

Studi *in silico* potensi anthelmintik rambusa (*Passiflora foetida*) sebagai inhibitor produksi ATP pada *Ascaris suum*

Dede Rival Novian, Aji Winarso*

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Nusa Cendana, Penfui, Kota Kupang, Nusa Tenggara Timur

ABSTRAK: Resistensi terhadap anthelmintika memacu upaya penemuan anthelmintika baru yang bekerja melalui penghambatan produksi energi ATP anaerobik pada sel parasit. Parasit melakukan metabolisme menggunakan enzim fumarat reduktase yang berfungsi untuk mengubah fumarat menjadi suksinat. Reaksi fumarat reduktase terjadi di mitokondria dengan bantuan rhodoquinone. *Mitochondrial rhodoquinol-fumarate reductase* dianggap sebagai target reseptor yang baik untuk pengembangan anthelmintik baru. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi interaksi antara senyawa *Passiflora foetida* dengan reseptor *mitochondrial rhodoquinol-fumarate reductase* dari cacing *Ascaris suum* dengan metode *in silico*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa bioaktif ermanin dan deidadlin dari *Passiflora foetida* memiliki potensi sebagai senyawa obat anthelmintik. Aktivitas senyawa ermanin dan deidaclin memiliki energi afinitas berturut-turut sebesar -8,2 kkal/mol dan -7,8 kkal/mol, bahkan lebih rendah dari senyawa Atpenin (-7,6 kkal/mol).

Kata kunci:

molecular docking, mitochondrial rhodoquinol-fumarate reductase, herbal anthelmintic

■ PENDAHULUAN

Kecacingan merupakan masalah paling umum pada ternak yang merugikan, sulit dikendalikan, tetapi juga terabaikan. Cacing *Ascaris suum* pada ternak babi, selain bersifat zoonosis, dapat juga menyebabkan malnutrisi, gangguan pertumbuhan dan perkembangan hingga menyebabkan kematian pada manusia (Hewitson & Maizels 2014). Baik parasit pada manusia maupun hewan, kini sudah mulai menunjukkan adanya gejala resistensi terhadap sediaan antiparasit. Oleh karena itu perlu dicarikan alternatif senyawa baru untuk mengendalikan parasit. Anthelmintika dari bahan herbal sudah mulai banyak dikembangkan. Satu di antara tanaman potensial yang tumbuh di Kupang adalah Rambusa (*Passiflora foetida*) (Gambar 1). Patel *et al.* (2011) menuliskan rangkuman tentang genus *Passiflora* potensinya, di antaranya memiliki manfaat sebagai anthelmintika.

Metode *Molecular docking* (MD) dalam kajian pengembangan senyawa obat baru mampu memprediksi ikatan terkuat antara senyawa bioaktif dengan protein target melalui berbagai fungsi skoring. Metode MD ini dapat meminimalkan kegagalan dalam tes *in vitro* ataupun *in vivo*. Studi *in silico* dengan metode MD dapat digunakan untuk memprediksi interaksi terbaik antara senyawa obat dengan reseptor (Novian *et al.* 2019). Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi energi bebas yang terjadi dari interaksi beberapa senyawa bioaktif *Passiflora foetida* dengan reseptor *Mitochondrial rhodoquinol-fumarate reductase* (PDB ID:3VRA) dari parasit *Ascaris suum* menggunakan metode *molecular docking*.



Gambar 1 Tanaman (A) dan buah (B) Rambusa (*Passiflora foetida*) yang tumbuh di Kupang, Nusa Tenggara Timur.

■ METODOLOGI

Persiapan struktur makromolekul dan ligan (Modifikasi Arry *et al.* 2018)

Proses persiapan terdiri dari pencarian dan pengunduhan, optimasi struktur, pemisahan residu dari pengotor dan penentuan *binding site* untuk interaksi antara makromolekul dengan senyawa obat. Ada dua jenis ligan yang digunakan untuk *docking*, yaitu (1) senyawa bioaktif dari *Passiflora foetida* tersedia dalam Database PubChem (<http://PubChem.ncbi.nlm.gov>), dan ChemSpider, (2) senyawa obat komersial (Kontrol positif; Atpenin) yang diperoleh dari studi literatur mengenai obat anthelmintik dan

Diterima: 19-10-2019 | **Direvisi:** 15-11-2019 | **Disetujui:** 27-11-2019

© 2019 CC-BY-SA. Ini adalah artikel *Open Access* yang didistribusikan berdasarkan ketentuan dari *Creative Commons Attribution ShareAlike 4.0 International License* (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

tersedia dalam Database PubChem (<http://PubChem.ncbi.nlm.gov>) dan ChemSpider.

Simulasi *molecular docking* (Modifikasi Arry *et al.* 2018)

Simulasi *molecular docking* dilakukan menggunakan AutoDock Vina. Koordinat situs pengikatan dan ukuran grid-box menggunakan nilai dari hasil *re-docking* kristal 3VRA. *Molecular docking* pada program Vina menggunakan nilai exhaustiveness 30 agar simulasi berjalan homogen dan juga menggunakan format file *.pdbqt untuk mendapatkan konformasi ligan terbaik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Cara kerja senyawa antiparasit dapat berupa mekanisme inhibisi reaksi kimia dalam sel parasit. Cacing parasit melakukan metabolisme menggunakan enzim fumarat reduktase yang berfungsi mengubah fumarat menjadi suksinat. Reaksi metabolisme ini dapat menghasilkan ATP secara anaerob. Reaksi fumarat reduktase terjadi di mitokondria dengan bantuan ridoquinone (RQ) (Sakai *et al.* 2012). Jika kompleks enzim melibatkan *mitochondrial ridoquinol-fumarate reductase* terganggu, maka metabolisme dari parasit tidak akan menghasilkan ATP. Oleh sebab itu *mitochondrial ridoquinol-fumarate reductase* dianggap sebagai target reseptor yang baik untuk pengembangan antelmintik baru (Sakai *et al.* 2012).

Interaksi kompleks senyawa bioaktif dengan protein (ligan-reseptor) ini diidentifikasi oleh program *docking* dan energi afinitas ikatan diprediksi menggunakan simulasi energi bebas (Fatmawaty *et al.* 2015). Hasil studi *docking* oleh Ikemufuna *et al.* (2014) menyebutkan bahwa enzim *mitochondrial ridoquinol-fumarate reductase* (PDB ID : 3VRA) yang terdapat di *Ascaris suum* dapat dihambat oleh senyawa atpenin (Irwin & Shoichet 2005).

Energi dari interaksi ligan dengan reseptor *Mitochondrial ridoquinol-fumarate reductase* dari *Ascaris suum* ditunjukkan oleh Tabel 1. Ligan terdiri dari atpenin (Senyawa obat komersial), dan sisanya volkenin, tetraphillin B, ermanin, deidaclin, eicosatrienoic acid methyl ester, dan Cis-11-Hexadecenal adalah senyawa bioaktif dari *passiflora foetida*. Atpenin adalah senyawa obat yang menjadi senyawa kontrol positif, tujuannya untuk mendapatkan acuan skor. Energi senyawa bioaktif ermanin dan deidaclin memiliki nilai paling rendah berturut turut -8,2 kcal/mol dan -7,8 kcal/mol, bahkan lebih rendah dari senyawa kontrol positif (atpenin) -7,6 kcal/mol. Semakin rendah energi afinitas maka interaksi ligan reseptor tersebut semakin stabil. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa ermanin dan deidaclin dapat digunakan sebagai kandidat senyawa obat anthelmintik untuk *Ascaris suum*. Penelitian ini memerlukan tahap uji lanjut *in vitro* maupun *in vivo* sebagai langkah validasi anthelmintik dari ermanin dan deidaclin.

Tabel 1 Energi bebas ligan-reseptor

Ligan	Afinitas (kcal/mol)
Atpenin	-7,6
Volkenin	-7,3
Tetraphillin B	-7,0
Ermanin	-8,2
Deidaclin	-7,8
Eicosatrienoic acid methyl ester	-5,3
Cis-11-Hexadecenal	-4,8

SIMPULAN

Senyawa bioaktif ermanin dan deidaclin dari *Passiflora foetida* secara *in silico* memiliki potensi sebagai senyawa obat anthelmintik. Ermanin dan deidaclin memiliki energi afinitas lebih rendah dari senyawa atpenin yang terkandung pada obat komersial.

INFORMASI PENULIS

Penulis untuk Korespondensi

*AW: ajiwinarso@staf.undana.ac.id

Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Nusa Cendana, Penfui, Kota Kupang, Nusa Tenggara Timur, INDONESIA

PUSTAKA ACUAN

- Fatmawaty, Hanafi M, Rosmalena, Prasasty VD. 2015. Skrining *in silico* potensi senyawa allicin dari *Allium sativum* sebagai antiplasmodium. Jurnal Kimia Terapan Indonesia (Indonesian Journal of Applied Chemistry). 17(2): 175-184.
- Hewitson JP, Maizels RM. 2014. Vaccination against helminth parasite infections. Expert Review of Vaccines. 13(4): 473-487.
- Ikemufuna U, Olujide O, Clementina A. 2014. Determination of binding affinities of some approved drugsto *Ascaris suum* mitochondrial ridoquinol-fumaratereductase by *in silico* molecular docking. Journal of Pharmaceutical and Allied Sciences. 11(2): 2114-2124.
- Irwin JJ, Shoichet BK. 2005. ZINC – A Free Database of Commercially Available Compounds for Virtual Screening. Journal of Chemical Information and Modeling. 45(1):177-82.
- Novian DR, Ikhwan AZN, Winarso A. 2019. Uji farmakodinamik, drug-likeness, farmakokinetik dan interaksi senyawa aktif kayu ular (*Strychnos lucida*) sebagai inhibitor *Plasmodium falciparum* secara *in silico*. Jurnal Veteriner Nusantara. 2(2): 71-78.
- Patel SS, Soni H, Mishra K, Singhai AK. 2011. Recent updates on the genus *Passiflora*: A review. International Journal of Research in Phytochemistry & Pharmacology. 1(1): 1-16.
- Sakai C, Tomitsuka E, Esumi H, Harada S, Kita K. 2012. Mitochondrial fumarate reductase as a target of chemotherapy: From parasites to cancer cells. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects. 1820 (5): 643–651.
- Yanuar A, Pratiwi I, Syahdi RR. 2018. *In silico* Activity Analysis of Saponins and 2, 5-Piperazinedione from Marine Organism against Murine Double Minute-2 Inhibitor and Precaspase-3 Activator. Journal of Young Pharmacists. 10(2): S16-S19.