kkal/mol), estragol (-4.93 kkal/mol), 1-octanamine, n-methyl (-4.27 kkal/mol), ethyl oleate (-4.11 kkal/mol), dan anisole (-3.97 kkal/mol). Nilai energi ikatan bebas (ΔG) terendah dari senyawa volatil bunga sawit pada reseptor lipid binding protein berturut-turut yaitu kompleks reseptor dengan ligan methyl eugenol (-5.61 kkal/mol), anethole (-5.51 kkal/mol), ethyl oleate (-5.49 kkal/mol), estragol (-5.29 kkal/mol), anisole (-4.31 kkal/mol), 1-octanamine, n-methyl (-3.89 kkal/mol). Clorobiocin dan picolinamide sebagai kontrol positif memiliki nilai energi ikatan bebas (ΔG) yang lebih rendah terhadap DNA gyrase dan lipid binding protein sebesar -5.88 kkal/mol dan -8.10 kkal/mol berturut-turut.

Kata kunci: Antibakteri, Antifungi, Bunga kelapa sawit, DNA gyrase, Lipid binding protein

Abstract

This study aims to determine the potential of estragol, anethole, anisole, methyl eugenol, ethyl oleate, and 1-Octanamine N-methyl compounds from oil palm flowers as inhibitors of DNA gyrase receptors and lipid binding proteins. Molecular binding interaction predictions were performed using PyMOL (Schrödinger, United States), AutoDockTools Ver 1.5.7 (Molecular Graphic Laboratory, The Scripps Research Institute, United States), and BIOVIA Discovery Studio 2021 (Dassault Systèmes, France) software. The docking method validation results yielded a relatively good RMSD value ($< 2 \text{ \AA}$). The lowest free binding energy (ΔG) values of volatile compounds from palm flowers on the DNA gyrase receptor are, respectively, the receptor complex with ligands anethole (-5.23 kcal/mol), methyl eugenol (-5.15 kcal/mol), estragol (-4.93 kcal/mol), 1-octanamine, n-methyl (-4.27 kcal/mol), ethyl oleate (-4.11 kcal/mol), and anisole (-3.97 kcal/mol). The lowest free binding energy (ΔG) values of volatile compounds from oil palm flowers on lipid binding protein receptors are receptor complexes with methyl eugenol ligands (-5.61 kcal/mol), anethole (-5.51 kcal/mol), ethyl oleate (-5.49 kcal/mol), estragol (-5.29 kcal/mol), anisole (-4.31 kcal/mol), 1-octanamine, n-methyl (-3.89 kcal/mol). Chlorobiocin and picolinamide, as positive controls, have lower free binding energy (ΔG) values against DNA gyrase and lipid binding protein, respectively, of -5.88 kcal/mol and -8.10 kcal/mol.

Keywords: Antibacterial, Antifungal, Oil palm flowers, DNA gyrase, Lipid binding protein

PENDAHULUAN

Tanaman kelapa sawit (*Elaeis guineensis* Jacq) merupakan tumbuhan berumah satu (*Monoecious*) yaitu terdapat bunga jantan dan bunga betina yang terpisah tetapi masih ada dalam satu pohon. Bunga jantan dan bunga betina akan mekar pada waktu yang berbeda, dimana bunga jantan akan mekar lebih dulu dibandingkan bunga betina yang memerlukan penyerbukan [1]. Kandungan senyawa volatile dari bunga sawit jantan banyak mengandung senyawa estragole [2]. Sementara itu kandungan bunga sawit jantan memiliki beberapa kandungan senyawa seperti asam palmitat, estragole dan 1-dodecyne yang memiliki banyak manfaat. Kandungan senyawa kimia yang hanya terdapat pada bunga sawit jantan dan tidak terkandung dalam bunga sawit betina yaitu senyawa estragole.

Senyawa estragole atau biasa disebut metil cavikol merupakan senyawa turunan alil fenol yang secara alami terdapat dalam kandungan ekstrak pada bunga sawit jantan [3]. Meski telah banyak kajian yang menerangkan kandungan bahan aktif bunga kelapa sawit namun, data mengenai aktivitas biologisnya masih sangat terbatas. Salah satu pendekatan untuk memprediksi aktivitas suatu senyawa dari tanaman dapat menggunakan pendekatan *in silico*. Virtual screening atau penapisan *in silico* merupakan suatu metode komputasi dengan performa yang tinggi untuk menganalisa suatu set database dari senyawa kimia untuk mengidentifikasi kandidat senyawa obat atau aktivitas bioaktif suatu senyawa [4, 5]. Kemajuan dalam simulasi dan pemodelan kimia komputasi dapat memberikan pengaruh yang berarti dalam menurunkan biaya dan waktu yang diperlukan dalam menemukan senyawa obat baru yang mendukung terciptanya kimia hijau atau green chemistry [6]. Pendekatan ini dapat untuk memprediksi aktivitas dari senyawa biologi yang terkandung dalam bagian tanaman yaitu aktivitas antibakteri dan antifungi dimana dalam hal ini adalah potensi bunga kelapa sawit sebagai inhibitor enzim DNA gyrase asal *Escherichia coli* serta reseptor lipid binding protein asal *Saccharomyces cerevisiae*. Maka, penelitian ini dilakukan untuk menguji senyawa aktif berupa estragol, anethole, anisole, methyl eugenol, ethyl oleate, 1-Octanamine N-methyl bunga kelapa sawit. Senyawa uji tersebut akan dibandingkan dengan kontrol positif berupa clorobiocin yang merupakan antibakteri golongan aminocoumarin yang berfungsi untuk menghambat enzim DNA gyrase, serta antifungi picolinamide yang mentarget lipid-transfer protein pada jamur.

METODE

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu struktur kristal DNA gyrase (PDB ID: 1KZN), Lipid Binding Protein (PDB ID: 6F0E), ligan native clorobiocin (PubChem ID: 54706138) dan picolinamide (PubChem ID: 54706138). Ligan uji yang digunakan berupa estragol (PubChem ID: 8815), anethole (PubChem ID: 637563), anisole (PubChem ID: 7519), methyl eugenol (PubChem ID: 7127), ethyl oleate (PubChem ID: 5363269), 1-Octanamine N-methyl (PubChem ID: 75538). Perangkat lunak yang digunakan dalam penelitian ini yaitu PyMOL (Schrödinger, United States), AutoDockTools Ver 1.5.7 (Molecular Graphic Laboratory, The Scripps Research Institute, United States), BIOVIA Discovery Studio 2021 (Dassault Systèmes, France), serta laman Protein Data Bank (PDB) (www.rcsb.org), dan PubChem (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov).

Prosedur Penelitian

Ligands and Target Protein Preparation

Target protein yang digunakan dalam identifikasi potensi antibakteri adalah struktur kristal DNA gyrase (PDB ID: 1KZN) asal *Escherichia coli* dengan resolusi 2.30 Å [7] yang diunduh dari Protein Data Bank (PDB) (www.rcsb.org) dalam format pdb. Target protein pada identifikasi antifungi adalah struktur kristal Lipid Binding Protein (PDB ID: 6F0E) asal *Saccharomyces cerevisiae* S288C [8] dengan resolusi 2.60 Å. Protein dipreparasi menggunakan perangkat lunak PyMOL (Schrödinger, United States) dengan mengimpor struktur kristalografi protein. Dilakukan penghilangan H₂O, pemisahan protein dengan ligan *native*, dan penambahan atom hidrogen. Berkas protein hasil preparasi disimpan dalam format pdbqt. Ligan yang digunakan dalam penelitian ini dipilih berdasarkan hasil profiling senyawa kimia dari bunga sawit pada penelitian sebelumnya. Senyawa mayor yang dipilih sebagai ligan uji dapat dilihat pada Tabel 1. Ligan diunduh dari PubChem (www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) dalam format SDF. Berkas ligan dikonversi menjadi format PDB menggunakan perangkat lunak PyMOL (Schrödinger, United States).

Tabel 1. Senyawa Kimia pada Bunga Sawit sebagai Ligan Uji

No.	Nama Senyawa	Rumus Molekul
1.	Estragole	C ₁₀ H ₁₂ O
2.	Anethole	C ₁₀ H ₁₂ O
3.	Anisole	C ₇ H ₈ O
4.	Methyl eugenol	C ₁₁ H ₁₄ O ₂
5.	Ethyl oleate	C ₂₀ H ₃₈ O ₂
6.	1-Octanamine, N-methyl	C ₉ H ₁₂ N

Molecular Docking

Penambatan molekuler senyawa kimia pada bunga sawit terhadap target protein dilakukan secara *in silico* menggunakan perangkat lunak AutoDockTools Ver 1.5.7 (Molecular Graphic Laboratory, The Scripps Research Institute, United States). *Docking* dilakukan dengan menggunakan prosedur rutin dan parameter default dari perangkat lunak AutoDockTools Ver 1.5.7 (Molecular Graphic Laboratory, The Scripps Research Institute, United States) dan menerapkan fungsi energi bebas empiris. Hidrogen polar dan *Kollman charge* ditambahkan ke protein. Dalam protokol *docking*, perangkat lunak tidak diizinkan untuk memutar ikatan ligan. Ligan *native* clorobiocin, dipasangkan ke situs pengikatan DNA gyrase dengan *grid box* pusat pada koordinat x = 18.325, y = 30.783, z = 36.761 dan dimensi kotak kisi 40 x 40 x 40 dengan jarak titik kisi 0,375 Å. Adapun ligan *native* picolinamide dipasangkan ke situs pengikatan Lipid Binding Protein dengan *grid box* pusat pada koordinat x = 37.145, y = 5.663, z = -17.724 dengan jarak titik kisi 0,375 Å. Program algoritma genetika Lamarckian dengan pencarian seluruh metode adaptif di AutoDock digunakan untuk menghitung konformer ligan yang berbeda. Nilai afinitas pengikatan (kcal/mol) dan nilai *root mean square deviation* (RMSD) dari ligan *native* diobservasi untuk validasi metode *docking*. Setelah tervalidasi, simulasi *docking* antara ligan uji dan protein target dilakukan dengan menggunakan prosedur dan situs pengikatan yang sama sesuai dengan ligan *native*. Hasil penambatan molekuler antara ligan dan protein disimpan dalam format pdb.

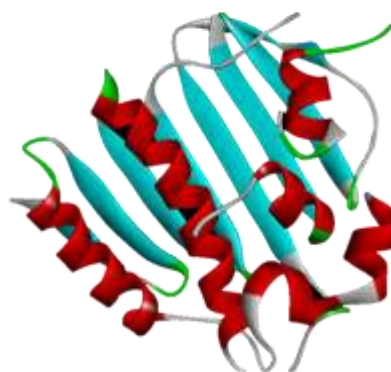
Docking Visualization

Hasil penambatan molekuler antara ligan dan protein divisualisasi menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2021 (Dassault Systèmes, France). Hasil *docking* dengan format pdb dibuka pada perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2021 (Dassault Systèmes, France) kemudian diobservasi struktur 2D dan 3D dari kompleks ligan-protein. Hasil visualisasi dianalisis berdasarkan residu asam amino dan jenis interaksi kimia antar kompleks ligan-protein.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Molecular Docking Ligan dan DNA Gyrase

Pengujian potensi senyawa volatil bunga sawit sebagai inhibitor enzim DNA gyrase dilakukan secara virtual menggunakan AutoDockTools. Ligan yang digunakan dalam pengujian yaitu estragole, anethole, anisole, methyl eugenol, ethyl oleate, dan 1-octanamine, n-methyl, serta kontrol positif berupa clorobiocin. Adapun reseptor yang digunakan adalah enzim DNA gyrase (Gambar 1) informasi reseptor dapat dilihat pada Tabel 2.



Gambar 1. Visualisasi enzim DNA gyrase

Tabel 2. Informasi Reseptor

Deskripsi	Reseptor
Parameter	DNA Gyrase
PDB ID	1KZN
Classification	Isomerase
Organisme	<i>Escherichia coli</i>
Metode	X-Ray Diffraction
Resolusi	2.30 Å

Ligan dan molekul air terlebih dahulu dihilangkan dari struktur protein target karena dapat mengganggu proses *docking*. Molekul air pada dasarnya akan memediasi interaksi ligan dengan reseptor, sehingga hasil *docking* yang didapat semakin baik. Tetapi proses *docking* akan berlangsung lebih kompleks karena variabel persamaan matematika *docking* yang perlu diselesaikan menjadi lebih banyak yang menyebabkan waktu *docking* semakin lama. Dengan begitu, perlu adanya optimasi antara akurasi dan kecepatan, di mana jika ingin prosesnya berjalan lebih cepat, maka akurasinya diturunkan hingga 70% sudah cukup mewakili hasil *docking* yang didapat. Begitu juga dengan adanya ligan yang terikat pada sisi aktif makromolekul akan menghalangi interaksi ligan yang akan ditambatkan [8].

Data hasil proses *docking* molekuler ligan uji terhadap DNA gyrase dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Molecular Docking Ligan dan DNA Gyrase

Ligan	Pubchem ID	Molecular weight (g/mol)	Binding affinity (kcal/mol)	RMSD	Hydrogen bond
Bunga sawit					
Estragole	8815	148.2	-4.93	0.00	Asn 46 (3.04 Å)
Anethole	637563	148.2	-5.23	0.00	Asn 46 (3.05 Å)
Anisole	7519	108.14	-3.97	0.00	-
Methyl eugenol	7127	178.23	-5.15	0.00	Asn 46 (3.06 Å), Asp 73 (2.93 Å)
Ethyl oleate	5363269	310.5	-4.11	0.00	-
1-Octanamine, N-methyl	75538	143.27	-4.27	0.00	Asp 73 (2.66 Å), (2.95 Å)
DNA gyrase inhibitor					
Clorobiocin	54706138	697.1	-5.88	0.00	Asn 46 (2.92 Å), Asp 49 (3.21 Å)

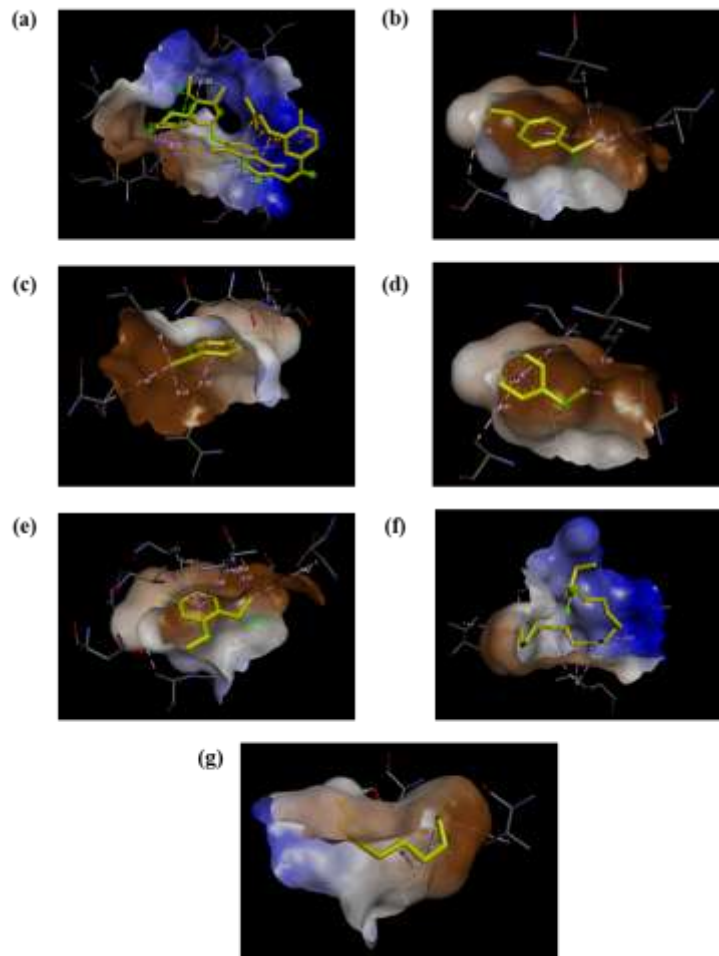
Pengujian potensi senyawa volatil dari bunga sawit sebagai inhibitor DNA gyrase dilakukan dengan molecular docking pada sisi aktif DNA gyrase. Clorobiocin digunakan sebagai kontrol positif yang merupakan inhibitor DNA gyrase dengan mekanisme pengikatan pada situs pengikatan ATP [9]. Sisi aktif DNA gyrase dikelilingi beberapa residu hidrofobik seperti Val43, Ala47, Ile78, Pro79, Ile90, Met91, Val120, Val167, Arg136, dan Asn46. Asn46 berkoordinasi dengan ion Mg^{2+} pada situs pengikatan ATP yang berperan penting dalam proses hidrolisis ATP [10]. Ligan clorobiocin berikatan pada situs pengikatan ATP seperti pada Gambar. Clorobiocin berinteraksi dengan sisi aktif enzim dengan membentuk dua ikatan hidrogen pada residu Asn46 dengan jarak 2.92 Å dan Asp49 dengan jarak 3.21 Å. Clorobiocin juga menunjukkan interaksi Pi-Anion dengan Glu50, Pi-Cation dengan Arg76, dan Pi-Sigma Ile90. Nilai energi ikatan bebas yang didapat yaitu -5.88 kkal/mol dan nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) sebesar 0.00.

Estragol membentuk satu ikatan hidrogen dengan residu Asn 46 dengan jarak 3.04 Å yang menunjukkan senyawa tersebut tertambat pada sisi aktif enzim. Estragol berinteraksi dengan reseptor dengan membentuk ikatan alkyl pada Ile78, Ile90, Ala47,

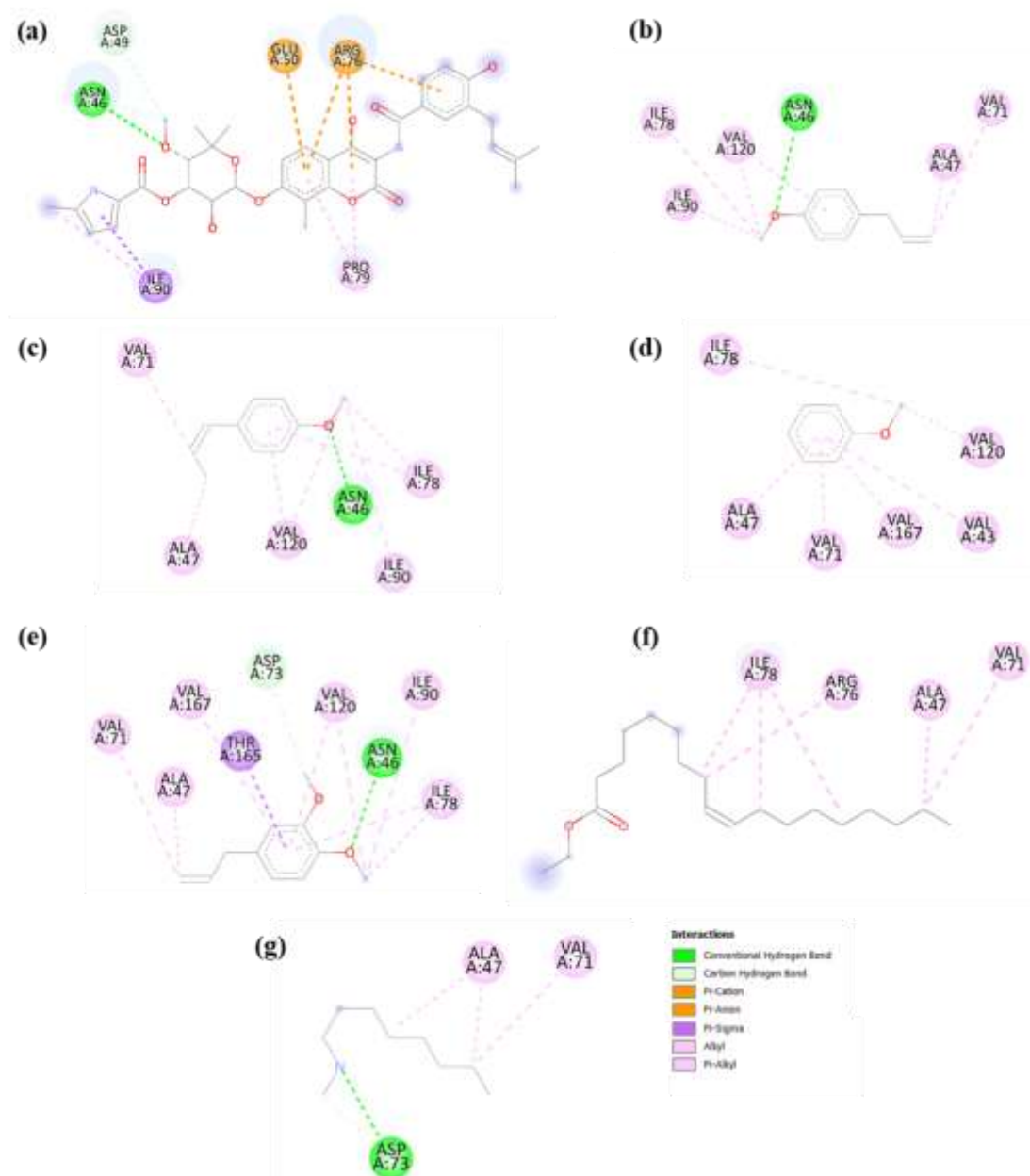
Val71, serta ikatan Pi-Alkyl pada Val120. Nilai energi bebas ikatan yang didapat yaitu -4.93 kkal/mol serta RMSD 0.00. Anethol membentuk satu ikatan hidrogen dengan residu Asn 46 dengan jarak 3.05 Å yang menunjukkan senyawa tersebut tertambat pada sisi aktif enzim. Anethol juga berinteraksi dengan reseptor dengan membentuk ikatan alkyl pada Val71, Ala47, Ile90, serta ikatan Pi-Alkyl pada Val120 dan Ile78. Nilai energi bebas ikatan yang didapat yaitu -5.23 kkal/mol serta RMSD 0.00. Anisole berinteraksi dengan reseptor dengan membentuk ikatan alkyl pada Ile78, serta ikatan Pi-Alkyl pada Ala47, Val71, Val167, Val43, dan Val120. Nilai energi bebas ikatan yang didapat yaitu -3.97 kkal/mol serta RMSD 0.00.

Methyl eugenol membentuk dua ikatan hidrogen dengan residu Asn 46 dengan jarak 3.06 Å dan Asp 73 dengan jarak 2.93 Å yang menunjukkan senyawa tersebut tertambat pada sisi aktif enzim. Methyl eugenol juga berinteraksi dengan reseptor dengan membentuk ikatan alkyl pada Val71, Ala47, Ile90, ikatan Pi-Sigma pada Thr165, serta ikatan Pi-Alkyl pada Ile78, Val120, Val167. Nilai energi bebas ikatan yang didapat yaitu -5.15 kkal/mol serta RMSD 0.00. Ethyl oleate berinteraksi dengan reseptor dengan membentuk ikatan alkyl pada Ile78, Arg76, Ala47, Val71. Nilai energi bebas ikatan yang didapat yaitu -4.11 kkal/mol serta RMSD 0.00. Senyawa 1-Octanamine, N-methyl membentuk dua ikatan hidrogen dengan residu Asp 73 dengan jarak 2.66 Å dan 2.95 Å yang menunjukkan senyawa tersebut tertambat pada sisi aktif enzim. 1-Octanamine, N-methyl juga berinteraksi dengan reseptor dengan membentuk ikatan alkyl pada Ala47 dan Val71. Nilai energi bebas ikatan yang didapat yaitu -4.27 kkal/mol serta RMSD 0.00.

Berdasarkan data hasil docking didapati nilai RMSD yang tergolong baik. Nilai RMSD dikatakan baik jika $< 2\text{\AA}$. Dengan penyimpangan yang semakin besar, semakin besar kesalahan pada prediksi interaksi ligan dengan makromolekul. Nilai RMSD terbaik adalah nilai yang mendekati 0 [8]. Nilai energi ikatan bebas (ΔG) terendah dari senyawa volatil bunga sawit berturut-turut yaitu kompleks reseptor dengan ligan anethole (-5.23 kkal/mol), methyl eugenol (-5.15 kkal/mol), estragol (-4.93 kkal/mol), 1-octanamine, n-methyl (-4.27 kkal/mol), ethyl oleate (-4.11 kkal/mol), dan anisole (-3.97 kkal/mol). Clorobiocin sebagai kontrol positif memiliki nilai ΔG yang lebih rendah yaitu -5.88 kkal/mol. Semakin rendah atau terjadi kenaikan nilai negatif dari harga ΔG , maka ikatan kompleks enzim-ligan akan semakin kuat karena kestabilan dan kekuatan interaksi nonkovalen pada kompleks enzim-ligan dapat dilihat dari besarnya energi bebas yang dilepaskan saat interaksi pada kompleks enzim-ligan terbentuk [7].



Gambar 2. Interaksi 3D antara ligan dan DNA gyrase *E. coli* (PDB ID: 1KZN) (a) clorobiocin, (b) estragol, (c) anethole, (d) anisole, (e) methyl eugenol, (f) ethyl oleate, (g) 1-octanamine, N-methyl

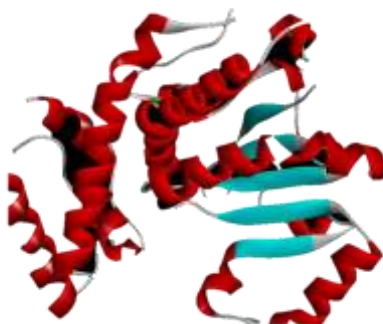


Gambar 3. Ikatan kimia dan residu asam amino yang berinteraksi antar ligan dan DNA gyrase *E. coli* (PDB ID: 1KZN) (a) clorobiocin, (b) estragol, (c) anethole, (d) anisole, (e) methyl eugenol, (f) ethyl oleate, (g) 1-octanamine, N-methyl

Hasil Molecular Docking Ligan dan Lipid Binding Protein

Pengujian potensi senyawa volatil bunga sawit sebagai inhibitor lipid binding protein dilakukan secara virtual menggunakan AutoDockTools. Ligan yang digunakan dalam pengujian yaitu estragole, anethole, anisole, methyl eugenol, ethyl oleate, dan 1-

octanamine, n-methyl, serta kontrol positif berupa picolinamide. Adapun reseptor yang digunakan adalah lipin binding protein (Gambar 4) informasi reseptor dapat dilihat pada tabel 4.



Gambar 4. Visualisasi lipid binding protein

Tabel 4. Informasi Reseptor

Deskripsi	Reseptor
PDB ID	6F0E
Classification	Lipid Binding Protein
Organisme	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> S288C
Metode	X-ray diffraction
Resolusi	2.60 Å
PDB ID	6F0E

Ligan dan molekul air terlebih dahulu dihilangkan dari struktur protein target karena dapat mengganggu proses *docking*. Molekul air pada dasarnya akan memediasi interaksi ligan dengan reseptor, sehingga hasil *docking* yang didapat semakin baik. Tetapi proses *docking* akan berlangsung lebih kompleks karena variabel persamaan matematika *docking* yang perlu diselesaikan menjadi lebih banyak yang menyebabkan waktu *docking* semakin lama. Dengan begitu, perlu adanya optimasi antara akurasi dan kecepatan, di mana jika ingin prosesnya berjalan lebih cepat, maka akurasinya diturunkan hingga 70% sudah cukup mewakili hasil *docking* yang didapat. Begitu juga dengan adanya ligan yang terikat pada sisi aktif makromolekul akan menghalangi interaksi ligan yang akan ditambatkan (Listyani *et al.*, 2019). Data hasil proses *docking* molekuler ligan uji terhadap lipid binding protein dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Hasil Molecular Docking Ligan dan Lipid Binding Protein

Ligan	Pubchem ID	Molecular weight (g/mol)	Binding affinity (kcal/mol)	RMSD	Hydrogen bond
Bunga sawit					
Estragole	8815	148.2	-5.29	0.00	Tyr 111 (2.78 Å), Ser 173 (2.74 Å), Tyr 151 (3.83 Å), Thr 175 (3.44 Å)
Anethole	637563	148.2	-5.51	0.26	Ser 201 (3.32 Å), Tyr 151 (4.13 Å), Tyr 205 (3.08 Å)
Anisole	7519	108.14	-4.31	0.00	Tyr 111 (2.87 Å), Ser 173 (2.61 Å), Thr 175 (3.70 Å)
Methyl eugenol	7127	178.23	-5.61	0.00	Tyr 151 (3.78 Å), Thr 175 (3.57 Å)
Ethyl oleate	5363269	310.5	-5.49	0.0	Ser 201 (3.13 Å)
1-Octanamine, N-methyl	75538	143.27	-3.89	0.0	Tyr 205 (2.72 Å)
Lipid binding protein inhibitor					
Picolinamide	54706138	697.1	-8.10	0.00	Ser 173 (3.20 Å), Glu 207 (2.94 Å), Pro 206 (3.11 Å)

Pengujian potensi senyawa volatil dari bunga sawit sebagai inhibitor lipid binding protein dilakukan dengan molecular docking pada sisi aktif lipid binding protein. Picolinamide digunakan sebagai kontrol positif yang merupakan inhibitor lipid binding protein dengan mekanisme pengikatan pada situs pengikatan lipid binding pocket. Sisi aktif lipid binding protein dikelilingi beberapa residu asam amino seperti Val154, Val155, Tyr151, Ser173, Arg208, Ser201, Tyr205, Met209, Thr175, Phe212, Met177 [8]. Ligan picolinamide berikatan pada situs pengikatan lipid binding protein seperti pada Gambar. Picolinamide berinteraksi dengan sisi aktif protein dengan membentuk tiga ikatan hidrogen pada residu Ser173 dengan jarak 3.20 Å, Glu207 dengan jarak 2.94 Å, dan Pro206 dengan jarak 3.11 Å. Picolinamine juga menunjukkan interaksi van der Waals dengan Gln202, ikatan Pi-alkyl dengan Arg208 dan Met209, serta Pi-Pi stacked dan amide-Pi stacked dengan Thr151 dan Ser20. Nilai energi ikatan bebas yang didapat yaitu -8.10 kkal/mol dan nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) sebesar 0.00.

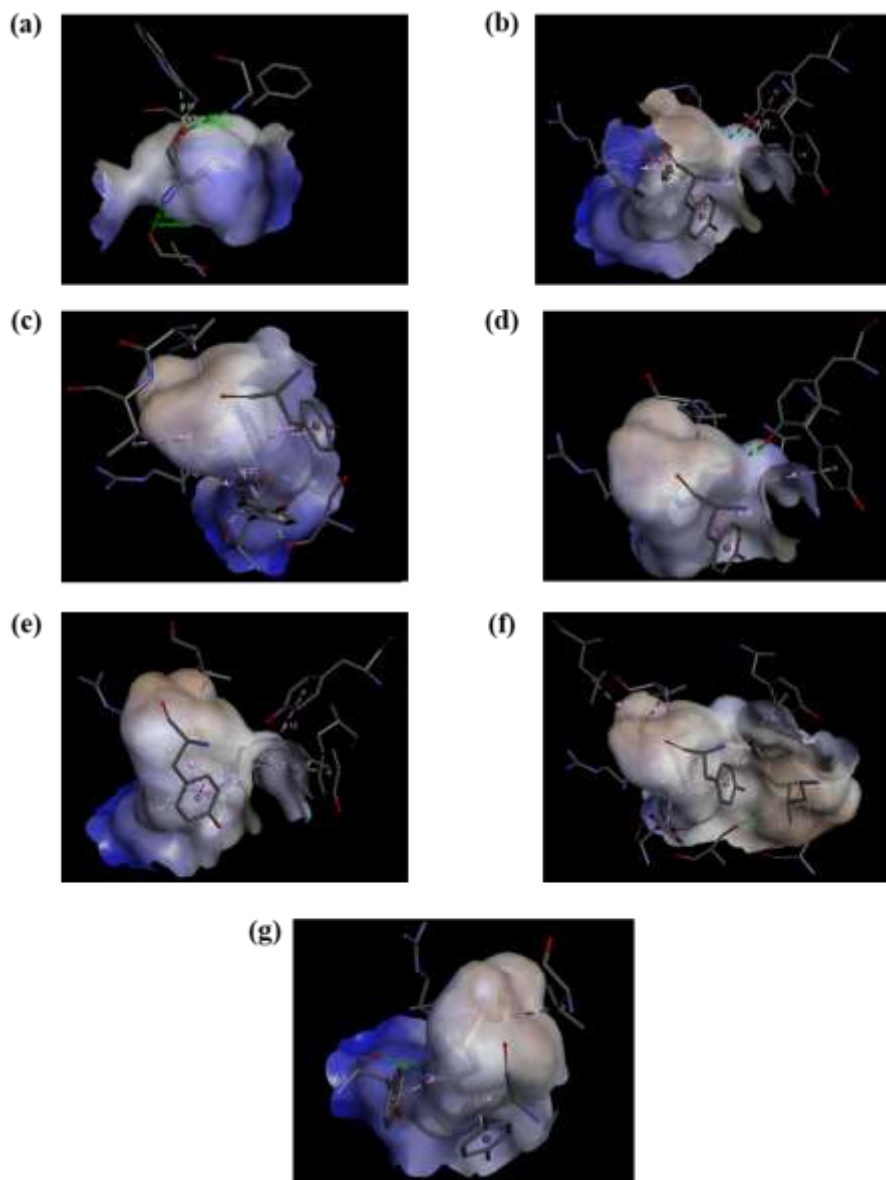
Estragol membentuk ikatan hidrogen dengan residu Tyr 111 (2.78 Å), Ser 173 (2.74 Å), Tyr 151 (3.83 Å), Thr 175 (3.44 Å) yang menunjukkan senyawa tersebut

tertambat pada sisi aktif protein. Estragol berinteraksi dengan reseptor dengan membentuk ikatan alkyl pada Met209 dan Tyr122, serta ikatan Pi-Pi stacked pada Arg208. Nilai energi bebas ikatan yang didapat yaitu -5.29 kkal/mol serta RMSD 0.00. Anethol membentuk ikatan hidrogen dengan residu Ser 201 (3.32 Å), Tyr 151 (4.13 Å), Tyr 205 (3.08 Å) yang menunjukkan senyawa tersebut tertambat pada sisi aktif protein. Anethol juga berinteraksi dengan reseptor dengan membentuk ikatan alkyl pada Met209, Val155, Val154, dan Arg208. Nilai energi bebas ikatan yang didapat yaitu -5.51 kkal/mol serta RMSD 0.26. Anisole berinteraksi dengan reseptor dengan membentuk ikatan hidrogen dengan residu Tyr 111 (2.87 Å), Ser 173 (2.61 Å), Thr 175 (3.70 Å). Anisole juga membentuk ikatan alkyl pada Val154 dan Tyr122, serta Pi-Pi stacked pada Tyr151 dan Arg208. Nilai energi bebas ikatan yang didapat yaitu -4.31 kkal/mol serta RMSD 0.00.

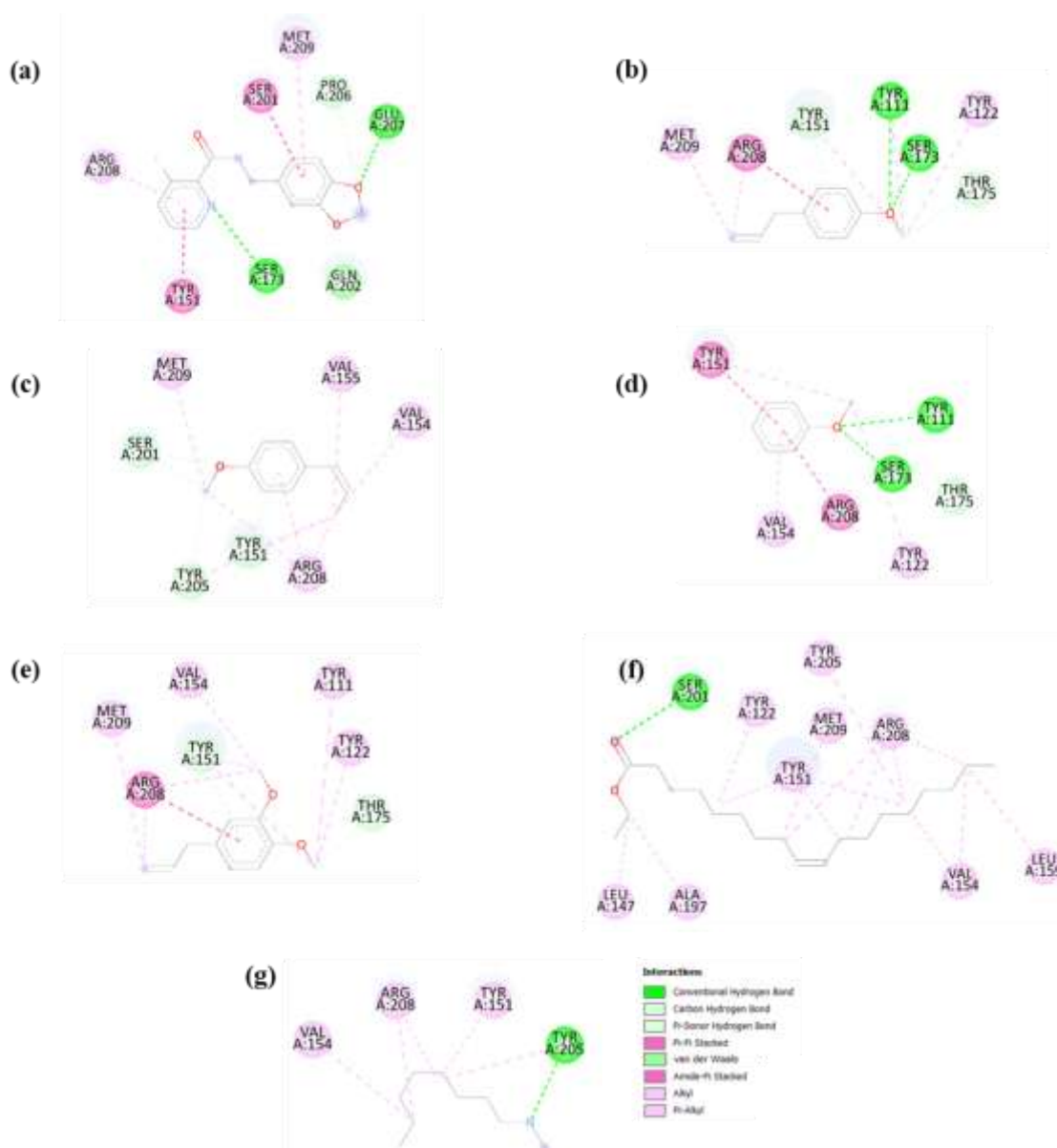
Methyl eugenol membentuk dua ikatan hidrogen dengan residu Tyr 151 (3.78 Å) dan Thr 175 (3.57 Å) menunjukkan senyawa tersebut tertambat pada sisi aktif protein. Methyl eugenol juga berinteraksi dengan reseptor dengan membentuk ikatan alkyl pada Met209, Val154, Tyr111, Tyr122, serta Pi-Pi stacked pada Arg208. Nilai energi bebas ikatan yang didapat yaitu -5.61 kkal/mol serta RMSD 0.00. Ethyl oleate berinteraksi dengan reseptor dengan membentuk ikatan hidrogen dengan residu Ser 201 (3.13 Å) serta ikatan alkyl pada Leu147, Ala197, Tyr122, Tyr151, Met209, Tyr205, Arg208, Val154, dan Leu159. Nilai energi bebas ikatan yang didapat yaitu -5.49 kkal/mol serta RMSD 0.00. Senyawa 1-Octanamine, N-methyl membentuk satu ikatan hidrogen dengan residu Tyr 205 (2.72 Å) yang menunjukkan senyawa tersebut tertambat pada sisi aktif protein. 1-Octanamine, N-methyl juga berinteraksi dengan reseptor dengan membentuk ikatan alkyl pada Val154, Arg208, dan Tyr151. Nilai energi bebas ikatan yang didapat yaitu -3.89 kkal/mol serta RMSD 0.00.

Berdasarkan data hasil docking didapati nilai RMSD yang tergolong baik. Nilai RMSD dikatakan baik jika $< 2\text{Å}$. Dengan penyimpangan yang semakin besar, semakin besar kesalahan pada prediksi interaksi ligan dengan makromolekul. Nilai RMSD terbaik adalah nilai yang mendekati 0 (Listyani *et al.*, 2019). Nilai energi ikatan bebas (ΔG) terendah dari senyawa volatil bunga sawit berturut-turut yaitu kompleks reseptor dengan ligan methyl eugenol (-5.61 kkal/mol), anethole (-5.51 kkal/mol), ethyl oleate (-5.49 kkal/mol), estragole (-5.29 kkal/mol), anisole (-4.31 kkal/mol), dan 1-octanamine, n-methyl (-3.89 kkal/mol). Picolinamide sebagai kontrol positif memiliki nilai ΔG yang lebih

rendah yaitu -8.10 kkal/mol. Semakin rendah atau terjadi kenaikan nilai negatif dari harga ΔG , maka ikatan kompleks enzim-ligan akan semakin kuat.



Gambar 5. Interaksi 3D antara ligan dan Lipid Binding Protein *S. cerevisiae* (PDB ID: 6F0E) (a) picolinamide, (b) estragol, (c) anethole, (d) anisole, (e) methyl eugenol, (f) ethyl oleate, (g) 1-octanamine, N-methyl



Gambar 6. Ikatan kimia dan residu asam amino yang berinteraksi antar ligan dan Lipid Binding Protein *S. cerevisiae* (PDB ID: 6F0E) (a) picolinamide, (b) estragol, (c) anethole, (d) anisole, (e) methyl eugenol, (f) ethyl oleate, (g) 1-octanamine, N-methyl

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan data hasil docking didapatkan nilai energi ikatan bebas (ΔG) yang bervariasi antara ligan senyawa volatil bunga sawit terhadap reseptor DNA gyrase dan lipid binding protein. Nilai energi ikatan bebas (ΔG) terendah pada reseptor DNA gyrase didapat pada interaksi dengan ligan anethole (-5.23 kkal/mol). Sementara nilai energi ikatan bebas

(ΔG) terendah pada reseptor lipid binding protein didapat pada interaksi dengan ligan methyl eugenol (-5,61 kkal/mol). Clorobiocin dan picolinamide sebagai kontrol positif memiliki nilai energi ikatan bebas (ΔG) yang lebih rendah terhadap DNA gyrase dan lipid binding protein sebesar -5.88 kkal/mol dan -8.10 kkal/mol berturut-turut.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggraeni, T., Rahayu, S., Ahmad, I., Esyanti, R.R., & Putra, R.E. (2013). Resources partitioning and different foraging behavior is the basis for the coexistence of *Thrips hawaiiensis* (Thysanoptera: Thripidae) and *Elaeidobius kamerunicus* (Coleoptera : Curculionidae) on oil palm (*Elaeis guineensis* Jacq) flower. *Journal of Entomology and Nematology*, 5(August), 59–63.
- Anita Y, Radifar M, Kardono LBS, Hanafi M, Enade P. Structure-based design of eugenol analogs as potential estrogen receptor antagonists Abstract : Background : 2012;8(19).
- M Arsita, Lestari U, Elisma, MR Efendi MR Efendi., 2022. Physical Properties and AntiMosquito Activities of Lotion Male from Palm Flower Extract (*Elaeis guineensis* Jacq.). *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology* vol 1(supp 1) hal 50-59.
- Kartasasmata, R.E., Herowati, R. and Gusdinar, T., 2010. Docking study of quercetin derivatives on inducible nitric oxide synthase and prediction of their absorption and distribution properties. *Journal of Applied Sciences (Faisalabad)*, 10(23), pp.3098-3104.
- Lafitte, D., Lamour, V., Tsvetkov, P.O., Makarov, A.A., Klich, M., Deprez, P., Moras, D., Briand, C. and Gilli, R., 2002. DNA gyrase interaction with coumarin-based inhibitors: the role of the hydroxybenzoate isopentenyl moiety and the 5'-methyl group of the noviose. *Biochemistry*, 41(23), pp.7217-7223.
- Lestari U., Maya Arsita., 2022., Formulasi Dan Uji Aktivitas Losion Dari Ekstrak Bunga Sawit Jantan (*Elaeis guineensis* Jacq.) Sebagai Anti Nyamuk., Repository Universitas Jambi.
- Listyani, T.A., Herowati, R. and Djali, A.D., 2018. Analisis docking molekuler senyawa derivat phthalimide sebagai inhibitor non-nukleosida HIV-1 reverse transcriptase. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 15(2), pp.123-134.
- Oblak, M., Kotnik, M. and Solmajer, T., 2007. Discovery and development of ATPase inhibitors of DNA gyrase as antibacterial agents. *Current Medicinal Chemistry*, 14(19), pp.2033-2047.
- Paige, L.A., Christensen, D.J., Gron, H., Norris, J.D., Gottlin, E.B., Padilla, K.M. C, C.Y., Ballas, L.M., Hamilton, P.T., McDonnell, D.P., Fowlkes DM. Estrogen Receptor (ER) Modulators Each Induce Distinct Conformational Changes in ER alpha and ER beta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999;(96):3999–4004.

- Pries, V., Nöcker, C., Khan, D., Johnen, P., Hong, Z., Tripathi, A., Keller, A.L., Fitz, M., Perruccio, F., Filipuzzi, I. and Thavam, S., 2018. Target identification and mechanism of action of picolinamide and benzamide chemotypes with antifungal properties. *Cell chemical biology*, 25(3), pp.279-290
- Tang, Y. & Marshall G. Drug Design and Discovery. New York: Humana Press; 2011. p. 1–5.
- Yarden, Y., Kuang, W.J., Yang-Feng, T., Coussens, L., Munemitsu, S., Dull, T.J., Chen, E., Schlessinger, J., Francke, U. and Ullrich, A., 1987. Human proto-oncogene c-kit: a new cell surface receptor tyrosine kinase for an unidentified ligand. *The EMBO journal*, 6(11), pp.3341-3351.