

JURNAL METAMORFOSA

Journal of Biological Sciences

ISSN: 2302-5697

<https://ejournal3.unud.ac.id/index.php/metamorfosa>

Analisis Senyawa Metabolit Sekunder Buah Tin (*Ficus carica*) yang Berpotensi Sebagai Antibakteri dengan Metode *Molecular docking*

Analysis of Secondary Metabolite Compounds in Figs (*Ficus carica*) with Antibacterial Potential Using the *Molecular docking* Method

Tiara Anjelika Nainggolan¹, Endang Sulistyarini Gultom^{1*}

¹ Program studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Medan
Jl. William Iskandar, Medan, Sumatera Utara, Indonesia

*Email: endanggultom@unimed.ac.id

INTISARI

Penyakit infeksi bakteri patogen merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas global. Penggunaan antibiotik yang tidak tepat target dan dosis dapat memicu resistensi bakteri, sehingga mendorong pencarian alternatif obat berbasis bahan alam. Tanaman tin (*Ficus carica*) diketahui memiliki berbagai aktivitas farmakologi dan berpotensi dikembangkan sebagai agen antibakteri. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa metabolit sekunder dari buah tin (*Ficus carica*) serta menganalisis potensi, sebagai dasar untuk pengembangan agen antibakteri baru. Metode ekstraksi dilakukan dengan maserasi menggunakan pelarut etanol 96%. Identifikasi senyawa metabolit sekunder buah tin dilakukan menggunakan GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*). Analisis potensi antibakteri senyawa metabolit sekunder dilakukan dengan metode *in vitro* dan pendekatan *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Senyawa hasil GC-MS dilanjutkan menguji potensi dengan metode *molecular docking*. Berdasarkan hasil identifikasi didapatkan 6 senyawa metabolit sekunder yang berpotensi sebagai antibakteri, yaitu 5-hydroxymethyl furfural; 4H-pyran-4-one 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-; 2,5-furandicarboxaldehyde; *n*-hexadecanoic acid; 2-furancarboxaldehyde, 5-methyl-; serta ficusin. Berdasarkan hasil *molecular docking*, senyawa ficusin memiliki energi ikatan terbaik, yaitu sebesar -9,1 kcal/mol pada protein LasR (Protein targer bakteri *Pseudomonas aeruginosa*). Penelitian ini menunjukkan bahwa buah tin (*Ficus carica*) memiliki potensi sebagai sumber senyawa metabolit sekunder untuk pengembangan agen antibakteri alami.

Kata kunci : Buah tin, antibakteri, *molecular docking*

ABSTRACT

Pathogenic bacterial infections are a major cause of global morbidity and mortality. Inappropriate use of antibiotics can trigger bacterial resistance, prompting the search for alternative natural-based medicines. The fig tree (*Ficus carica*) is known to have various pharmacological activities and has the potential to be developed as an antibacterial agent. This study aims to identify secondary metabolites from fig fruit (*Ficus carica*) and analyze their potential as a basis for developing new antibacterial agents. The extraction method was performed by maceration using 96% ethanol solvent. The identification of secondary metabolites was performed using GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*). The analysis of the antibacterial potential of secondary metabolites was performed using *in vitro* methods and an *in silico* approach using *molecular docking* methods. The compounds obtained from GC-MS were further tested for their potential using *molecular docking* methods. Based on the identification results, six secondary metabolites were found to have antibacterial potential, namely 5-hydroxymethyl furfural; 4H-pyran-4-one 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-

methyl-; 2,5-furandicarboxaldehyde; n-hexadecanoic acid; 2-furancarboxaldehyde, 5-methyl-; and fucosin. Based on the *molecular docking* results, fucosin had the best binding energy, which was $-9,1$ kcal/mol in protein LasR (target protein *Pseudomonas aeruginosa*). This study shows that fig fruit (*Ficus carica*) has the potential as a source of secondary metabolites for the development of natural antibacterial agents

Keyword: *Figs, antibacterial, molecular docking*

PENDAHULUAN

Berdasarkan *World Health Organization-Bacterial Priority Pathogens List* (WHO-BPPL) (2024), terdapat golongan patogen prioritas tinggi, yaitu *Pseudomonas aeruginosa*. WHO-BPPL didasarkan akibat resistensi terhadap antibiotik yang menjadi ancaman global, terutama di lingkungan perawatan kesehatan (WHO, 2024). *Pseudomonas aeruginosa* mampu menyebabkan berbagai infeksi akut serius seperti infeksi saluran pernapasan, pneumonia nosocomial, infeksi saluran kemih (ISK), infeksi aliran darah, osteomielitis, endokarditis, serta infeksi pada mata seperti keratitis dan ulkus kornea, terutama pada pengguna lensa kontak (Wood *et al.*, 2023). Bakteriemia yang disebabkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* diketahui dapat berakibat fatal, dengan tingkat kematian yang dilaporkan berkisar antara 18% hingga 61%. Beberapa studi menunjukkan bahwa infeksi ini dapat memicu syok septik berat dan kegagalan multi organ, yang berdampak pada tingginya angka kematian serta peningkatan beban biaya medis (Zhang *et al.*, 2020).

Penyakit yang disebabkan oleh infeksi patogen diobati dengan antibiotik. Antibiotik merupakan kelompok senyawa yang berfungsi menghambat pertumbuhan bakteri (bakteriostatik) atau membunuh bakteri secara langsung (bakterisidal) (Khasanah *et al.*, 2020). Resistensi antibakteri menjadi tantangan utama bagi kesehatan masyarakat global yang utama, terkait dengan perkiraan 4,95 juta kematian pada tahun 2019, secara tidak proporsional di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah (WHO, 2024). Resistensi terhadap obat, khususnya antibiotik, serta munculnya resistensi antibiotik berganda (*multi drug-resistant* atau MDR), dapat meningkatkan angka morbiditas, mortalitas, dan beban biaya kesehatan. Selain itu, pilihan antibiotik untuk terapi menjadi semakin terbatas seiring dengan meningkatnya kasus MDR. Oleh karena itu, diperlukan upaya pencegahan resistensi antibiotik melalui penggunaan antibiotik yang bijak. Permasalahan ini mendorong pencarian obat berbasis bahan alam, mengingat Indonesia memiliki kekayaan sumber daya alam yang melimpah. Dengan demikian, muncul minat untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi senyawa antimikroba dari ekstrak tumbuhan sebagai alternatif dalam pengobatan (Khasanah *et al.*, 2020).

Salah satu tanaman yang sudah banyak dibudidayakan di Indonesia adalah tanaman tin (*Ficus carica* L.) yang memiliki berbagai efek farmakologi sebagai antioksidan, antipenuaan, anti-inflamasi, anti-virus, dan antibakteri (Nugraha & Mulyani, 2020). Varietas tin yang banyak dikembangkan di Indonesia terdiri atas purple jordan, green jordan, dan yellow jordan. Namun, dibandingkan dua varietas lainnya, purple jordan lebih disukai karena memiliki tingkat kemanisan yang lebih tinggi, tekstur buah yang lebih kokoh, serta kemampuan berbuah yang lebih optimal (Maryam, 2022). Buah tin (*Ficus carica*) memiliki kandungan senyawa fenolik dalam jumlah yang tinggi, terutama flavonoid yang berpotensi sebagai antibakteri karena dapat menghambat pertumbuhan bakteri patogen (Gultom *et al.*, 2024).

Pseudomonas aeruginosa memiliki kemampuan untuk membentuk biofilm yang melindunginya dari stres lingkungan sekitarnya, menghambat fagositosis dan dengan demikian memberikan kapasitas untuk kolonisasi dan persistensi jangka panjang. Biofilm merupakan bagian struktur kompleks dan dilindungi oleh matriks polimer ekstraseluler yang diproduksi secara mandiri. Pembentukan biofilm menjadi strategi penting bagi bakteri untuk mempertahankan kelangsungan hidup saat menghadapi perubahan lingkungan yang tidak terduga, seperti fluktuasi suhu dan keterbatasan nutrisi. Dalam kondisi ini, bakteri yang berada dalam biofilm mampu menghindari respons imun inang serta menunjukkan

ketahanan terhadap terapi antimikroba hingga 1000 kali lebih tinggi dibandingkan dengan bakteri planktonik. (Tuon *et al.*, 2022).

Perkembangan biofilm *Pseudomonas aeruginosa* membutuhkan koordinasi antar sel dalam komunitas bakteri. Bakteri ini memanfaatkan beberapa jalur transduksi sinyal yang saling berhubungan, dikenal sebagai *quorum sensing* (QS), untuk memungkinkan komunikasi antar sel dan mengatur perilaku kolektif yang penting bagi adaptasi serta kelangsungan hidup komunitasnya. Dalam *Pseudomonas aeruginosa*, terdapat sistem QS yaitu, *LasR*. Sistem *LasR* berperan dalam mengatur ekspresi gen yang berhubungan dengan produksi hemolisin, protease, elastase, dan eksotoksin-A, yang berkontribusi pada pembentukan biofilm. Selain itu, *LasR* juga berfungsi sebagai pengatur utama ekspresi gen *lasB*, yang mengkode elastase metalloprotease (Tuon *et al.*, 2022). Oleh sebab itu, *LasR* menjadi protein target yang tepat untuk menguji senyawa sebagai antibakteri.

Sebagian besar penelitian tentang potensi buah tin (*Ficus carica*) sebagai antibakteri masih terbatas pada uji aktivitas secara *in vitro*, sedangkan informasi mengenai interaksi molekuler senyawa aktif dari buah tin (*Ficus carica*) terhadap target protein bakteri spesifik masih sangat minim. Analisis mekanisme interaksi senyawa kandidat dengan targetnya melalui visualisasi dapat dilakukan menggunakan metode *molecular docking*. Metode *molecular docking* dimanfaatkan untuk menganalisis interaksi paling sesuai antara molekul ligan dan reseptor. Seiring perkembangan ilmu pengetahuan, pendekatan komputasi kini menjadi bagian penting dalam berbagai penelitian di bidang biologi dan kesehatan. Salah satu kegunaan utama metode ini adalah mendukung proses penemuan serta pengembangan kandidat obat (Widodo *et al.*, 2018).

Berbagai penelitian telah mengkaji aktivitas antibakteri ekstrak buah tin secara *in vitro*, tetapi kajian yang mengeksplorasi interaksi molekuler senyawa aktif buah tin terhadap target protein spesifik bakteri patogen melalui pendekatan *in silico* masih sangat terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa aktif dari buah tin menggunakan GC-MS, serta mengevaluasi potensi interaksinya dengan target protein bakteri menggunakan *molecular docking*, sebagai dasar untuk pengembangan agen antibakteri baru.

BAHAN DAN METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan eksperimental laboratorium yang dikombinasikan dengan analisis *in silico*. Ekstraksi buah tin ungu (*Ficus carica*) dilakukan dengan metode maserasi yang kemudian dilakukan identifikasi metabolit sekunder pada buah tin dengan metode GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*) dan dilanjutkan dengan uji potensi dengan analisis *molecular docking* antara senyawa pada ekstrak buah tin (*Ficus carica*) dan protein target pada bakteri.

Alat dan Bahan

Penelitian ini menggunakan berbagai peralatan laboratorium, termasuk oven, batang pengaduk, kertas saring, corong, labu Erlenmeyer, timbangan digital, paper disk, aluminium foil, blender, ayakan, serta seperangkat alat GC-MS (*Gas Chromatography-Mass Spectrometry*). Dalam penelitian ini juga digunakan perangkat keras berupa laptop ACER Aspire V dengan RAM 8 GB yang dapat terhubung ke internet. Sementara itu, perangkat lunak yang digunakan meliputi PyRx 0.8, Discovery Studio 2019 Client, PyMOL, serta beberapa situs web pendukung seperti database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>) untuk mendapatkan informasi mengenai struktur senyawa dan protein target.

Bahan yang digunakan adalah buah tin ungu (*Ficus carica*) dan etanol 96%. Struktur senyawa yang diperoleh dari hasil analisis GC-MS pada ekstrak buah tin diunduh dalam format 2D dan 3D melalui database PubChem. Sementara itu, struktur tiga dimensi dari protein target yang digunakan dalam penelitian ini, yaitu *LasR* (*Pseudomonas aeruginosa*) yang diperoleh dari Protein Data Bank (PDB).

Pelaksanaan Penelitian Ekstraksi

Sebanyak 3 kg buah tin dicuci hingga bersih, diiris tipis dan dikeringkan menggunakan oven pada suhu 40°C selama 7 × 24 jam. Setelah mencapai kondisi kering sempurna, buah dihaluskan dengan blender hingga diperoleh serbuk, kemudian diayak untuk memperoleh ukuran partikel simplisia yang seragam. Sebanyak 500 g simplisia selanjutnya diekstraksi menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 96% selama 3 × 24 jam. Ekstrak yang dihasilkan kemudian diuapkan menggunakan *rotary vacuum evaporator* hingga diperoleh ekstrak kental (Mulqie *et al.*, 2023).

Identifikasi Metabolit Sekunder Buah Tin (*Ficus carica*) dengan GC-MS

Ekstrak kental buah tin (*Ficus carica*) dianalisis dengan menggunakan GC-MS. Sebanyak 1 µl fraksi etil asetat ekstrak buah tin diinjeksikan ke GCMS yang dioperasikan menggunakan kolom kaca 20 m, diameter 0,25 mm dan ketebalan 0,25 µm dengan fase diam TG-IMS. Temperatur oven yang digunakan antara 40-300°C. Laju kenaikan temperatur 10°C/menit dan kecepatan aliran 1.0 mL/menit. Gas pembawa adalah helium bertekanan 12kPa dengan total laju 1 mL/menit dan split ratio sebesar 1:50.

Molecular docking

Proses pencarian struktur ligan dilakukan dengan mencari senyawa yang telah diidentifikasi melalui analisis GC-MS di situs PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Proses pencarian struktur makromolekul target dimulai dengan menentukan protein yang akan dijadikan reseptor, yaitu LasR pada bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. Setelah target protein ditentukan, struktur makromolekulnya kemudian diunduh dengan format *.pdb melalui situs Protein Data Bank (PDB) di (<https://www.rcsb.org/>). *Molecular docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak PyRx dengan algoritma AutoDock Vina. Parameter docking yang digunakan meliputi nilai exhaustiveness sebesar 108, jumlah mode konformasi sebanyak 9, serta tiga kali replikasi docking untuk setiap ligan. Penetapan parameter bertujuan untuk meningkatkan eksplorasi ruang pencarian konformasi ligan pada sisi aktif protein dan memastikan keterulangan serta reproduksibilitas hasil docking. Langkah pertama adalah disiapkan ligan dan makromolekul (protein) yang telah diproses sebelumnya dan diunduh dalam format *.pdb. Selanjutnya, kedua molekul tersebut dimasukkan ke dalam fitur *vina wizard* di PyRx 0.8. Setelah itu, tombol "forward" diklik untuk melanjutkan proses, kemudian grid box ditempatkan sesuai dengan lokasi *active site* pada setiap protein. Setelah penyesuaian selesai, proses dilanjutkan dengan mengklik "forward" kembali, lalu ditunggu hingga hasil *scoring* muncul. Hasil akhir tersebut kemudian disimpan untuk analisis lebih lanjut (Fadillah *et al.*, 2023).

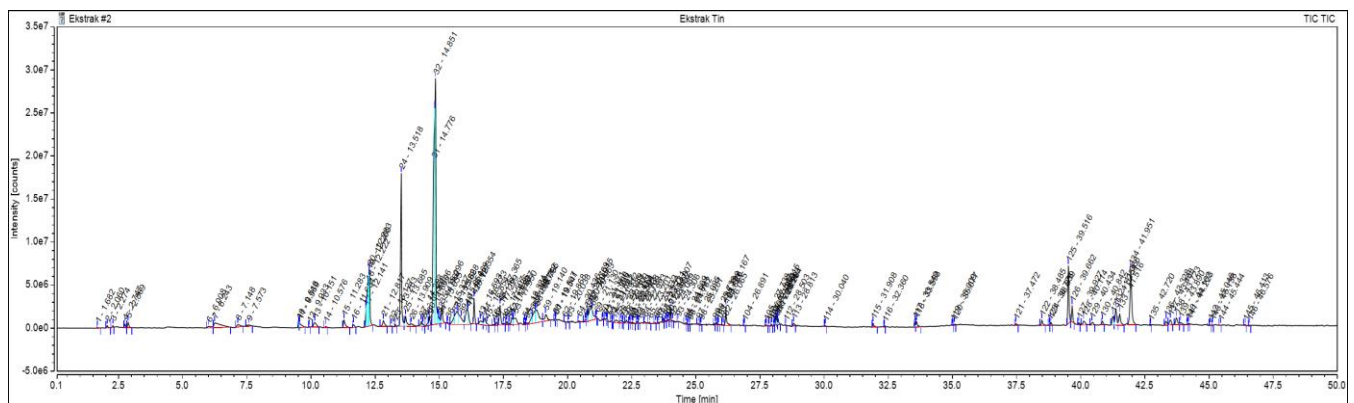
Analisis Data

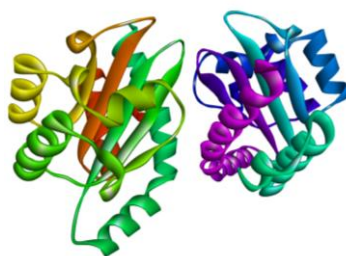
Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif dan disajikan dalam bentuk dokumentasi gambar serta tabel yang memuat hasil pengamatan uji potensi ekstrak buah tin sebagai antibakteri dan senyawa metabolit sekunder yang terkandung dalam ekstrak buah tin. Identifikasi senyawa metabolit sekunder pada buah tin dilakukan menggunakan GC-MS. Kemudian dianalisis potensi senyawa metabolit sekunder yang berpotensi sebagai antibakteri menggunakan *molecular docking*. Proses analisis hasil *docking* dilakukan dengan memanfaatkan perangkat lunak PyRx. Setelah mendapatkan hasil *scoring*, langkah selanjutnya adalah visualisasi interaksi ikatan. Data hasil analisis dari PyRx disimpan dalam format *.pdb, kemudian diimpor ke *BioVia Discovery Studio* agar interaksi yang terjadi dapat diamati secara lebih mendetail. Hasil *molecular docking* dianalisis berdasarkan nilai energi ikatan bebas Gibbs (ΔG), interaksi asam amino, visualisasi hasil *docking*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

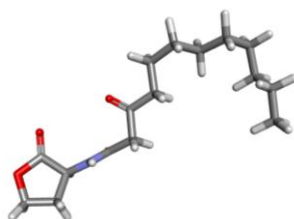
Ekstraksi Etanol Buah Tin (*Ficus carica*)

Metode ekstraksi yang diterapkan dalam penelitian ini adalah maserasi dengan menggunakan pelarut etanol 96%. Etanol dipilih karena memiliki kemampuan yang baik dalam menembus membran sel sehingga efektif mengekstraksi senyawa bioaktif, seperti tanin, fenol, dan flavonoid, dari bahan tumbuhan. Perhitungan rendemen dilakukan untuk mengetahui jumlah senyawa aktif yang terekstraksi dalam sampel, di mana semakin besar nilai rendemen maka semakin tinggi pula kandungan senyawa aktif yang diperoleh. Rendemen yang dihasilkan sebesar 33,33%, yang menunjukkan bahwa ekstrak yang diperoleh tergolong baik, mengingat rendemen dikatakan baik apabila nilainya melebihi 10% (Subaryanti *et al.*, 2022).

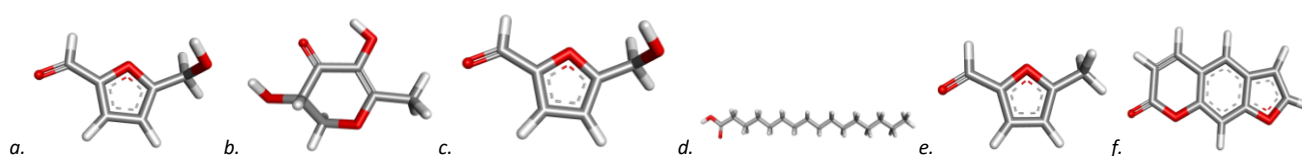




Gambar 2. Protein LasR (PDB entry: 3IX3) pada Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* Setelah Preparasi



Gambar 3. N-3-Oxo-Dodecanoyl-L-Homoserine Lactone (*native ligand* pada protein 31X3)



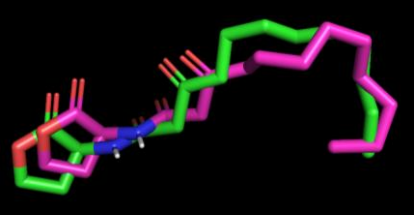
Gambar 4. Ligan alami dari senyawa buah tin a. 5-Hydroxymethylfurfural b. 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl- c. 2,5-Furandicarboxaldehyde d. n-Hexadecanoic acid e. 2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl- f. Ficusin

Tahapan awal penelitian diawali dengan preparasi protein, yaitu dengan menghilangkan molekul air (H_2O) yang terdapat pada struktur protein. Penghilangan molekul air ini bertujuan agar yang tersisa hanya residu asam amino pada protein target, sehingga pada proses docking interaksi yang terjadi murni antara senyawa uji dan asam amino protein. Keberadaan molekul air dapat menghambat terbentuknya interaksi optimal, sehingga perlu dihilangkan untuk memaksimalkan afinitas ikatan antara ligan dan protein target. Interaksi antara ligan dan reseptor umumnya didominasi oleh pembentukan ikatan hidrogen, oleh karena itu dilakukan penambahan atom hidrogen pada struktur protein untuk mendukung terbentuknya interaksi tersebut secara optimal. Selain itu, proses minimisasi energi bertujuan untuk menstabilkan konformasi protein sehingga struktur yang digunakan dalam proses docking berada pada kondisi energi yang paling stabil (Rachmania, 2019).

Validasi Protein

Proses validasi dilakukan dengan melakukan penambatan ulang ligan asli terhadap reseptornya. Protein LasR pada bakteri *Pseudomonas aeruginosa* diredocking dengan N-3-Oxo-Dodecanoyl-L-Homoserine Lactone. Hasil *redocking* ini dijadikan sebagai kontrol positif. RMSD (*Root Mean Square Deviation*) digunakan sebagai parameter utama dalam menilai validitas metode yang diterapkan. Suatu metode dinyatakan valid apabila nilai RMSD yang diperoleh tidak melebihi 2,516 Å (Tabel 1). Nilai RMSD yang semakin kecil menunjukkan bahwa konformasi ligan hasil pemodelan semakin mendekati konformasi ligan asli yang berikatan dengan reseptor. Dengan demikian, pada proses *molecular docking*, ligan dapat berinteraksi secara lebih akurat dengan sisi aktif reseptor (Rollando, 2018).

Tabel 1. Hasil Validasi Protein Target

Ligan	Binding affinity	RMSD PyMol	Gambar
N-3-Oxo-Dodecanoyl-L-Homoserine Lactone (Native ligand pada protein 3IX3)	-8.4	RMSD = 0.701	

Proses validasi dilakukan dengan membandingkan posisi ligan alami (*native ligand*) hasil struktur kristal dengan hasil docking ligan yang sama (*ligand copy*) ke dalam protein LasR. Adapun dimensi gridbox yang digunakan yaitu center_x=10,9257, center_y=3,2965, center_z=21,6884, size_x=9,5916, size_y=13;9544, size_z=6,4436. Validasi metode penambatan molekuler dilakukan menggunakan reseptor LasR beserta ligan alaminya, yang menghasilkan nilai RMSD rata-rata sebesar 0,701 Å dengan energi afinitas sebesar −8,4 kkal/mol. Hasil tersebut menunjukkan bahwa metode yang digunakan memenuhi kriteria validitas, karena nilai RMSD yang diperoleh berada di bawah ambang batas toleransi 2,0 Å. Nilai RMSD yang rendah menandakan kesesuaian posisi atom ligan hasil docking yang semakin mendekati konformasi ligan aslinya. Oleh karena itu, protokol docking yang diterapkan dinyatakan akurat dan layak digunakan dalam proses penapisan senyawa secara virtual (virtual screening) (Aziz *et al.*, 2022).

Interaksi Ligan dengan Protein Target LasR

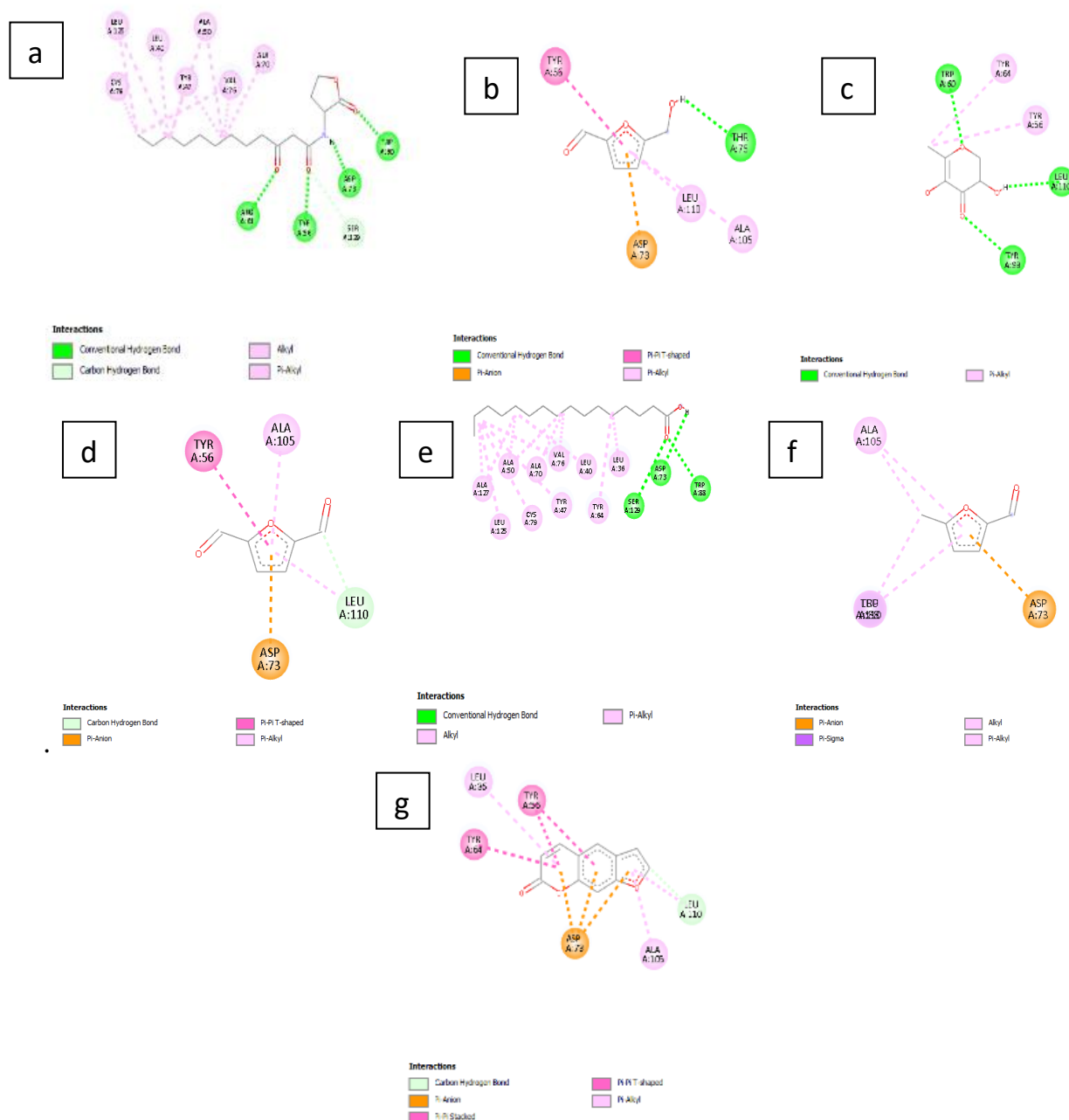
Molecular docking dilakukan untuk memprediksi afinitas pengikatan antara senyawa hasil identifikasi GC-MS buah tin dengan protein LasR dari *Pseudomonas aeruginosa*. Parameter yang dianalisis meliputi energi ikatan, jumlah ikatan hidrogen, residu asam amino yang berinteraksi, serta jarak antaratom. Protein LasR merupakan salah satu regulator utama pada sistem *quorum sensing* *Pseudomonas aeruginosa*, yang mengatur ekspresi faktor virulensi dan pembentukan biofilm. Penghambatan terhadap LasR dapat mengganggu komunikasi antar sel bakteri, sehingga menurunkan kemampuan patogenitasnya.

Berdasarkan hasil penambatan yang ditampilkan pada Tabel 2, diketahui bahwa senyawa ficusin memiliki nilai energi ikatan paling rendah, yaitu −9,1 kkal/mol, dengan melibatkan residu LEU A110, ASP A73, TYR A64, dan ALA A36. Nilai ini lebih rendah dibandingkan ligan alami N-3-Oxo-Dodecanoyl-L-Homoserine Lactone (−8,5 kkal/mol), menunjukkan potensi afinitas pengikatan yang lebih kuat. Senyawa n-Hexadecanoic acid dan 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl- juga menunjukkan energi ikatan relatif rendah (−7,3 dan −6,1 kkal/mol), menandakan adanya interaksi stabil dengan protein LasR. Secara umum, sebagian besar senyawa hasil GC-MS mampu berinteraksi dengan residu aktif pada LasR, terutama TYR A64, ASP A73, dan LEU A110, yang berperan penting dalam pengikatan ligan. Visualisasi residu asam amino pada gambar 5 merupakan hasil visualisasi interaksi protein LasR (3IX3) dengan ligan hasil identifikasi GC-MS buah tin. Visualisasi dilakukan untuk melihat posisi pengikatan ligan serta residu asam amino yang berinteraksi di dalam situs aktif protein. Ligan pembanding N-3-Oxo-Dodecanoyl-L-Homoserine Lactone (Gambar 5a) berinteraksi dengan beberapa residu aktif seperti TRP A60, ALA A70, dan TYR A47, melalui lima ikatan hidrogen. Senyawa 5-Hydroxymethylfurfural (Gambar 5b) dan 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl- (Gambar 5c) juga menunjukkan adanya ikatan hidrogen dengan residu TYR A64 dan ASP A73. Senyawa n-Hexadecanoic acid (Gambar 5e) berinteraksi dengan residu ASP A73, LEU A110, dan TYR

A64, sedangkan Ficusin (Gambar 5f) memperlihatkan interaksi paling kuat dengan beberapa residuaktif, antara lain LEU A110, ASP A73, TYR A64, dan ALA A36, sesuai dengan nilai energi ikatan terendah (−9,1 kkal/mol).

Tabel 2. Hasil Interaksi Protein LasR dengan Ligan

Nama Senyawa	Energi Ikatan Reseptor Ligan (kkal/mol)	Jumlah Ikatan Hidrogen	Residu Asam Amino
N-3-Oxo-Dodecanoyl- L-Homoserine Lactone (Native ligand)	-8.5	5	TYR A:56; TRP A:60 ; ARG A:61 ; ASP A:73; SER A:129; ALA A:50 ; ALA A:50 ; ALA A:70 ; VAL A:76 ; LEU A:40 ; LEU A:125; VAL A:76; CYS A:79; LEU A:125; TYR A:47 ; TYR A:47
5-Hydroxymethyl furfural	-5.5	1	TYR A:56 ; ALA A:105; LEU A:110; THR A:75; ASP A:73
4H-Pyran-4-one, 2,3- dihydro-3,5- dihydroxy-6-methyl-	-6.1	3	TRP A:60 ; TYR A:93; LEU A:110; TYR A:56 ; TYR A:64
2,5-Furandicarbox aldehyde	-5.6	1	LEU A:110; ASP A:73 ; TYR A:56 ; ALA A:105; LEU A:110
n-Hexadecanoic acid	-7.3	3	TRP A:88; SER A:129 ; ASP A:73 ; ALA A:50 ; ALA A:50 ; ALA A:70 ; VAL A:76 ; VAL A:76 ; CYS A:79 ; ALA A:127 ; ALA A:127 ; LEU A:40 LEU A:125 ; LEU A:36; TYR A:47 ; TYR A:64
2- Furancarboxaldehyde, 5-methyl-	-5.5	-	ASP A:73 ; TRP A:88; ALA A:105 ; LEU A:110; TRP A:88 ; ALA A:105; LEU A:110
Ficusin	-9.1	1	LEU A:110; ASP A:73 ; ASP A:73 ; ASP A:73 ; TYR A:64; TYR A:56 ; TYR A:56 ; ALA A:105;LEU A:110; LEU A:36



Gambar 5. Visualisasi Interaksi Protein LasR (3IX3) dengan Ligan a) N-3-Oxo-Dodecanoyl-L-Homoserine Lactone . b.5-Hydroxymethylfurfural c. 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl- d. 2,5-Furandicarboxaldehyde e. n-Hexadecanoic acid f. 2-Furancarboxaldehyde, 5-methyl- g. Ficusin

Protein LasR (3IX3) merupakan *transcriptional regulator* yang telah dikristalisasi bersama ligan alaminya (*native ligand*), yaitu N-3-oxo-dodecanoyl-L-homoserine lactone (C16H27NO4). Struktur kristal tersebut digunakan untuk melihat dan memetakan bagaimana ligan berinteraksi pada sisi aktif protein LasR (3IX3). LasR memiliki peran penting dalam sistem *quorum sensing* pada bakteri *Pseudomonas aeruginosa*. *Native ligand* (3OC12-HSL) yang berikatan dengan LasR akan mengaktifkan gen-gen yang berperan dalam pembentukan biofilm dan faktor virulensi (Nugraheni *et al.*, 2023).

Dibutuhkan senyawa penghambat (inhibitor) sehingga dapat mencegah aktivasi LasR yang pada akhirnya mengganggu proses komunikasi antar sel bakteri (*quorum sensing*). Hasil penambahan menunjukkan bahwa senyawa aktif buah tin yang diduga memiliki potensi menghambat bakteri *Pseudomonas aureginosa* (LasR) adalah ficusin dengan nilai energi ikatan reseptor-ligan terendah,

yakni 9,1 kkal/mol. Lebih lanjut nilai tersebut juga lebih kecil dibanding *native ligand* yang bernilai -8,5 kkal/mol. Menurut Mulatsari *et al.* (2020) Apabila nilai *binding affinity* senyawa uji lebih rendah dibandingkan senyawa pembanding maupun ligan native, hal ini menunjukkan kemungkinan senyawa uji memiliki selektivitas yang lebih tinggi terhadap reseptor yang diuji. Semakin rendah nilai *binding affinity*, semakin kuat interaksi ligan dengan reseptor, karena terbentuk kompleks yang stabil melalui ikatan non-kovalen. Dengan kata lain, senyawa uji cenderung lebih mudah berikatan pada daerah situs aktif dibandingkan senyawa pembanding dan ligan native (Prasetiawati *et al.*, 2021). Berdasarkan hasil tersebut, senyawa Ficusin menunjukkan potensi tertinggi sebagai inhibitor reseptor LasR (3IX3), ditandai dengan nilai *binding affinity* yang paling rendah di antara semua senyawa yang diuji.

Ligan uji Ficusin menunjukkan interaksi melalui ikatan hidrogen yang kurang dominan dibandingkan dengan *native ligand* serta ligan uji lainnya. Ficusin hanya membentuk satu ikatan hidrogen. Namun diketahui senyawa Ficusin membentuk sisi aktif asam amino residual yang sama serupa dengan *native ligand* LasR. Ficusin berinteraksi dengan residu asam amino diantaranya LEU A:110, ASP A:73, ASP A:73, TYR A:64, TYR A:56, ALA A:105, LEU A:110 dan LEU A:36. Sementara itu, residu asam amino yang membentuk sisi aktif dalam pengikatan 3O-C12-HSL pada protein LasR meliputi Leu36, Gly38, Tyr47, Ala50, Ile52, Arg61, Tyr64, Ala70, Thr75, Val76, Cys79, Trp88, Tyr93, Phe101, Ala105, Leu110, Thr115, Leu125, Gly126, dan Ala127. Residu-residu ini berperan penting dalam interaksi ligan dengan protein, menentukan afinitas serta spesifisitas pengikatan pada situs aktif (Kumar *et al.*, 2022). Berdasarkan data asam amino residual ligan uji ficusin terhadap *native ligand* 3O-C12-HSL terlihat memiliki kesamaan sisi aktif yakni secara bersama pada LEU 110, TYR 64, ALA 105 dan LEU 36. Teori menyebutkan bahwa jika senyawa uji berikatan pada residu asam amino yang sama dengan ligan native, maka senyawa tersebut berpotensi menunjukkan aktivitas biologis yang serupa dengan ligan native. (Prasetiawati *et al.*, 2021).

Hasil *molecular docking* yang menunjukkan nilai afinitas ikatan -9,1 kkal/mol untuk ficusin terhadap protein LasR *Pseudomonas aeruginosa* mengindikasikan bahwa ficusin dapat berinteraksi kuat dengan sisi aktif LasR, yang sejalan dengan laporan literatur bahwa senyawa metabolit tanaman memiliki potensi sebagai antagonis regulator *quorum sensing* pada bakteri ini (Pretty *et al.*, 2023; Paczkowski *et al.*, 2017)

. LasR merupakan regulator utama sistem *quorum sensing* yang mengatur ekspresi gen virulensi dan pembentukan biofilm, sehingga modulasi terhadap aktivitas LasR dapat menyebabkan penekanan terhadap fenotipe virulensi tanpa harus bersifat bakterisidal, sebuah strategi yang dikenal sebagai pendekatan anti-virulensi (Paczkowski *et al.*, 2017; Vetrivel *et al.*, 2023). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa flavonoid dan derivatnya mampu menghambat aktivitas LasR melalui interaksi langsung dengan regulator *quorum sensing* dan mengurangi produksi faktor virulensi serta biofilm *in vitro*, tanpa mempengaruhi pertumbuhan bakteri secara langsung. Selain itu, studi *in silico* juga telah berhasil mengidentifikasi kandidat inhibitor LasR dengan energi pengikatan yang serupa atau lebih kuat dan interaksi stabil pada residu aktif LasR, yang kemudian dikonfirmasi melalui simulasi dinamika molekular dan uji biologi lanjutan sebagai anti-biofilm dan anti-virulensi (Paczkowski *et al.*, 2017). Oleh karena itu, ficusin sebagai senyawa yang memiliki energi ikatan rendah dan pola interaksi yang menjanjikan terhadap LasR layak dipertimbangkan sebagai kandidat agen antibakteri berbasis penghambatan *quorum sensing*, yang perlu divalidasi lebih lanjut melalui uji biologis eksperimental termasuk penghambatan biofilm dan ekspresi gen virulensi.

KESIMPULAN

Buah tin (*Ficus carica*) mengandung senyawa metabolit sekunder berpotensi antibakteri, dan hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa ficusin memiliki afinitas ikatan terkuat terhadap protein LasR *Pseudomonas aeruginosa* dengan nilai -9,1 kkal/mol, sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat agen antibakteri.

DAFTAR PUSTAKA

- Aziz, A., Andrianto, D., & Safithri, M. (2022). *Molecular docking* of Bioactive Compounds from Wungu Leaves (*Graptophyllum pictum* (L) Griff) as Tyrosinase Inhibitors. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 9(2), 96-107. <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/>
- Fadillah, Y. S., Kurniawan, M. F., & Rohmayanti, T. (2023). Analisis *Molecular docking* Senyawa Ekstrak Seledri (*Apium Graveolens*) Untuk Penghambatan Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Jurnal Agroindustri Halal*, 9(1), 74-81. <https://ojs.unida.ac.id/Agrohalal/article/download/6753/3768>
- Ge, Y., Li, K., Xie, C., Xu, Y., Shi, C., Hang, F., & Doherty, W. O. S. (2021). Formation of Volatile and Aroma Compounds during the Dehydration of Membrane-Clarified Sugarcane Juice to Non-Centrifugal Sugar. *Foods*, 10(7), 1561. <https://doi.org/10.3390/foods10071561>
- Gultom, E. S., Hasruddin, H., Wasni, N. Z., Situmorang, N., & Hafzari, R. (2024). Metagenomic Analysis of Fig (*Ficus carica* L.) Endophytic Bacteria as a Source of Flavonoids. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 8(10). DOI:[10.26538/tjnpr/v8i10.37](https://doi.org/10.26538/tjnpr/v8i10.37)
- Khasanah, R. N., Puspitasari, I., Nuryastuti, T., & Yuniarti M, N. (2020). Prevalensi Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumonia* dan Evaluasi Kesesuaian Antibiotik Empiris Berdasarkan Nilai Prediksi Farmakokinetik Terhadap Outcome Klinis di RSUP Dr. Soeradji Tirtonegoro Klaten. *Majalah Farmaseutik*, 16(1), 27–33. DOI: <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v16i1.47914>
- Kumar, L., Patel, S. K. S., Kharga, K., Kumar, R., Kumar, P., Pandohee, J., Kulshresha, S., Harjai, K., & Chhibber, S. (2022). Molecular mechanisms and applications of N-acyl homoserine lactone-mediated *quorum sensing* in bacteria. *Molecules*, 27(21), 7584. DOI: [10.3390/molecules27217584](https://doi.org/10.3390/molecules27217584)
- Maryam, S. (2022). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Tin (*Ficus carica* L.) Purple Jordan Lebih Kuat Dari Green Jordan. *Wahana Matematika Dan Sains*, 16(2), 1858–0629. DOI: <https://doi.org/10.23887/wms.v16i2.52181>
- Mulatsari, E., Martati, T., Mumpuni, E., dan Dewi, N. L. 2020. In Silico Analysis of Antiviral Activity of Analog Curcumin Compounds. *Jurnal Jamu Indonesia*, 5(3), 114-121. DOI: <https://doi.org/10.29244/jji.v5i3.173>
- Mulqie, L., Hajar, S., Choesrina, R., Mardliyani, D., Nurzahra, A., & Latifa, N. N. (2023). Potensi Antibakteri Fraksi Ekstrak Buah Tin Domestik (*Ficus carica* L.) terhadap *Pseudomonas aeruginosa* dan *Staphylococcus aureuginosa*. *Jurnal Ilmiah Framasi Farmasyifa*, 6(2), 130–136. DOI:[10.29313/jiff.v6i2.10853](https://doi.org/10.29313/jiff.v6i2.10853)
- Nascimento, M. B., Silva, A. S., Pereira, L. M., & Oliveira, F. A. (2024). Analytical performance of gas chromatography combined with mass spectrometry for the detection of volatile and semi-volatile organic compounds in plant extracts. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2024, 1–12. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11243235/>
- National Institute of Standards and Technology (NIST). (2008). NIST Mass Spectral Search Program User's Guide. Gaithersburg, MD.
- Nugraha, W. F., & Mulyani, T. (2020). Review Artikel : Etnofarmakologi Tanaman Tin (*Ficus carica* L.) (Kajian Tafsir Ilmu Tentang Buah Tin Dalam AL-QUR'AN). *Jurnal Farmagazine*, 7(1), 58–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v7i1.156>
- Nugraheni, E. R., Aulianisa, A., & Pangastuti, A. Systematic Review: Skrining Aktivitas Anti *Quorum sensing* Tumbuhan Terhadap *Pseudomonas aeruginosa*. *JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 8(1), 115-128. DOI:[10.20961/jpscr.v8i1.64578](https://doi.org/10.20961/jpscr.v8i1.64578)
- Paczkowski, Jon E., Sampriati Mukherjee, Amelia R. McCready, Jian-Ping Cong, Christopher J. Aquino, Hahn Kim, Brad R. Henke, Chari D. Smith, Bonnie L. Bassler. (2017). Flavonoids Suppress

- Pseudomonas aeruginosa* Virulence through Allosteric Inhibition of Quorum-sensing Receptors. *Journal of Biological Chemistry*, 292 (10): 4064-4076. <https://doi.org/10.1074/jbc.M116.770552>
- Prasetyawati, R. Suherman, M., Permana, B., & Rahmawati, R. 2021. *Molecular docking* Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), 8-20. <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/>
- Rollando, R. (2018). Pendekatan Struktur Aktivitas dan Penambatan Molekul Senyawa 2-iminoethyl 2-(2-(1-hydroxypentan-2-yl) phenyl) acetate Hasil Isolasi Fungi Endofit Genus *Fusarium* sp pada Enzim β -ketoasil-ACP KasA Sintase. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 3(2), 45-51. <http://pji.ub.ac.id>
- Subaryanti, Sabat, D. M. D., & Trijuliamos, M. R. (2022). Potensi Antimikroba Ekstrak Etanol Daun Gatal (*Urticastrum decumanum* (Roxb.) Kuntze) Terhadap Pertumbuhan *Staphylococcus aureus* dan *Candida albicans* Antimicrobial. *Sainstech Farma*, 15(2), 93–102. DOI: <https://doi.org/10.37277/sfj.v15i2.1272>
- Tuon, F. F., Dantas, L. R., Suss, P. H., Stadler, V., & Ribeiro, T. (2022). Pathogenesis of the *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm: A Review. *Reviewde*, 3(1), 8 -12. doi: [10.3390/pathogens11030300](https://doi.org/10.3390/pathogens11030300)
- Vetrivel A, Vetrivel P, Dhandapani K, Natchimuthu S, Ramasamy M, Madheswaran S, Murugesan R. (2023). Inhibition of biofilm formation, quorum sensing and virulence factor production in *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 by selected LasR inhibitors. *Int Microbiol*, 26(4):851-868. DOI: [10.1007/s10123-023-00338-0](https://doi.org/10.1007/s10123-023-00338-0).
- WHO. (2024). WHO bacterial priority pathogens list, 2024. In *Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>
- Widodo., Utomo D., Ramadhani, A., Hasana, A., Fitriah, A. (2018). *Cara Mudah Melakukan Docking dengan PyRx*. Malang: Global Science.
- Zhang, Y., Li, Y., Zeng, J., Chang, Y., Han, S., Zhao, J., Fan, Y., Xiong, Z., Zou, X., Wang, C., Li, B., Li, H., Han, J., Liu, X., Xia, Y., Lu, B., & Cao, B. (2020). Risk Factors for Mortality of Inpatients with *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia in China: Impact of Resistance Profile in the Mortality. *Infection and Drug Resistance*, 13, 4115. DOI: [10.2147/IDR.S268744](https://doi.org/10.2147/IDR.S268744)