

**STUDI *IN SILICO* AKTIVITAS ANTIBAKTERI DARI SENYAWA BIOAKTIF *Tetraselmis chunii*
MELALUI PENGHAMBATAN PROTEIN *DEFORMYLASE***

Muhammad Askar Arroisy Zawa, Muhammad Zainul Fadli, Yoni Rina Bintari*
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

ABSTRAK

Pendahuluan: Meningkatnya resistensi bakteri terhadap antibiotik memerlukan upaya penemuan obat baru atau target baru. Salah satu target adalah enzim protein *deformylase* (*PDF*) yang berperan penting dalam sintesis protein. Penelitian ini melakukan skrining secara *insilico* pada senyawa aktif *Tetraselmis chunii* terhadap *PDF* pada bakteri gram negative dan gram positif.

Metode: Penambatan senyawa aktif *T. chunii* terhadap *PDF* pada bakteri gram negative (*Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli*) dan bakteri gram positif (*Staphylococcus aureus* dan *Enterococcus faecalis*) yang di evaluasi secara *In silico* menggunakan *docking server* dengan *actinonin* sebagai kontrol secara berurutan.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa aktif 2,6,10-trimethyl dan *Phytol-1* dalam *T. chunii* memiliki potensi dalam menghambat *PDF* pada bakteri. Pada senyawa 2,6,10-trimethyl mempunyai energi ikatan bebas ΔG *E. coli* -7.13 kcal/mol; ΔG *P. aeruginosa* -7.48; ΔG *E. faecalis* -7.13; ΔG *S. aureus* -6.8), sedangkan pada *phytol 1* yaitu ΔG *E. coli* -6.88; ΔG *P. aeruginosa* -7.3; ΔG *E. faecalis* -7.03; ΔG *S. aureus* -6.51. Ikatan yang terjadi antara *actinonin* dengan senyawa aktif *T. Chunii* terjadi pada jenis asam amino yang sama pada semua bakteri.

Kesimpulan: Senyawa aktif *T. chunii* yang diduga memiliki kemampuan sebagai *PDF*-inhibitor yaitu - 2,6,10-trimethyl dan *Phytol-1*, sehingga pada kedua senyawa tersebut diduga memiliki kemampuan antibakteri secara *Broad-spectrum*

Kata Kunci: Antibakteri, *Tetraselmis chunii*, protein *deformylase*, *In silico*

**IN SILICO STUDY : ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF THE BIOACTIVE COMPOUND OF
Tetraselmis chunii BY INHIBITION OF PROTEIN *DEFORMYLASE***

Muhammad Askar Arroisy Zawa, Muhammad Zainul Fadli, Yoni Rina Bintari*
Faculty of Medicine, University of Islam Malang

ABSTRACT

Introduction: The increasing resistance of bacteria to antibiotics requires efforts to find new drugs or new targets. One of the targets is the protein *deformylase* (*PDF*) enzyme which plays an important role in protein synthesis. This study performed *insilico* screening of the active compound *Tetraselmis chunii* against *PDF* on gram-negative and gram-positive bacteria.

Methods: The binding of the active compound *T. chunii* to *PDF* on gram-negative bacteria (*Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*) and gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*) which were evaluated *in silico* using a *docking server* with *actinonin* as a control sequentially.

Results: The results showed that the active compounds 2,6,10-trimethyl and *Phytol-1* in *T. chunii* had the potential to inhibit *PDF* in bacteria. The compound 2,6,10-trimethyl has a free bond energy of ΔG *E. coli* -7.13 kcal/mol; ΔG *P. aeruginosa* -7.48; ΔG *E. faecalis* -7.13; ΔG *S. aureus* -6.8), while in *phytol 1*, ΔG *E. coli* -6.88; ΔG *P. aeruginosa* -7.3; ΔG *E. faecalis* -7.03; ΔG *S. aureus* -6.51. The binding that occurs between *actinonin* and the active compound *T. Chunii* occurs in the same type of amino acid in all bacteria.

Conclusion: The active compounds of *T. chunii* which are thought to have the ability as *PDF*-inhibitors are -2,6,10-trimethyl and *Phytol-1* so both compounds are thought to have broad-spectrum antibacterial abilities.

Keywords: Antibacterial, *Tetraselmis chunii*, protein *deformylase*, *In silico*

*Correspondence:

Yoni Rina Bintari*

Faculty of Medicine, University of Islam Malang

Address: MT. Haryono Street no 193, Malang City, East Java, Indonesia, 65145

e-mail: yonirinabintari@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Resistensi antibakteri adalah masalah besar dalam dunia kesehatan. Berdasarkan data Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (2013) melaporkan bahwa pada tahun 2025 diperkirakan sekitar 23.000 orang akan meninggal akibat penyakit infeksi dengan resistensi antibakteri.¹ Peningkatan bakteri resisten terjadi di seluruh dunia sehingga menyebabkan penurunan efektivitas antibiotik. Penurunan efektivitas ini meningkatkan mortalitas dan morbiditas pasien. Resistensi antibiotik ini dapat ditangani dengan pengembangan antibiotik baru dengan target protein yang berbeda².

Bacterial peptide deformylase (P_{Df}) merupakan salah satu target baru dalam pengembangan antibiotik. *P_{Df}* sendiri memiliki fungsi untuk mengkatalis pelepasan N-formyl group dari N-terminal *methionine* selama proses translasi bakteri. Enzim ini dikode oleh gen *def* yang terdapat pada semua bakteri yang berfungsi untuk pertumbuhan dan adaptasi bakteri⁴. *Actinonin* sendiri juga merupakan senyawa aktif inhibitor *P_{Df}* baru yang tidak dapat digunakan dalam terapi karena efek samping yang tinggi yaitu dapat menginduksi apoptosis dan melalui efek sitotoksik³. Oleh sebab itu, perlunya skrining awal terhadap reseptor baru yaitu reseptor *P_{Df}* yang bertujuan untuk mennggantikan target sebelumnya yaitu *actinonin*.

Mikroalga merupakan mikroorganisme yang menghasilkan metabolit sekunder dan dapat berpotensi menghambat bakteri. Salah satu mikroalga yang berpotensi sebagai antibakterial adalah *T. chuii*. Berdasarkan penelitian sebelumnya, dari senyawa yang diketahui mempunyai kemampuan sebagai antibakteri yaitu zat aktif *Hexadecanoic acid (palmitic acid)*, *Hexadecanoic acid (ethyl ester)*, *Phytol*, *1,2-Benzenedicarboxylic*, *9-Octadecenoic acid*, *Docosane*, *Tricosane*, *Eicosane*, *Nonadecane*, *Heneicosane*, dan *2,6,10-Trimethyl*.⁶ Berdasarkan uraian di atas diperlukan adanya skrining awal potensi senyawa aktif *T. chuii* sebagai agen antibakterial terhadap *P_{Df}*.

Senyawa *T. chuii* diduga memiliki efek antibakteri terhadap berbagai macam bakteri gram negatif dan positif. Bakteri gram negatif seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Escherichia coli* serta bakteri gram positif seperti *Staphylococcus aureus* dan *Enterococcus faecalis*. Salah satu bakteri gram negatif yaitu *E. coli*, dikenal sebagai bakteri penyebab tersering infeksi saluran kemih sehingga menyebabkan tinggi resistensi terhadap antibakteri.⁷ *S. aureus* merupakan bakteri patogen utama manusia yang menyebabkan berbagai macam infeksi klinis. *E. faecalis* adalah bakteri yang termasuk dalam jenis *Enterococci*, bakteri ini dikenal sebagai patogen nosokomis yang resisten terhadap beberapa obat.⁸

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk skrining awal untuk menemukan senyawa aktif dari *T. chuii* yang berpotensi untuk menghambat pertumbuhan bakteri, serta untuk mengetahui sensitivitas terhadap zat aktif *Tetraselmis sp.* Oleh sebab itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut,

dengan pendekatan *in silico* metode *molecular docking* dengan mengevaluasi penambatan menggunakan parameter seperti energi bebas ikatan (ΔG), konstanta inhibisi (K_i), interaksi permukaan dan persamaan residu asam amino terhadap senyawa aktif *T. chuii* pada *P_{Df}* bakteri.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara *In silico* dengan penambatan senyawa aktif *T. chuii* terhadap protein target *deformylase* dari beberapa bakteri (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* dan *E. faecalis*). Kontrol yang digunakan adalah *actinonin*.

Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2020 - Januari 2021.

Alat dan Bahan

Struktur senyawa aktif *T. chuii* yang terdiri dari *Hexadecanoic acid (palmitic acid)* ($C_{16}H_{32}O_2$), *Hexadecanoic acid (ethyl ester)* ($C_{18}H_{40}O$), *Phytol* ($C_{20}H_{40}O$), *1,2-Benzenedicarboxylic* ($C_8H_6O_4$), *9-Octadecenoic acid* ($C_{20}H_{38}O_2$), *Docosane* ($C_{22}H_{46}$), *Tricosane* ($C_{22}H_{46}$), *Eicosane* ($C_{20}H_{42}$), *Nonadecane* ($C_{19}H_{40}$), *Heneicosane* ($C_{21}H_{44}$), *2,6,10-Trimethyl* ($C_{20}H_{38}$) yang didapat dari PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), beserta kontrol *actinonin* ($C_{19}H_{35}N_3O_5$) (CID: 443600). Struktur protein *P_{Df}* bakteri didapatkan dari UniProt (<https://www.uniprot.org>) dengan kode sebagai berikut *P. aeruginosa* (UniProt ID: Q9I7A8); *E. coli* (UniProt ID: [P0A6K3](#)); *S. aureus* (UniProt ID: P68826); *E. faecalis* (UniProt ID: Q82ZJ0). Perangkat keras: Intel® Pentium® Core i3 @ 2,21Ghz, RAM 4 GB, Windows 10 64-bit yang terhubung dengan koneksi internet.

Uji In Silico Senyawa Aktif *Tetraselmis chuii* terhadap Protein *Deformylase*

Senyawa aktif diunduh melalui Pubchem kemudian dilakukan uji *molecular docking* terhadap protein *deformylase* menggunakan *docking server*. *Docking server* dapat diakses di www.dockingserver.com.

Analisis Data

Data yang di analisis adalah energi afinitas yang dihasilkan yaitu interaksi permukaan, konstanta inhibisi (K_i), energi ikatan bebas (ΔG), dan residu asam amino antara ligan dan protein target dengan *actinonin* sebagai pembanding.

HASIL PENELITIAN

Hasil Docking Senyawa *T. chuii* terhadap Bakteri *E. coli*

Dari hasil docking tersebut, senyawa aktif *T. chuii* yang memiliki energi bebas lebih besar daripada *actinonin* (kontrol) adalah *2,6,10-trimethyl* dan *phytol-1*. Senyawa aktif *T. chuii* yang memiliki Konstanta Inhibisi lebih kecil daripada *actinonin* (kontrol) adalah *2,6,10-trimethyl* dan *phytol-1*. Hasil docking dari senyawa aktif terhadap *PDF E. coli* Ditunjukkan pada tabel 1

Tabel 1 : Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas (ΔG), Konstanta Inhibisi (Ki), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino *Actinonin* dan Senyawa Aktif *T. chuii* Terhadap Bakteri *E. coli*

Ligan	Energi Bebas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (μM)	Interaksi Permukaan (Ao)	Presentase kesamaan Asam Amino dengan kontrol	Inetraksi Asam Amino
2,6,10-trimethyl	-7.13	5.98	760,204	75%	44:ILE;88:GLU;91:L EU;128:ILE;129:CYS ;132:HIS;133:GLU
Phytol 1	-6.88	9.08	808,382	75%	44:ILE;88:GLU;91:L EU;125:LEU;129:CY S;132:HIS;133:GLU
Heneicosane	-5.9	47.55	735,28	87.50%	44:ILE;88:GLU;91:L EU;125:LEU;128:ILE ;129:CYS;132:HIS;1 33:GLU
Nonadecene	-5.84	52.33	748,725	75%	44:ILE;88:GLU;91:L EU;125:LEU;129:CY S;132:HIS;133:GLU
Tricosane	-5.76	59.64	830,677	62.50%	41:GLU;44:ILE;88:G LU;91:LEU;129:CYS ;132:HIS;133:GLU
Eicosane	-5.73	63.38	749,095	87.50%	44:ILE;88:GLU;91:L EU;125:LEU;128:ILE ;129:CYS;132:HIS;1 33:GLU
Docosane	-5.5	92.27	817,037	75%	41:GLU;44:ILE;88:G LU;91:LEU;125:LEU ;128:ILE;129:CYS;13 2:HIS
9-octadecenoate	-5.5	93.51	806,184	75%	44:ILE;88:GLU;91:L EU;125:LEU;129:CY S;132:HIS;133:GLU
Hexadecanoic acid (ethyl ester)	-5.22	148.45	746,522	87.50%	44:ILE;88:GLU;91:L EU;125:LEU;128:ILE ;129:CYS;132:HIS;1 33:GLU
Hexadecanoic acid (Palmitic)	-4.75	327.17	686,721	62.50%	44:ILE;88:GLU;91:L EU;129:CYS;132:HI S;133:GLU
1,2-benzenedicarboxylic acid	-3.53	2.60 x10 ³	414,805	0	77:LEU;80:LYS;131: GLN;134:MET
Actinonin (Kontrol)	-6.33	23.09	748,396	100%	42:GLU;44:ILE;88:G LU;91:LEU;125:LEU ;128:ILE;132:HIS;13 3:GLU

Senyawa aktif *T. chuii* yang memiliki Interaksi Permukaan lebih besar daripada *actinonin* (kontrol) adalah *2,6,10-trimethyl*, *9-octadecenoate*, *Docosane*, *Eicosane*, *Nonadecene*, *Phytol 1* dan *Tricosane*.

Interaksi asam amino senyawa *actinonin* (kontrol) dengan *PDF* berinteraksi dan berikatan dengan residu asam amino 42:GLU, 44:ILE, 88:GLU, 91:LEU, 125:LEU, 128:ILE, 132:HIS dan 133:GLU (gambar 4). Sehingga, senyawa aktif *T. chuii* yang memiliki Persentase residu asam amino > 75% adalah *2,6,10-trimethyl*, *9-octadecenoate*, *Docosane*, *Eicosane*, *Heneicosane*, *Hexadecanoic acid (ethyl ester)*, *Nonadecene* dan *Phytol 1*.

Hasil Docking Senyawa *T. chuii* terhadap Bakteri *P. aeruginosa*

Hasil penambatan antara senyawa aktif *T. chuii* pada protein target bakteri *P.aeruginosa* dapat dilihat pada tabel 2 . dari tabel tersebut menunjukkan semua senyawa lebih kecil daripada *actinonin* (kontrol) sehingga diambil dua yang terbaik dan berpotensi dikarenakan berikatan pada bagian protein yang sama, ikatan bebas yang sama dan memiliki interaksi yang lebih baik daripada *actinonin* (control).

Dari hasil docking tersebut ,Senyawa aktif *T. chuii* yang diduga memiliki potensi menghambat bakteri adalah *2,6,10-trimethyl* dan *Tricosane*. Pada tabel 2 juga menunjukkan yang memiliki konstanta Inhibisi lebih kecil daripada *actinonin* (kontrol) adalah *2,6,10-trimethyl*, *9-octadecenoate*, *Docosane*, *Eicosane*, *Heneicosane*, *Hexadecanoic acid (ethyl ester)*, *Hexadecanoic acid (Palmitic)*, *Nonadecene*, *Phytol 1* dan *Tricosane*. Senyawa aktif *T. chuii* yang memiliki interaksi Permukaan lebih besar daripada *actinonin* (kontrol) adalah *9-octadecenoate*, *Docosane*, *Heneicosane* dan *Tricosane*.

Interaksi senyawa *actinonin* (kontrol) dengan *PDF* berinteraksi dan berikatan dengan residu asam amino 42:PRO, 44:ILE, 45:GLY, 50:GLN, 87:TYR, 89:GLU, 90:GLY, 92:LEU, 126:LEU, 129:VAL, 130:CYS, 133:HIS dan 134:GLU (gambar 5). Sehingga, senyawa aktif *T. chuii* yang memiliki persentase residu asam Amino > 75% adalah *2,6,10-trimethyl*.

Tabel 2 : Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas (ΔG), Konstanta Inhibisi (Ki), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino Actinonin dan Senyawa Aktif *T. chuii* Terhadap Bakteri *P. aeruginosa*

Ligan	Energi Bebas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (μM)	Interaksi Permukaan (Ao)	Presentase kesamaan Asam Amino dengan kontrol	Inetraksi Asam Amino
2,6,10-trimethyl	-7.48	3.27	687,006	76.90%	44:ILE;50:GLN;87:TYR;89:GLU;92:LEU;126:LEU;129:VAL;130:CYS;133:HIS;134:GLU
Tricosane	-7.3	4.47	735,346	69.20%	44:ILE;87:TYR;89:GLU;92:LEU;98:TYR;126:LEU;129:VAL;130:CYS;133:HIS
Heneicosane	-6.99	7.54	748,243	53.80%	44:ILE;50:GLN;89:GLU;91:CYS;92:LEU;98:TYR;130:CYS;133:HIS;134:GLU
Docosane	-6.91	8.63	762,505	61.50%	44:ILE;87:TYR;89:GLU;92:LEU;95:PRO;98:TYR;129:VAL;130:CYS;133:HIS;134:GLU
Eicosane	-6.58	15.1	731,959	69.20%	44:ILE;87:TYR;89:GLU;92:LEU;98:TYR;126:LEU;129:VAL;130:CYS;133:HIS;134:GLU
9-octadecenoate	-6.45	18.63	747,534	69.20%	44:ILE;87:TYR;89:GLU;92:LEU;95:PRO;98:TYR;126:LEU;129:VAL;130:CYS;133:HIS;134:GLU
Phytol 1	-6.29	24.33	710,726	46.10%	44:ILE;89:GLU;92:LEU;98:TYR;130:CYS;133:HIS;134:GLU
Hexadecanoic acid (ethyl ester)	-5.85	51.48	657,027	69.20%	44:ILE;87:TYR;89:GLU;92:LEU;126:LEU;129:VAL;130:CYS;133:HIS;134:GLU
Hexadecanoic acid (Palmitic)	-5.53	88.26	664,769	53.80%	44:ILE;89:GLU;92:LEU;98:TYR;129:VAL;130:CYS;133:HIS;134:GLU
Nonadecene	-5.53	88.26	664,769	61.50%	44:ILE;87:TYR;89:GLU;92:LEU;98:TYR;129:VAL;130:CYS;133:HIS;134:GLU
1,2-benzenedicarboxylic acid	-3.07	5.57×10^3	438,603	61.50%	44:ILE;87:TYR;89:GLU;126:LEU;129:VAL;130:CYS;133:HIS;134:GLU
Actinonin (Kontrol)	-8.69	424.47	733,966	100%	42:PRO;44:ILE;45:GLY;50:GLN;87:TYR;89:GLU;90:GLY;92:LEU;126:LEU;129:VAL;130:CYS;133:HIS;134:GLU

Hasil Docking Senyawa *T. chuii* terhadap Bakteri *E. faecalis*

Hasil penambatan antara senyawa aktif *T. chuii* pada protein target bakteri *E. faecalis* dapat dilihat pada tabel 3. Dari hasil docking tersebut, semua senyawa aktif *T. chuii* memiliki Energi Bebas lebih kecil dan Konstanta Inhibisi lebih besar dari pada *actinonin* (kontrol). Hal tersebut diambil dua yang terbaik dan berpotensi dikarenakan berikatan pada bagian protein yang sama yaitu 2,6,10-trimethyl dan *Tricosane*, ikatan bebas yang sama dan memiliki interaksi yang lebih baik daripada *actinonin* (control).

Tabel 3 : Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas (ΔG), Konstanta Inhibisi (Ki), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino Actinonin dan Senyawa Aktif *T. chuii* Terhadap Bakteri *E. faecalis*

Ligan	Energi Bebas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (μM)	Interaksi Permukaan (Ao)	Presentase kesamaan Asam Amino dengan kontrol	Inetraksi Asam Amino
2,6,10-trimethyl	-7.15	5.73	678,995	69.20%	59:VAL;65:GLN;108:LEU;112:GLU;114:CYS;150:TYR;154:VAL;157:HIS;158:GLU;161:HIS
Phytol 1	-7.03	7.05	686.47	84.60%	59:VAL;65:GLN;108:LEU;112:GLU;114:CYS;115:LEU;150:TYR;153:ILE;154:VAL;157:HIS;158:GLU
Nonadecene	-6.66	13.12	652,999	84.60%	59:VAL;65:GLN;108:LEU;112:GLU;114:CYS;115:LEU;150:TYR;153:ILE;154:VAL;157:HIS;158:GLU;161:HIS
Docosane	-6.59	14.74	713,434	69.20%	59:VAL;108:LEU;110:GLU;112:GLU;115:LEU;150:TYR;154:VAL;157:HIS;158:GLU;188:LEU
Heneicosane	-6.32	23.21	684,002	69.20%	56:ARG;59:VAL;65:GLN;108:LEU;112:GLU;115:LEU;150:TYR;154:VAL;157:HIS;158:GLU;161:HIS
Eicosane	-6.25	26.2	667,563	76.90%	59:VAL;108:LEU;110:GLU;112:GLU;115:LEU;150:TYR;153:ILE;154:VAL;157:HIS;158:GLU
Tricosane	-6.25	26.4	714,627	69.20%	59:VAL;108:LEU;112:GLU;115:LEU;150:TYR;153:ILE;154:VAL;157:HIS;158:GLU;188:LEU
9-octadecenoate	-6.03	37.91	718,135	69.20%	59:VAL;108:LEU;112:GLU;115:LEU;150:TYR;153:ILE;154:VAL;157:HIS;158:GLU;188:LEU

Hexadecanoic acid (ethyl ester)	-5.99	40.73	668,402	69.20%	56:ARG;59:VAL;108:LEU;112:GLU;115:LEU;150:TYR;153:ILE;154:VAL;157:HIS;158:GLU;188:LEU
Hexadecanoic acid (Palmitic)	-5.88	48.89	609.89	69.20%	56:ARG;59:VAL;108:LEU;112:GLU;115:LEU;150:TYR;153:ILE;154:VAL;157:HIS;158:GLU
1,2-benzenedicarboxylic acid	-3.5	2.70 x10 ³	423.32	23%	56:ARG;59:VAL;115:LEU;158:GLU
Actinonin (Kontrol)	-7.48	3.27	712,683	100%	59:VAL;65:GLN;108:LEU;110:GLU;112:GLU;113:GLY;114:CYS;115:LEU;150:TYR;153:ILE;154:VAL;157:HIS;158:GLU

Senyawa aktif *T. chuii* yang memiliki interaksi Permukaan lebih besar daripada *actinonin* (kontrol) adalah *9-octadecenoate*, *Docosane* dan *Tricosane*. Interaksi senyawa *actinonin* (kontrol) dengan *pdf* berinteraksi dan berikatan dengan residu asam amino 59:VAL, 65:GLN, 108:LEU, 110:GLU, 112:GLU, 113:GLY, 114:CYS, 115:LEU, 150:TYR, 153:ILE, 154:VAL, 157:HIS dan 158:GLU. Sehingga, senyawa aktif *T. chuii* yang memiliki persentase residu asam amino > 75% adalah *Eicosane*, *Nonadecene* dan *Phytol 1*.

Hasil Docking Senyawa *T. chuii* terhadap Bakteri *S. aureus*

Hasil penambatan antara senyawa aktif *T. chuii* pada protein target bakteri *S. aureus* dapat dilihat pada tabel 4. Dari hasil docking tersebut, semua senyawa aktif *T. chuii* memiliki energi bebas lebih kecil dan Konstanta Inhibisi lebih besar daripada *actinonin* (kontrol). Senyawa aktif *T. chuii* yang memiliki Interaksi Permukaan lebih besar daripada *actinonin* (kontrol) adalah *Tricosane*. Oleh sebab itu dipilih 2 terbaik yang mendekati kontrol karena tidak ada yang lebih baik dari kontrol yaitu *2,6,10-trimethyl* dan *Phytol 1*

Interaksi senyawa *actinonin* (kontrol) dengan *PDF* berinteraksi dan berikatan dengan residu asam amino 56:SER, 58:VAL, 59:GLY, 64:GLN, 104:LEU, 108:GLU, 109:GLY, 111:LEU, 146:TYR, 149:ILE, 150:VAL, 153:HIS dan 154:GLU. Sehingga, senyawa aktif *T. chuii* yang memiliki Persentase Residu Asam Amino > 75% adalah *1,2-benzenedicarboxylic acid*, *Eicosane*, *Hexadecanoic acid (ethyl ester)*, *Hexadecanoic acid (Palmitic)* dan *Nonadecene*.

Tabel 4 : Hasil Analisis Energi Ikatan Bebas (ΔG), Konstanta Inhibisi (Ki), Nilai Interaksi Permukaan, dan Residu Asam Amino *Actinonin* dan Senyawa Aktif *T. chuii* Terhadap Bakteri *S. aureus*

Ligan	Energi Bebas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (μM)	Interaksi Permukaan (Ao)	Persentase kesamaan Asam Amino dengan kontrol	Inetraksi Asam Amino
2,6,10-trimethyl	-6.8	10.3	672,952	76.90%	58:VAL;64:GLN;104:LEU;108:GLU;111:LEU;146:TYR;149:ILE;150:VAL;153:HIS;154:GLU
Phytol 1	-6.51	16.85	683,972	76.90%	55:ARG;56:SER;58:VAL;104:LEU;108:GLU;111:LEU;146:TYR;149:ILE;150:VAL;153:HIS;154:GLU
Docosane	-6.1	33.52	689,151	69.20%	55:ARG;58:VAL;104:LEU;108:GLU;111:LEU;146:TYR;149:ILE;150:VAL;153:HIS;154:GLU
Heneicosane	-5.99	40.8	676,172	61.50%	55:ARG;58:VAL;104:LEU;108:GLU;111:LEU;146:TYR;150:VAL;153:HIS;154:GLU
Eicosane	-5.9	47.6	675,061	53.80%	55:ARG;58:VAL;64:GLN;111:LEU;146:TYR;150:VAL;153:HIS;154:GLU;157:HIS
Nonadecene	-5.8	55.87	658,945	69.20%	55:ARG;58:VAL;104:LEU;108:GLU;111:LEU;146:TYR;149:ILE;150:VAL;153:HIS;154:GLU
9-octadecenoate	-5.79	57.46	688,061	84.60%	55:ARG;58:VAL;64:GLN;104:LEU;108:GLU;110:CYS;111:LEU;146:TYR;149:ILE;150:VAL;153:HIS;154:GLU
Tricosane	-5.63	74.76	742.13	69.20%	55:ARG;58:VAL;104:LEU;108:GLU;111:LEU;146:TYR;149:ILE;150:VAL;153:HIS;154:GLU
Hexadecanoic acid (ethyl ester)	-5.29	131.86	653,345	61.50%	55:ARG;58:VAL;104:LEU;108:GLU;111:LEU;146:TYR;150:VAL;153:HIS;154:GLU
Hexadecanoic acid (Palmitic)	-5.14	170.24	613,657	69.20%	55:ARG;58:VAL;104:LEU;108:GLU;111:LEU;146:TYR;149:ILE;150:VAL;153:HIS;154:GLU
1,2-benzenedicarboxylic acid	-3.29	3.91 x10 ³	408,354	23%	55:ARG;58:VAL;111:LEU;154:GLU
Actinonin (Kontrol)	-7.65	2.48	741.45	100%	56:SER;58:VAL;59:GLY;64:GLN;104:LEU;108:GLU;109:GLY;111:LEU;146:TYR;149:ILE;150:VAL;153:HIS;154:GLU

Sequence Allignment dari Protein *PDf* dari Bakteri *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S.aureus* dan *E. faecalis*

Dari hasil analisa menggunakan BLAST didapatkan nilai query cover yang memiliki nilai lebih dari 50%.,yang menunjukkan keempat bakteri memiliki beberapa pasangan protein identik. Walau memiliki persentase kesamaan dibawah 56% namun dikarenakan E value yang lebih rendah dari 0.01 masih memiliki kemungkinan juga memiliki homologi secara structural dan fungsi yang sama dari proteinnya.

Dari hasil BLAST juga menunjukan (gambar 1) pada lengan nomer 1-80;81-159;160-169 pada *E coli* juga memiliki kesamaan pada *P auregenosa* pada lengan nomer 1-80;81-160; 161-168. Pada *P auregenosa* dan *E coli* juga memiliki kesamaan protein yaitu asam amino GIGLAATQ, EGCLS, QHE, *DHL* dari kesamaan protein tersebut dapat dijelaskan bahwa kedua bakteri tersebut bekerja dan berfungsi pada template protein yang sama. Pada *S aureus* (gambar 2) menunjukkan memiliki protein yang identik dengan *E coli* pada lengan nomer 1-63;64-139;140-169. Pada *S aureus* dan *E coli* juga memiliki kesamaan protein yaitu protein G, GLAA, Q dari kesamaan protein tersebut dapat dijelaskan bahwa kedua bakteri tersebut bekerja dan berfungsi pada template protein yang sama. Sedangkan bakteri *E faecialis* memiliki kesamaan pada lengan nomer 1-66;67-136;137-169. Pada *E faecialis* dan *E coli* juga memiliki kesamaan protein yaitu protein G, GLAA, Q, EGCLS dari kesamaan protein tersebut dapat dijelaskan bahwa kedua bakteri tersebut bekerja dan berfungsi pada template protein yang sama.

Gambar 1 : *E. coli* dengan *P. auregenosa*

```

1  HSVLQVLIHPDERLRKVKVPE-EVNAEIQRIVDVDFMETHYAE-----GIGLAATQDIHQRIIVIDVSENDRERLVLINPELLE 80
1  MAILNILEFPDPRRLRTIAKPVVEVDDAVRQLIDDFMETHYAE-----GIGLAATQVWVKRIVVDLSEDKSEPRVFINPEFEP 80

81  KSGETG-IEEGCLSPEQRALVPRAEKVKIRALDRDGKPFLEADGLLAICQHEQHE*QHE*GKLFMDYLSPLKQQRIRKQV 159
81  LTEDMDVYEGCLSPPGFYENVDRPKVRIKALDRDGNPFEEVAGLLAVCIQHEQHE*QHE*GKLFMDYLSLTKRDRIRKKL 160

160 EKLDRLKARA 169
161 EKQHRQQA-- 168
  
```

Gambar 2 : *E. coli* dengan *S. aureus*

```

1  -HSVLQVLIHPDERLRKVKVPE-EVNAEIQRIVDVDFMETHYAE-----GIGLAATQDIHQRIIVI---DV 63
1  MLTMDIIRDGHPTLRQKAELPLTKEEKETLIARREFLVMSQDEEIAKRYGLRSVGLAAPQDLSIKRNIIVAVLIPDD 80

64  SENDRERLVLINPELLEKSGETG---IEEGCLSPEQRA-LVPAEKVKIRALDRDGKPFLEADGLLAICQHEQHE*QHE* 139
81  GSGKSYDVMILVNPKIVSHSQEAYLPTIEEGCLSDDIVVAGLVHRHNRITIKAKDIEGNDIQLRLKGYPAIVFQHEIQHEI 160

140  GKLFMDYLSPLKQQRIRKQVEKLDRLKARA 169
161  GVMFYDHID--KNHPLQPHDAVEV----- 183
  
```

Gambar 3 : *E. coli* dengan *E. faecialis*

```

1  -HSVLQVLIHPDERLRKVKVPE-EVNAEIQRIVDVDFMETHYAE-----GIGLAATQDIHQRIIVIDVSEN 66
1  HITMKDIIRDGHPTLRQKAELPLTKEEKETLIARREFLVMSQDEEIAKRYGLRSVGLAAPQDLSIKRNIIVAVLIPDD 80

67  RDER-----LVLINPELLEKSGE---TIEEGCLSPEQ-RALVPRAEKVKIRALDRDGKPFLEADGLLAICQHEMD 136
81  DPENETPSLSTVMYVNPKILSHSQVQVLEIEEGCLSDDIVVAGLVHRHNRITIKAKDIEGNDIQLRLKGYPAIVFQHEIQHEI 160

137  HLVGKLFMDYLSPLKQQRIRKQVEKLDRLKARA 169
161  HINGIMFYDHINKENPFALKEGVLVIE----- 187
  
```

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan *peptide deformylase* (*PDf*) sebagai proterin target. *PDf* merupakan metalloenzim prokariotik yang penting untuk pertumbuhan bakteri. Dengan demikian *PDf* merupakan target selektif dan berpotensi untuk pengembangan agen antibakteri baru (Jaun, 2005). Enzim ini berperan dalam proses formilasi yang dibutuhkan dalam proses translasi asam amino dan dilanjutkan dengan sintesis protein. Inaktivasi dari enzim ini dapat menurunkan pertumbuhan dari bakteri (Naor *et al.*, 2019). Dari hasil menunjukkan bahwa *actinonin* akan berikatan pada residu asam amino yang sama pada *PDf* dari bakteri gram negative (*P. aeruginosa* dan *E. coli*) dan bakteri gram positif (*S. aureus* dan *E. faecalis*). Setiap bakteri memiliki interaksi pada tempat yang sama yaitu protein 44:ILE, 89:GLU, 134:GLU, 92:LEU, 126:LEU, dan 133:HIS. Hasil ini sesuai dengan hasil x-ray kristalography dari *actinonin* dengan *PDf* yang dilakukan oleh Fieulaine *et.al* (2011) dalam penelitian tersebut *actinonin* bekerja dengan mengubah konformasi dari *PDf* dari suatu open state menjadi close state sehingga enzim *PDf* tidak dapat melakukan fungsinya, ikatan antara *actinonin* dengan diketahui terjadi pada GLU 132, HIS 132, CYS 129, ILE 44, GLU 88, ILE 86, GLY 89, ILE 44, LEU 91, SER 92, GLN 50, sehingga dapat disimpulkan bahwa hambatan pada *PDf* akan terjadi apabila asam amino tersebut akan diikat. hal ini dapat dilihat dari cara kerja *actinonin* pada binding side protein berikatan dengan enzim (enzim inhibitor kompleks) sehingga terjadi ikatan kimia antara enzim

dan *actinonin* yang menyebabkan tidak terbentuknya produk (enzim substrat kompleks). Hal tersebut dapat disimpulkan bahwa *actinonin* memiliki cara kerja yang sama pada *PDF* bakteri gram negative (*P. aeruginosa* dan *E. coli*) dan bakteri gram positif (*S. aureus* dan *E. faecalis*).

Hasil *docking* menunjukkan bahwa senyawa *T. chuii* yang memiliki potensi sebagai penghambat *PDF* adalah *2,6,10-trimethyl* dan *phytol 1* pada *E. coli* kedua senyawa tersebut berikatan pada asam amino yang sama dengan *actinonin*. Hasil yang serupa juga ditemukan pada bakteri *P. aeruginosa* sedangkan pada *S. aureus* dan *E. faecalis* ikatan asam amino yang terjadi memiliki angka urutan asam amino yang berbeda, namun jenis asam amino yang diikat oleh kedua senyawa tersebut adalah sama. Dari keempat bakteri yang diduga memiliki potensi sebagai antibakteri adalah senyawa *2,6,10-trimethyl* dan *phytol 1* dengan nilai Energi Ikatan Bebas (ΔG), Konstanta Inhibisi (K_i), Interaksi Permukaan (\AA) yang baik dari *actinonin*. Selain itu pada *2,6,10-trimethyl* dan *phytol 1* memiliki tempat berikatan yang sama antara *actinonin-PDF* bakteri dengan presentase kesamaan asam amino 75 %-84%. Pada senyawa *2,6,10-trimethyl* dan *phytol 1* memiliki beberapa indikator yang lebih lemah dari *actinonin* sehingga dapat diharapkan senyawa tersebut tidak memiliki kemampuan menginduksi apoptosis dan efek sitotoksik seperti *actinonin*. Sehingga *T. chuii* memiliki potensi yang sama dengan *actinonin*, hal ini sesuai dengan penelitian Chen (2000) membuktikan bahwa senyawa herbal bernama *actinonin* menghambat *PDF* dari bakteri *E. coli* dan *S. aureus* (Chen, 2000).

Senyawa aktif *2,6,10-trimethyl* dan *phytol 1* pada *T. chuii* memiliki interaksi residu asam amino yang sama pada keempat bakteri yaitu pada ILE, GLU, LEU, dan HIS. Pada BLAST juga menunjukkan asam amino yang sama pada bakteri *P. aeruginosa* yaitu GIGLAATQ, EGCLS, QHE, *DHL*, pada bakteri *S. aureus* G, GLAA, Q dan pada bakteri *E. faecalis* G, GLAA, Q, EGCLS. Sehingga senyawa tersebut berpotensi sebagai antibakteri yang bersifat broad spectrum. Hal tersebut dikarenakan keempat bakteri memiliki karakteristik dan fungsi pada template yang sama pada hasil analisa BLAST diatas. Template ikatan protein tersebut juga dimiliki pada *actinone* yang memiliki potensi untuk menghambat *PDF* pada bakteri. Hal tersebut didukung oleh penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa senyawa herbal bernama *actinonin* menghambat enzim peptidase *deformylase* dari bakteri *E. coli* dan *S. aureus*

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

- Senyawa *2,6,10-trimethyl* dan *Phytol-1* dalam *T. chuii* memiliki potensi yang baik dalam menghambat *PDF*

SARAN

1. Isolasi senyawa aktif *T. chuii* yaitu senyawa *2,6,10-trimethyl* dan *Phytol-1* untuk dilakukan penelitian lebih lanjut dengan metode *In vitro*, *In vivo* dan Klinis.
2. Melakukan uji antibakteri pada *2,6,10-trimethyl*
3. Menguji toksisitas dari *2,6,10-trimethyl*

Selain itu untuk mengetahui potensi *T. chuii* lebih dalam harus dilakukan penelitian lebih lanjut menggunakan bakteri yang lain dan metode pendekatan lain yang tidak dapat peneliti lakukan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ikatan Orangtua Mahasiswa (IOM) dan Fakultas Kedokteran UNISMA yang telah memberikan dana untuk penelitian ini, dosen pembimbing yang dengan ikhlas membimbing dari awal hingga akhir, sehingga dapat terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bintari, Y.R., dan Risandiansyah, R. (2019). Dalam Studi Silico Untuk Menilai Aktivitas Antibakteri Dari *Cladophora Sp.* Tentang Peptide Deformylase: Pendekatan Molekuler Docking. *Borneo Journal of Pharmacy*, 2(1):20-23.
2. Ventola C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 40(4), 277-283.
3. Verma, S. K., Jat, R. K., Nagar, N., Saharan, R., Sharma, V., Pandey, S., & Bansal, K. A. (2011). A novel antibacterial target: Peptide deformylase. *Pharmacophore*, 2(2), 114-123.
4. Guay D. R. (2007). Drug forecast - the peptide deformylase inhibitors as antibacterial agents. *Therapeutics and clinical risk management*, 3(4), 513-525.
5. Jain, R., Chen, D., White, R. J., Patel, D. V., & Yuan, Z. (2005). Bacterial Peptide deformylase inhibitors: a new class of antibacterial agents. *Current medicinal chemistry*, 12(14), 1607-1621.
<https://doi.org/10.2174/0929867054367194>
6. Maligan, J. M., Adhianata, H., & Zubaidah, E. (2016). dari mikroalga tetraselmis *chuii* dengan metode uae (kajian jenis pelarut dan jumlah siklus ekstraksi) Tetraselmis *chuii* with UAE Method (Study Type of Solvent and Total Cycle Extraction). *Jurnal Teknologi Pertanian*, 17(3), 203-212.
7. Flores-Mireles, A. L., Walker, J. N., Caparon, M., & Hultgren, S. J. (2015). Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nature reviews. Microbiology*, 13(5), 269-284.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro3432>

8. Tong, S. Y., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G., Jr (2015). *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical microbiology reviews*, 28(3), 603–661. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>
9. Rosiarto BD, Puspaningtyas AR, Holidah D. Studi Aktivitas Antioksidan Senyawa 1-(p-klorobenzoiloksimetil)-5-fluorourasil dengan Metode Molecular Docking dan Metode DPPH. *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*. 2014
10. Yuliana, Dewi et al. In Silico Screening of Chemical Compounds from Roselle (*Hibiscus Sabdariffa*) as Angiotensin-I Converting Enzyme Inhibitor Used PyRx Program. *ARNP Journal of Science and Technology*. 2013