

**PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA CENDAWAN ENDOFIT
Trichoderma sp. SEBAGAI INHIBITOR PROTEIN *LOW DENSITY*
LIPOPROTEIN, ENZIM *LANASTEROL 14-A DEMETILASE* DAN *LIPASE*
YANG BERTANGGUNG JAWAB DALAM DERMATITIS SEBOROIK**

Susi Susanti¹, Eka Sukmawaty^{1*}, Masriany

Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam
Negeri Alauddin Makassar

*Email: ekasukmawaty@uin-alauddin.ac.id

Artikel diterima: 30 November 2020; Disetujui: 27 Februari 2021

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v6i1.636>

ABSTRAK

Dermatitis seboroik (DS) terjadi akibat produksi sebum yang berlebihan sehingga mengakibatkan pertumbuhan *Mellasezia* sp. di kulit menjadi tidak terkendali. Beberapa reseptor yang berperan dalam regulasi DS adalah protein *Low Density Lipoprotein* (LDL), enzim *Lanasterol 14- α Demetylase*, dan enzim Lipase. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa potensial cendawan endofit *Trichoderma* sp. sebagai antiseboroik dan mengetahui interaksi antar ligan sebagai inhibitor dalam regulasi DS. Penelitian dilakukan dengan penambatan molekuler berbasis komputer. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat dua senyawa kandidat inhibitor berdasarkan seleksi dengan nilai afinitas pengikatan yaitu Kloromisetin dan Benzil benzoat. Berdasarkan hasil docking dengan VINA autodock, senyawa yang potensial adalah Benzyl benzoate pada protein LDL dengan nilai afinitas pengikatan -7,3 kkal / mol, Senyawa tersebut adalah Kloromisetin pada enzim Lipase dengan nilai afinitas pengikatan -7,3 kkal / mol dan Lanasterol 14- Enzim α demetilase dengan nilai afinitas pengikatan -7,6 kkal / mol. Senyawa ini membentuk ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik. Berdasarkan prediksi *Lipinski's rule of five*, kedua senyawa tersebut efektif digunakan secara oral sebagai obat anti dermatitis seboroik.

Kata kunci: Dermatitis Seboroik, Cendawan Endofit, *In Silico*, Penambatan Molekuler.

ABSTRACT

Seborrheic dermatitis (SD) occurs due to excessive sebum production resulting in the growth of the fungus Mellasezia sp. on the skin becomes uncontrollable. Some of the receptors that play a role in SD regulation are Low Density Lipoprotein (LDL) protein, Lanasterol 14- α Demetylase enzyme, and Lipase enzyme. This study aims to determine the potential compounds of the endophytic fungi Trichoderma sp. as an antiseborrheic and knowing the interaction between ligands as inhibitors in SD regulation. The research was conducted with computer-based molecular docking. The results showed that there were two inhibitor candidate compounds based on the selection by binding affinity value, namely Chloromycetin and Benzyl

benzoate. Based on the results of docking with VINA autodock, the potential compounds were Benzyl benzoate on LDL protein with binding affinity values of -7.3 kcal/mol, compounds were Chloromycethin on Lipase enzyme with binding affinity values of -7.3 kcal/mol and Lanasterol 14- α demethylase enzyme with a binding affinity value of -7.6 kcal/mol. These compounds form hydrogen bonds and hydrophobic bonds. Based on the prediction of Lipinski's rule of five, the two compounds are effective orally used as anti seborrheic dermatitis drugs.

Keywords: *Seborrheic dermatitis, endophytic fungi, in silico, Molecular docking.*

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara yang beriklim tropis dengan keadaan suhu rata-rata 27°C sepanjang tahun. Pada musim kemarau, sebagian besar wilayah di Indonesia mencapai suhu 33-36°C. Suhu panas dapat memicu munculnya penyakit pada manusia seperti penyakit yang berhubungan dengan kulit seperti Seboroik. Dermatitis Seboroik (Picardo, 2014).

Penderita penyakit dermatitis Seboroik (DS) meresahkan banyak masyarakat karena tak hanya berdampak pada fisik tapi juga memberi dampak psikososial seperti malu untuk bertemu masyarakat umum dan merasa tidak percaya diri (Rahmatina, 2013). Dermatitis seboroik tidak hanya menyerang kepala namun juga dapat menyerang bagian tubuh lainnya. DS ini memberi efek peradangan, scaling, pengelupasan, pruritus dan munculnya

eritema yang jelas. (Borda & Wikramanayake, 2016). Persentase kasus kejadian dermatitis seboroik yang terjadi diseluruh dunia sebanyak 1-5% terhadap populasi dengan sistem imun yang kompeten (Nurhana, 2018).

Meningkatnya produksi Sebum dapat menginduksi proliferasi *Melassezia* sp. sehingga menyebabkan DS (Sanders et al., 2017). *Mallasezia* sp. merupakan jamur yang hidup sebagai flora normal pada kulit manusia namun dapat menyebabkan DS dalam keadaan pertumbuhan yang melebihi batas normal (Sihombing & Saraswati, 2018).

Dermatitis Seboroik (DS) diregulasi oleh beberapa reseptor yaitu protein *Low Density Lipoprotein* (LDL) pada manusia yang menghasilkan Endothelin (ET-1) yang merangsang peningkatan proliferasi seboroik (Rachel et al., 2012). Selain

itu DS juga dipengaruhi oleh enzim lipase dan Enzim lanasterol 14- α demethylase (Widaty & Marina, 2016; Sihombing & Saraswati, 2018).

Obat yang banyak digunakan untuk mengatasi penyakit ini adalah obat yang berfungsi sebagai anti seboroik. Beberapa senyawa yang terdapat dalam makhluk hidup mampu bertindak sebagai inhibitor seperti senyawa yang terkandung dalam fungi atau cendawan lain salah satunya dari cendawan endofit, seperti *Trichoderma sp.*

Berdasarkan hal tersebut maka di lakukanlah penelitian ini untuk mengetahui potensi senyawa dari cendawan endofit *Trichoderma sp.* sebagai inhibitor penyakit dermatitis seboroik secara in silico.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan alat-alat berupa perangkat keras 1 set *notebook* dengan spesifikasi berupa *Processor AMD A4-1200 dual-core 1GHz*, *RAM 2GB DDR3*, dan *hardisk 500 GB* dengan perangkat lunak sistem operasi *Windows 8.1 with Bing*, *MGL Tools* meliputi, *PyRx 0.8*, *Discovery Studio*, *PyMol viewer*

1.1eval (visualisasi molekul) *for Windows*.

Struktur 3D reseptor di unduh melalui situs PDB (<http://www.rcsb.org/>). yaitu Protein LDL (*Low Density Lipoprotein*) dengan kode identitas 2FCW. Enzim *Lanasterol 14- α demetylase* dengan kode identitas 4WMZ, dan Enzim *Lipase* dengan kode identitas 5GW8. Serta struktur 3D senyawa yang didapatkan dari hasil GC-MS ekstrak cendawan *Trichoderma sp.* yang diteliti oleh (Wahyuni, 2018) diunduh melalui situs <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> yaitu *Benzaldehida*, *Phenol*, *Diethyl Pthalate*, *n-hexyl salicylate ss benzoid acid*, *octanal*, *Hexadecanoid acid*, *9-octadecanoid acid (z) –oleic acid*, *1,2 Benzenedicarboxylic acid*, *Chloromycetin*, *Benzyl benzoate* dan *Benzoic acid*.

Preparasi reseptor

Struktur 3D reseptor disimpan dalam file pdb kemudian di buka pada aplikasi *Discovery Studio*, dihilangkan atom hidrogen (*polar only*), molekul air dan juga ligan asli dari reseptor tersebut. File disimpan dalam bentuk file pdbqt.

Preparasi senyawa *Trichoderma sp.* sebagai ligan uji

Struktur 3D ligan yang disimpan bentuk file sdf. Dibuka pada aplikasi PyRx melalui *open babel* dan menambahkan ligan yang telah disimpan. Ukuran ligan di perkecil agar didapatkan struktur yang lebih stabil dengan mengklik *minimize*, *convert to autodock* ligan, dan siap untuk di tambatkan.

Penambatan Ligan dengan Reseptor dengan Autodock Vina di PyRx

Penambatan ligan pada sisi aktif reseptor di lakukan dengan program *autodock vina* atau *Vina Wizard*, yang diawali dengan menetapkan posisi *gridbox*, Dengan sendirinya program tersebut akan melakukan kalkulasi nilai perhitungan dari ligan dan reseptor. Kemudian validasi metode yang dilakukan untuk mengetahui hasil validasi terhadap ligan dan hasil *docking*. Digunakan parameter RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Hasil *docking* yang menunjukkan nilai RMSD < 2 dapat dikatakan bahwa *docking* tersebut valid.

Visualisasi Data

Hasil penambatan molekuler dapat divisualisasikan untuk menganalisis lebih lanjut dengan menggunakan aplikasi *Discovery studio*. Visualisasi dilakukan dengan mengubah file dari bentuk *pdbqt* menjadi *pdb* pada *open babel* agar dapat terbaca dalam aplikasi *Discovery studio*.

Interpretasi Data

Interpretasi data dilakukan dari hasil penambatan pada sisi aktif, yang meliputi nilai *scoring* energi ikatan yang di prediksi paling dekat dengan kofaktor reseptor yang berperan pada DS dan mengikat asam amino protein pada *binding site* (sisi pengikatan) reseptor. Interaksi ligan dengan reseptor diketahui melalui aplikasi *PyMOL* dan *discovery studio* kemudian dilakukan uji Prediksi *Lipinski rule of five* untuk mengetahui potensinya digunakan secara intraseluler.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis potensi senyawa *Trichoderma sp.*

Hasil penambatan dari *autodock vina* kemudian dilakukan validasi hasil. Penambatan yang memiliki nilai

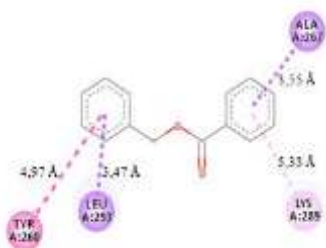
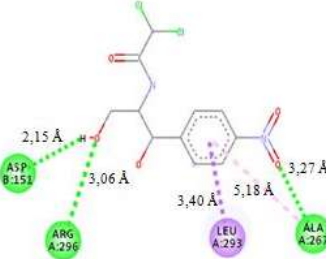
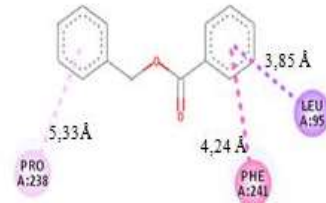
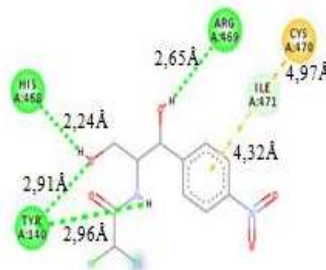
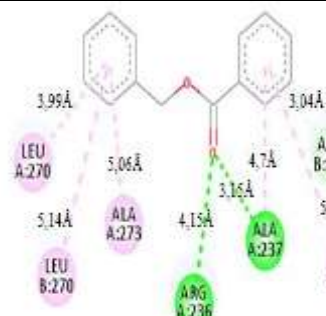
RMSD (*Root Mean Square Deviation*) < 2 memiliki tingkat validasi yang terbaik. Hal tersebut berkaitan dengan hasil signifikansi apabila dilakukan pengulangan *docking* atau penambatan maka prediksi ikatan yang terjadi tidak berbeda jauh dengan hasil *docking* sebelumnya (Yanuar, 2012). Adapun nilai hasil penambatan senyawa terhadap ketiga reseptor dengan nilai RMSD < 2 terlihat pada tabel 1. Semakin rendah nilai energi ikatan maka semakin stabil pelekatan ligan dengan reseptor sedangkan semakin besar nilai energi ikatan maka semakin

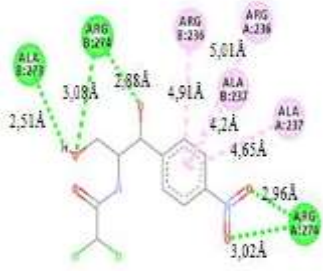
tidak stabil kompleks yang terbentuk (Fikry, 2014). Berdasarkan hasil penelitian, nilai ΔG_{bind} yang diperoleh kurang lebih sama dengan standar yang ditetapkan sehingga kompleks yang dihasilkan stabil. Selain itu, nilai energi ikatan ligan uji lebih kecil atau lebih potensial dibanding dengan ligan kontrol. Berdasarkan analisis nilai ΔG_{bind} protein *low density lipoprotein* dan Enzim *Lanasterol 14- α Demetilase*, senyawa dengan nilai potensial yaitu *Benzyl benzoate* dan *Chloromycetin* dibanding dengan ligan kontrol.

Tabel 1. Nilai energi ikatan ΔG_{bind} (kkal/mol) dari hasil penambatan molekuler

Ligan	Binding Affinity (kkal/mol)		
	LDL (<i>Low Density Lipoprotein</i>)	<i>Lanasterol 14-α demetylase</i>	<i>Lipas e</i>
<i>Benzaldehida</i>	-4.6	-5.2	-4.5
<i>Phenol</i>	-4.6	-4.8	-4.3
<i>Diethyl phthalate</i>	-6.4	-6.3	-4.9
<i>N-hexyl salicylate</i>	-5.9	-6.1	-5.1
<i>Octanal</i>	-4.3	-5.1	-4.0
<i>Hexadecanoic acid</i>	-5.7	-6.5	-5.5
<i>Oleic acid</i>	-5.5	-6.5	-3.9
<i>1,2 Benzenedicarboxilic acid</i>	-5.9	-5.9	-6.1
<i>Chloromycethin</i>	-7.0*	-7.6*	-7.3*
<i>Benzyl Benzoate</i>	-7.3*	-7.5*	-7.0*
<i>Benzoic acid</i>	-5.1	-5.6	-4.9
<i>2-methyl-2,4-pentanadiol (kontrol)</i>	-4.1	-	-
<i>Flucanazole (kontrol)</i>	-	-7.6	-
<i>2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranos (kontrol)</i>	-	-	-6.6

Tabel 2. Interaksi ligan dari cendawan endofit *Trichoderma sp.* dengan reseptor dermatitis seboroik

Ligan - protein	Interaksi ligan dan reseptor	Residu	Tipe pengikatan	Jarak (Å)
<i>Benzyl benzoate</i> dan <i>LDL</i>		ALA A:267	Hidrofobik	3.55
		LEU A:293	Hidrofobik	3.47
		TYR A:260	Hidrofobik	4.97
		LYS A:289	Hidrofobik	5.33
<i>Chloromycetin</i> dan <i>LDL</i>		ASP B:151	Hidrogen	2.15
		ALA A:267	Hidrogen	3.27
		ARG A:296	Hidrogen	3.06
		LEU A:293	Hidrofobik	3.40
		ALA A:267	Hidrofobik	5.18
<i>Benzyl Benzoat</i> dan <i>Lanasterol 14-α demetilase</i>		LEU A:95	Hidrofobik	3.85
		PHE A:241	Hidrofobik	4.24
		PRO A:238	Hidrofobik	5.33
<i>Chloromycetin</i> dan <i>Lanasterol 14-α demethylase</i>		ARG A:469	Hidrogen	2.65
		TYR A:140	Hidrogen	2.91
		HIS A:468	Hidrogen	2.24
		TYR A:140	Hidrogen	2.96
		ILE A:471	Hidrogen	4.14
		CYS A:470	Sulfur	4.97
		ILE A:471	Hidrofobik	4.32
<i>Benzyl Benzoat</i> dan <i>Lipase</i>		ARG A:236	Hidrogen	3.04
		ALA A:237	Hidrogen	3.15
		ARG B:236	Hidrogen	4.15
		LEU A:270	Hidrofobik	3.99
		ALA B:270	Hidrofobik	5.06
		LEU B:270	Hidrofobik	5.14
		ALA A:237	Hidrofobik	4.70
		PRO B:235	Hidrofobik	5.30
		ARG A:236	Hidrofobik	4.70

Ligan - protein	Interaksi ligan dan reseptor	Residu	Tipe pengikatan	Jarak (Å)
<i>Chloromycetin</i> dan <i>Lipase</i>		ALA B:273	Hidrogen	2.51
		ARG A:274	Hidrogen	2.96
		ARG A:274	Hidrogen	3.02
		ARG B:274	Hidrogen	3.08
		ARG B:274	Hidrogen	2.88
		ARG A:236	Hidrofobik	5.00
		ALA A:237	Hidrofobik	4.65
		ARG B:236	Hidrofobik	4.90
		ALA A:237	Hidrofobik	4.20

Interaksi ligan dengan reseptor

Semua hasil penambatan dengan nilai terbaik kemudian disimpan dalam bentuk file *pdbqt*. Kemudian dilanjutkan ketahap selanjutnya untuk mengetahui bagian atau posisi orientasi ligan yang telah ditambatkan pada makromolekul atau reseptor serta untuk mengetahui jarak antara ikatan ligan dengan asam amino yang terikat. Tahap ini dikerjakan pada *software* aplikasi *PyMol*. Kemudian dilanjutkan dengan menggunakan aplikasi *Discovery studio* untuk melihat interaksi ligan dengan reseptor. interaksi yang terjadi terlihat pada tabel 2

Interaksi yang terjadi pada ligan dan reseptor apabila diikat oleh ikatan hidrogen maka akan menunjukkan adanya kekuatan antar ikatan. Dan semakin kecil jarak ikatan hidrogen

antara ligan dengan reseptor maka semakin besar kekuatan afinitasnya. Keberadaan ikatan hidrogen mampu mempengaruhi sifat kimia-fisika dari suatu senyawa seperti sifat kelarutan dalam air, titik didih, titik lebur serta kemampuannya dalam membentuk asam. Perubahan sifat senyawa tersebut dapat mempengaruhi sifat dan aktivitas biologis dari suatu senyawa (Beny et al., 2020) Selain itu, keberadaan ikatan hidrofobik mampu menaikkan stabilitas protein dengan mengubah asam amino yang bersifat hidrofilik dalam lingkungan hidrofobik serta mampu menentukan residu asam amino yang berkontribusi secara signifikan untuk menjaga kestabilan protein (Malau & Sianturi, 2019).

Prediksi Lipinski Rule of Five

Aturan yang telah ditetapkan dalam *Lipinski rule* digunakan dalam memprediksi fisikokimia dari ligan dengan menentukan sifat hidrofobik/hidrofilik pada senyawa untuk bisa masuk kedalam membran sel melalui difusi pasif (Karim, 2018). Syarat-syarat yang harus terpenuhi dalam menentukan senyawa kandidat molekul obat yang telah ditetapkan dalam *Lipinski rule* yaitu berat molekul < 500 Da agar mudah masuk dan menembus membran sel, senyawa yang lebih dari ketetapan tidak mampu dalam berdifusi kedalam sel, nilai Log P < 5 agar selektif dalam mengikat protein target, semakin rendah nilai

Log P maka semakin baik dan mudah larut dalam air Senyawa akan bersifat hidrofobik ketika memiliki nilai Log P yang semakin tinggi. Semakin tinggi sifat hidrofobik maka cenderung memiliki sifat toksik yang lebih tinggi dan kurang selektif dalam mengikat protein/enzim target, hal tersebut disebabkan karena senyawa ini akan tersimpan lebih lama dan berdistribusi lebih luas pada lipid bilayer, jumlah ikatan hidrogen donor <5, Jumlah ikatan hidrogen akseptor <10 dan Reaktif molar : 40-130 (Karim, 2018). Berdasarkan aturan tersebut maka senyawa dari cendawan *Trichoderma* sp. diuraikan dalam tabel 3

Tabel 3. Prediksi Lipinski Rule of Five senyawa Benzyl benzoate dan Chloromycetin

Ligan	Berat Molekul (Da)	Jumlah Ikatan Hidrogen-Donor	Jumlah Ikatan Hidrogen Aseptor	Molar refractivity	Log P
<i>Benzyl benzoate</i>	200	0	2	48.895996	0.477880
<i>Chloromycetin</i>	314	3	6	64.355698	-0.200590

Berdasarkan hasil analisis, diketahui bahwa kedua senyawa yang digunakan sebagai ligan, memenuhi standar Lipinski yang telah ditetapkan, sehingga senyawa tersebut bisa

berdifusi pasif kedalam sel serta dapat dikonsumsi secara oral.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penambatan molekuler yang telah dilakukan

diketahui senyawa dari cendawan endofit *Trichoderma* sp yang berpotensi sebagai kandidat obat terhadap tiga reseptor yang berregulasi dalam dermatitis seboroik (DS) yaitu *Chloromycetin* dan *Benzyl benzoate* Interaksi yang terbentuk dengan adanya ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik. Berdasarkan prediksi *Lipinski rule of five* dari kedua senyawa tersebut telah memenuhi ketentuan Lipinski yang menunjukkan bahwa senyawa tersebut mampu berdifusi ke dalam sel dan dapat dikonsumsi secara oral.

DAFTAR PUSTAKA

- Beny, R., Yana, N. R. A., & Leorita, M. (2020). Desain Turunan Senyawa Leonurine Sebagai Kandidat Obat Anti Inflamasi. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(1), 181–191.
<https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i1.15025>
- Borda, L. J., & Wikramanayake, T. C. (2016). Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J Clin Invest Dermatol*, 3(2), 1–22.
- Gulwe, A. B., Mishra, D. N., & Gomare, K. S. (2020). Docking studies of lipase (Mflip1) from *malassezia furfur* (Robin) with propanamide, N-methyl-2-amino and 1-propanol, 3-(dimethylamino) predicting inhibitory activity. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(1), 899–903.
<https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.01.011>
- Karim, M. Al. (2018). Analisis Docking Molekuler Senyawa Flavonoid dan Steroid terhadap Enzim Siklooksigenase dan Fosfolipase [Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta 2018]. In *Skripsi*.
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Malau, N. D., & Sianturi, M. (2019). *Analisa Interaksi Hidrofobik terhadap Kestabilan Termal Enzim Xilanase Aspergillus niger*. 3(2), 215–227.
- Nurhana, A. (2018). *Deteksi Spesies Malassezia Pada Pasien Pityriasis Versikolor Dan Dermatitis Seboroik Dengan Menggunakan Nested-PCR Di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Dan Rs Jejaring Di Makassar Tahun 2018*. Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1) Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit Dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
- Picardo, M., Cameli, N. (2014). *Evidence-based dermatology*. BMJ Publishing Group.
- Rachel, S., Djuanda, S., Novianto, E., & Boediardja, S. A. (2012). Peran stres oksidatif pada penuaan kulit secara intrinsik.

- MDVI*, 39(3), 127–133.
- Rahmatina. (2013). *Uji Validitas dan Reabilitas Dermatology Life Quality Index (DLQI) Berbahasa Indonesia Pada Pasien Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Program Pendidikan Kedokteran Spesialis Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.
- Sanders, M. G. H., Pardo, L. M., Franco, O.H. Ginger, R. S., & Nijsten, T. . (2017). Prevalence and determinants of seborrheic dermatitis in a middle aged and elderly population: the Rotterdam Study. *the Rotterdam study. Br J Dermatol*, 148(53), 1–15. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>
- Sihombing, M. A., & Saraswati, I. (2018). Uji Efektivitas Antijamur Ekstrak Biji Pepaya (*Carica Papaya L.*) Terhadap Pertumbuhan *Malassezia Furfur* Secara In Vitro. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 7(2), 724–732.
- Wahyuni, S. (2018). Skringing Fitokimia, Kadar Total Fenol, dan Analisa Senyawa dengan GC-MS (Gass Cromatografy-Mass Spektroskopy) Cendawan Endofit Penghasil Antioksidan. In *Skripsi*. Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.
- Widaty, S., & Marina, A. (2016). Pilihan Pengobatan Jangka Panjang Pada Dermatitis Seboroik. *MDVI*, 43(4), 153–159.
- Yanuar, A. (2012). *Penambatan Molekuler. Praktek dan aplikasi pada virtual screening*. Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.