

Inverse Docking dan Identifikasi Protein Target Metabolik Sekunder Senna siamea terhadap Propionibacterium acnes

Inverse Docking and Identification of Target Protein for Secondary Metabolic of *Senna siamea* Against *Propionibacterium acnes*

Neila Putri Shoffiyana^{1*}, Achmad Nurul Yaqin²

¹Program Studi Tadris Biologi, Fakultas Tarbiyah dan Ilmu Keguruan, Universitas Islam Negeri Sayyid Ali Rahmatullah Tulungagung, Jl. Mayor Sujadi No.46, 66221, Tulungagung, Indonesia

²Laboratorium Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Negeri Sebelas Maret, Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta, Indonesia

*Corresponding author: neil.aputriyy@gmail.com

Abstract: The johar plant (*Senna siamea*) is known to have antibacterial activity and has been used as a traditional medicine, especially the leaves. The antibacterial activity of johar leaf extract has been widely reported to inhibit the growth of both gram-positive and gram-negative bacteria. Compared to other bacteria, the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of johar leaf extract against *Propionibacterium acnes* reported much lower. However, its antibacterial mechanism and the targeted receptors are not yet known. This research aims to determine the main target proteins and active compounds to understand *S. siamea* antibacterial mechanism. The method used is molecular docking of reported compounds in *S. siamea* extract on several proteins of the *P. acnes* bacteria using Swissdock. The results with the most stable conformation was further analyzed by the Density Functional Theory (DFT) method using Gaussian 09 at HF/3-21 level of theory and PM6 semiempirical method followed by Non-Covalent Interaction (NCI) analysis using Multiwfn. The conclusion of this research is that biofilm-forming lipase is the target protein of polar compounds in *S. siamea* leaves, especially siamoside A.

Abstrak: Tanaman johar (*Senna siamea*) diketahui memiliki aktivitas antibakteri dan telah banyak dimanfaatkan sebagai obat tradisional khususnya daunnya. Aktivitas antibakteri ekstrak daun johar telah banyak dilaporkan mampu menghambat pertumbuhan baik bakteri Gram positif dan Gram negatif. Dibandingkan bakteri lain, Konsentrasi Hambat Minimum (MIC) ekstrak daun johar terhadap *Propionibacterium acnes* dilaporkan jauh lebih rendah. Namun, mekanisme antibakteri dan protein reseptor targetnya belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan protein target utama dan senyawa aktif dalam *S. siamea* untuk memahami mekanisme antibakterinya. Metode yang digunakan adalah molekuler docking senyawa yang dilaporkan pada ekstrak *S. siamea* pada beberapa protein bakteri *P. acnes* menggunakan Swissdock. Hasil dengan konformasi paling stabil dianalisis lebih lanjut dengan metode Density Functional Theory (DFT) menggunakan Gaussian 09 pada level teori HF/3-21G dan semiempirik PM6 dilanjutkan dengan analisis Interaksi Non-Kovalen (NCI) menggunakan Multiwfn. Kesimpulan dari penelitian ini adalah lipase pembentuk biofilm adalah protein target dari senyawa polar dalam daun *S. siamea* terutama siamosida A.

Keywords: Inverse docking, *Propionibacterium acnes*, *Senna siamea*

1. PENDAHULUAN

Tanaman johar (*Senna siamea*) telah lama digunakan sebagai obat tradisional. Tanaman ini bahkan digunakan mengobati jenis keluhan terbanyak di Thailand (Sutjaritjai *et al.*, 2022). Ekstrak daun tanaman ini terbukti menghambat pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa* (Leyana *et al.*, 2021), *Salmonella typhi* (Asiyah and Turahman, 2021; Crisdian, 2021), serta mempunyai efek hepatoprotektor, analgetika, antioksidan, antibakteri, dan insektisida (Heri, 2020). Meskipun telah terbukti, mekanisme antibakteri ekstrak tanaman ini belum diketahui secara pasti. Fraksi polar ekstrak daun johar diketahui memiliki aktivitas yang lebih kuat daripada fraksi non-polarnya (Phaiphan *et al.*, 2014). Sifat antibakteri ini lebih kuat lagi pada fraksi kaya flavonoid daun *S. Siamea* (Usman *et al.*, 2020). Adanya bukti empiris ini membuat mekanisme antibakteri tanaman ini menarik untuk dipelajari lebih lanjut.

Ekstrak daun johar dapat menghambat pertumbuhan baik bakteri Gram positif, maupun Gram negatif, dengan inhibisi Gram negatif yang lebih kuat (Phaiphan *et al.*, 2014). Dari berbagai bakteri, *Propionibacterium acnes* atau *Cutibacterium acnes* memiliki *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) terendah dibanding bakteri Gram positif lainnya (Alshehri *et al.*, 2022). *P. acnes* sendiri adalah bakteri Gram positif yang sering memperparah jerawat



dengan meningkatkan seborrhea, hiperkeratinisasi unit pilosebaceous, dan peradangan (Platsidaki and Dessinioti, 2018). Bakteri ini sebenarnya komensal, namun berpotensi menimbulkan infeksi invasif pada kondisi tertentu (Achermann *et al.*, 2014). Karena itu, pemahaman mekanisme antibakteri alternatif untuk *P. acnes* akan membantu upaya mengatasi gangguan kesehatan akibat bakteri ini dan meminimalisasi penggunaan antibiotik yang dapat menimbulkan resistensi. Dengan banyaknya informasi tentang kandungan daun *S. Siamea* dan beberapa protein *P. acnes*, pemodelan komputer untuk menelusuri mekanisme ini dapat dilakukan.

Sebelumnya, penelitian komputasi tentang kandungan *S. Seamea* telah dilakukan untuk menilai aktivitas antimalarianya (Negi *et al.*, 2018), anti resistensi insulin (Nuankaew *et al.*, 2021), dan inhibisi alfa-glukosidase (Rahmasuha *et al.*, 2022). Penelitian ini akan melengkapi informasi tentang *S. siamea* dengan menelusuri senyawa aktif dominan dalam ekstrak daun *S. siamea* dan reseptor potensialnya di bakteri, khususnya *P. acnes*.

2. METODE

Penambatan molekuler (*Molecular docking*) dilakukan di situs <http://www.swissdock.ch/>. Penambatan menggunakan metode semirigid. Pada metode ini protein target, dimodelkan rigid dan ligan fleksibel sesuai konformasi optimal pada situs pengikatannya di protein target. **metod penilaian dan algoritme**. Molekul ligan yang diuji terdiri dari alkaloid, flavon, dan antrakuinon yang dilaporkan telah diisolasi dari daun johar. Target menggunakan 3 protein penting *P. acnes* yaitu *Penicillin-Binding Protein 2* (PDB: 3UPO) rantai A, sialase permukaan *P. acnes* (PDB: 7LBV), dan lipase (PDB 5H6G) yang diunduh dari <https://www.rcsb.org/>. Struktur protein dipersiapkan untuk *docking* menggunakan perangkat lunak Chimera 1.17.3 sebelum diunggah. Struktur ligan yang diuji didapat dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dan dikonversi menjadi mol2 menggunakan Open Babel. Hasil penambatan dinilai berdasarkan energi bebas Gibbs (ΔG) terendah pada konformasi yang menempatkan ligan pada situs aktif protein. Kompleks terstabil kemudian dipetakan interaksi asam amino dengan ligan menggunakan LigPlus.

Tabel 1. Ligan senyawa kandungan daun johar

Senyawa	Golongan	CID
Kassiarin A	alkaloid isokuinolin	17756117
Kassiarin B	alkaloid isokuinolin	17756116
Kassiarin G	alkaloid isokuinolin	136168877
Kassian H	alkaloid isokuinolin	101553238
Kassiarin J	alkaloid isokuinolin	136912437
Kassiarin K	alkaloid isokuinolin	56930761
Siamosida A	glikosida flavon	-

Sumber: (Oladeji *et al.*, 2021; Chedjou *et al.*, 2023)

Senyawa dengan hasil docking terbaik dianalisis dengan DFT pada level teori HF dengan basis set 3-21G untuk memetakan potensial elektroniknya. Kompleks senyawa ini pada situs pengikatannya juga dianalisis dengan metode semiempirik PM6 dan dianalisis interaksi non-kovalennya dengan multiwfn.

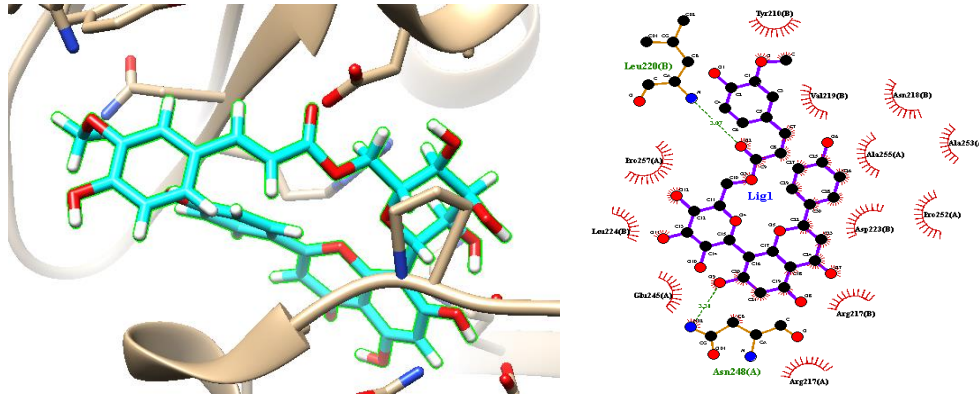
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil docking menunjukkan kompleks dengan ΔG terendah adalah senyawa siamosida A dengan 5H6G. Konfirmasi visual menunjukkan konformasi ini berada pada situs pengikatan yang benar sehingga kompleks ini dipilih untuk analisis lebih lanjut.

Tabel 2. Nilai estimasi energi bebas (ΔG) hasil molecular docking dalam kkal/mol

Nama Senyawa	Protein target dan ΔG (kkal/mol)		
	7LBV	5H6G	3UPO
Kassiarin A	-6,98	-7,22	-6,44
Kassiarin B	-7,11	-8,14	-7,37
Kassiarin G	-6,76	-7,12	-6,85
Kassian H	-7,72	-7,75	-7,57
Kassiarin J	-6,97	-7,8	-7,23

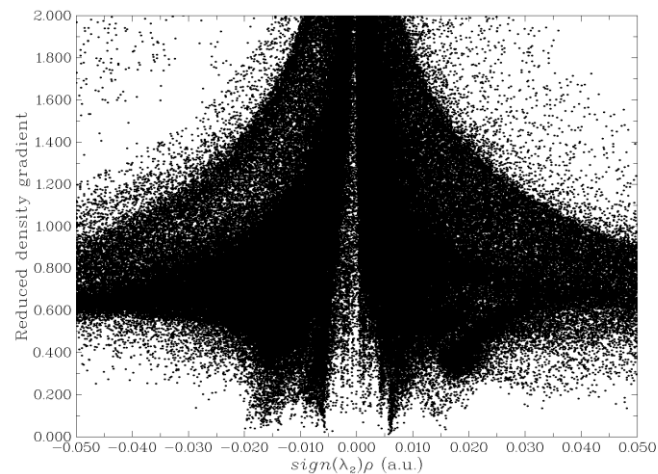
Kassiarin K	-7,24	-6,97	-6,64
Siamosida A	-8,49	-10,23	-9,31
Kuersetin-3-O- α -L-rhamnosida	-7,86	-8,85	-8,58
Viteksin	-9,27	-8,84	-8,15
Isoviteksin	-8,01	-9,2	-8,04
Kassiamin A	-7,47	-7,71	-8,01



Gambar 1. Kompleks Siamosid A-5H6G (kiri) dan pemetaan interaksinya (kanan)

Siamosida A membentuk ikatan hidrogen dengan Leu220 dan Asn248. Konformasi ini juga diperkuat dengan interaksi hidrofobik dan van der Waals dengan rantai samping Tyr210, Val219, Ala255, Asn218, Pro252, Asp223, Arg217, Glu245, Leu224, dan Pro257. Interaksi terkuat terjadi dengan protein 5H6G yang merupakan lipase yang penting bagi dalam pembentukan biofilm bakteri ini (Wei et al., 2022). Fakta siamosida A yang merupakan senyawa polar turut mendukung data eksperimen yang menunjukkan aktivitas antibakteri yang lebih kuat dari ekstrak metanol daun johar daripada ekstrak n-heksana (Djumidar et al., 2022).

Gambar 2. RDG kompleks siamosida-A dengan 5H6G



Grafik RDG hasil pemetaan Multiwfn menunjukkan interaksi non kovalen yang kuat antara Siamosida-A dan 5H6G yang ditandai banyaknya sulur di sebelah kiri celah.

4. SIMPULAN

Simpulan dinyatakan secara jelas dan tepat karena merupakan bagian terpenting dari pandangan yang dikemukakan penulis. Simpulan hendaknya menyertakan saran dan rekomendasi penulis terkait dengan hasil penemuannya.



5. DAFTAR PUSTAKA

- Achermann Y, Goldstein EJC, Coenye T and Shirliff ME (2014). Propionibacterium Acnes: From Commensal to Opportunistic Biofilm-Associated Implant Pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 27(3), pp.: 419–440. doi: 10.1128/CMR.00092-13.
- Alshehri MM, Quispe C, Herrera-Bravo J, Sharifi-Rad J, Tutuncu S, Aydar EF, Topkaya C, Mertdinc Z, *et al.* (2022). A Review of Recent Studies on the Antioxidant and Anti-Infectious Properties of Senna Plants. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022. doi: 10.1155/2022/6025900.
- Asiyah IJA and Turahman T (2021). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Johar (Cassia Siamea Lamk.) Terhadap Salmonella Typhi ATCC 13311. *Jurnal Farmasi & Sains Indonesia*, 4(1), pp.: 13–20.
- Chedjou IN, Ngouafong FT, Tchuenguem RT, Dzoyem JP, Ponou BK, Teponno RB, Barboni L and Taponjdjou LA (2023). Siamoside A: A New C-Glycosylated Flavone from Senna Siamea (Lam.) H. S. Irwin & Barneby (Caesalpiniaceae). *Natural Product Research*, 37(20), pp.: 3461–3469. doi: 10.1080/14786419.2022.2085699.
- Crisdian HA (2021). Aktivitas Antibakteri Kombinasi Ekstrak Etanol Daun Johar (Cassia Siamea Lamk.) Dan Daun Alpukat (Persea Americana Mill.) Terhadap Salmonella Typhi. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(2), pp.: 133–140.
- Djumidar, Razak AR, Ridhay A, Sumarni NK, Syamsuddin, Jusman, Nurhaeni and Rahim EA (2022). Aktivitas Antibakteri Ekstrak Kulit Batang Tumbuhan Johar (Senna Siamea Lam) Pada Berbagai Polaritas Pelarut. *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia*, 8(2), pp.: 184–195. doi: 10.22487/kovalen.2022.v8.i2.15970.
- Heri A (2020). Studi Literaturefek Farmakologi Ekstrak Daunjohar (Cassia Siamea Lamk). Universitas Muhammadiyah Mataram.
- Leyana M, Suprastyani H and Andayani S (2021). Uji Daya Hambat Ekstrak Kasar Daun Johar (Cassia Siamea L.) Terhadap Bakteri Pseudomonas Aeruginosa. *JFMR (Journal of Fisheries and Marine Research)*, 5(1), pp.: 8–14.
- Negi A, Bhandari N, Shyاملal BRK and Chaudhary S (2018). Inverse Docking Based Screening and Identification of Protein Targets for Cassiarin Alkaloids against Plasmodium Falciparum. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 26(4), pp.: 546–567. doi: 10.1016/j.jsps.2018.01.017.
- Nuankaew W, Heemman A, Wattanapiromsakul C, Shim JH, Kim NW, Yasmin T, Jeong SY, Nam YH, *et al.* (2021). Anti-Insulin Resistance Effect of Constituents from Senna Siamea on Zebrafish Model, Its Molecular Docking, and Structure-Activity Relationships. *Journal of natural medicines*, 75(3), pp.: 520–531. doi: 10.1007/s11418-021-01490-5.
- Oladeji OS, Adelowo FE and Oluyori AP (2021). The Genus Senna (Fabaceae): A Review on Its Traditional Uses, Botany, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology. *South African Journal of Botany*, 138, pp.: 1–32. doi: https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.11.017.
- Phaiphan A, Baharin BS, Tan CP, Rahman RA and Ganesan P (2014). Antioxidant and Antibacterial Activities of Different Solvent Extractions from Cassia Siamea (Lamk.) Leaves. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6(4), pp.: 655–662.
- Platsidaki E and Dessinioti C (2018). Recent Advances in Understanding Propionibacterium Acnes (Cutibacterium Acnes) in Acne [Version 1; Referees: 2 Approved]. *F1000Research*, 7(0). doi: 10.12688/f1000research.15659.1.
- Rahmasuha S, Lukitasari M, Fauziyah, Jadid N, Ramadhan R and Hidayati D (2022). Virtual Screening of Alpha Glucosidase Inhibition Using Common-Urban Herbs in Indonesia. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 977(1), pp.: 12089. doi: 10.1088/1755-1315/977/1/012089.
- Sutjaritjai N, Panyadee P, Phumthum M, Inta A and Balslev H (2022). High Diversity of Medicinal Uses of Thai Legumes (Fabaceae) and Their Potential in Public Herbal Medicine. *Diversity*, 14(8), pp.: 1–23. doi: 10.3390/d14080588.
- Usman NA, Adeshina GO, Tytler BA and Abdulrahim U (2020). Biofilm-Inhibition Activities of Fractions of Senna Siamea (LAM) Irwin Barneby Leaf against Escherichia Coli. *African Journal of Microbiology Research*, 14(2), pp.: 77–84. doi: 10.5897/ajmr2019.9250.
- Wei M ping, Yu H, Guo Y hui, Cheng Y liang, Xie Y fei and Yao W rong (2022). Synergistic Combination of Sapindoside A and B: A Novel Antibiofilm Agent against Cutibacterium Acnes. *Microbiological Research*, 254(July 2021), pp.: 126912. doi: 10.1016/j.micres.2021.126912