



PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA AKTIF SIRIH (*Piper betle* L) TERHADAP RESEPTOR *HSV-1* SEBAGAI KANDIDAT ANTI HERPES

¹ Yunita Al Azzahra*, ² Taufik Septiyan Hidayat, ² Syumillah Saepudin

¹Akademi Farmasi Bumi Siliwangi, Jl. Rancabolang No.104, Bandung, 40826, Indonesia

²Universitas Al Ghifari, Jl. Cisaranten Kulon No.140, Bandung, 40293, Indonesia

*Email Korespondensi: al.azzahra7@gmail.com

INFORMASI ARTIKEL

Riwayat Naskah:

Diajukan: 21 Januari 2024

Direvisi: 27 Februari 2024

Diterima: 28 Februari 2024

Diterbitkan: 29 Februari 2024

E-ISSN: 3025-4175

P-ISSN: 3025-5295

Rekomendasi Sitasi:

Azzahra, Y.A dan Hidayat, T.S. Penambatan Molekul Senyawa Aktif Sirih (*Piper betle* L) Terhadap Reseptor Hsv-1 Sebagai Kandidat Anti Herpes. Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacy. 2024; 2(1): 21-27.

ABSTRAK

Tanaman sirih secara tradisional telah digunakan untuk pengobatan beberapa penyakit seperti bau mulut, penyembuhan luka, anti radang, batuk pilek, gangguan pencernaan. Sebagian besar manfaat sirih untuk kesehatan berasal dari senyawa bioaktif fenolik yang terdapat pada tanaman sirih, senyawa polifenol juga diketahui memiliki berpotensi sebagai antivirus. *Herpes Simplex Virus* (HSV) adalah patogen yang sangat menular yang menyebabkan infeksi berulang. Infeksi herpes disebabkan oleh masuknya virus ke dalam sel hingga mencapai lapisan membran atau gabungan sel. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sifat ADMET dan memprediksi ikatan senyawa bioaktif yang terkandung dalam sirih terhadap reseptor HSV-1 dengan kode protein 2KI5 sebagai kandidat obat antiherpes. Metode yang digunakan pada penelitian ini secara *in silico* yaitu penambatan molekul menggunakan aplikasi AutodockTools dengan visualiasi menggunakan aplikasi Discovery Studio. Dari hasil penelitian ini diketahui bahwa senyawa bioaktif dari tanaman sirih mempunyai aktivitas pengikatan terhadap reseptor HSV-1, senyawa 4-Allylphenol dengan nilai ΔG -7.79 Kkal/Mol dan K_i 1.96 μM dan 4 kemiripan asam amino dengan senyawa pembanding diprediksi dapat dijadikan sebagai kandidat obat antiherpes karena memiliki sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, eksresi dan toksisitas yang baik.

Kata Kunci: Penambatan Molekul; Sirih; HSV-1; Herpes; AutodockTools.

ABSTRACT

Betel plant has traditionally been used for the treatment of several diseases such as bad breath, wound healing, anti-inflammatory, cold cough, indigestion. Most of the health benefits of betel come from phenolic bioactive compounds found in betel plants, polyphenolic compounds are also known to have antiviral potential. Herpes Simplex Virus (HSV) is a highly contagious pathogen that causes recurrent infections. Herpes infection is caused by the entry of the virus into the cell until it reaches the membrane layer or combined cells. This study aims to determine the nature of ADMET and predict the binding of bioactive compounds contained in betel nut to HSV-1 receptors with the protein code 2KI5 as an antiherpes drug candidate. The method used in this study *in silico* is molecular tethering using the AutodockTools application with visualization using the Discovery Studio application. From the results of this study it is known that bioactive compounds from betel plants have binding activity to HSV-1 receptors, 4-Allylphenol compounds with ΔG values of -7.79 Kcal / Mol and K_i 1.96 μM and 4 amino acid similarities with comparison compounds are predicted to be used as antiherpes drug candidates because they have good absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity properties.

Keywords: Molecular Docking, Betel, HSV-1, Herpes; AutodockTools



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International.
<http://doi.org/xxxxxxx>

1. Pendahuluan

Tanaman sirih (*Piper betle* L.) memiliki daun berbentuk hati berwarna hijau tua yang tumbuh merambat dan merupakan tanaman hortikultura. Tanaman ini telah digunakan sebagai obat tradisional di negara-negara Asia sejak lama (1). Khasiat tanaman sirih khususnya bagian daun secara tradisional digunakan untuk pengobatan beberapa penyakit seperti bau mulut, luka sayat, luka, radang, batuk pilek, gangguan pencernaan. Hingga saat ini, berbagai senyawa bioaktif termasuk polifenol, terpen, dan minyak atsiri telah teridentifikasi dalam ekstrak daun sirih. Sebagian besar manfaat daun sirih bagi kesehatan berasal dari senyawa fenolik yang ditemukan dalam daun sirih (1). *Piper betle* memiliki potensi besar untuk dijadikan sebagai antivirus karena senyawa dalam piper betle menunjukkan penghambatan yang tinggi terhadap infeksi oportunistik *C. albicans*. (2).

Sebanyak 1,6 juta kasus herpes baru dilaporkan setiap tahunnya, sebanyak 22% orang dewasa di AS pernah terjangkit penyakit herpes yang disebabkan oleh HSV-1 dan HSV-2. *Herpes Simplex Virus* (HSV) adalah patogen yang sangat menular yang menyebabkan infeksi berulang. Infeksi herpes disebabkan oleh masuknya virus ke dalam sel hingga memicu lapisan membran atau gabungan sel (3).

Infeksi virus herpes simplex, yang biasa disebut herpes, dapat disebabkan oleh virus herpes simplex tipe 1 (HSV-1) atau virus herpes simplex tipe 2 (HSV-2). Infeksi HSV-2 tersebar luas di seluruh dunia dan hampir seluruhnya ditularkan melalui hubungan seksual sehingga menyebabkan herpes genital. HSV-2 merupakan penyebab utama herpes genital, yang juga dapat disebabkan oleh virus herpes simpleks tipe 1 (4).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sifat Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Eksresi, Toksisitas (ADMET) dan aktivitas ikatan dari beberapa senyawa bioaktif yang terkandung dalam tanaman sirih terhadap reseptor HSV-1 dengan kode protein 2KI5 untuk dijadikan sebagai kandidat obat anti herpes.

2. Metode Penelitian

2.1 Alat

Perangkat keras : Laptop LENOVO dengan spesifikasi prosesor Intel® Core i3 generasi ke-10 2.3GHz, Random Access Memory (RAM) 4GB, SSD 256GB, Grafis Radeon, sistem operasi Microsoft Windows 10

Perangkat Lunak : AutodockTools 4.0.1, Discovery Studio Visualizer 3.5, Chem3D Pro 12.0

Web Server : Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>), PubChem

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), dan PKCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>).

2.2 Bahan

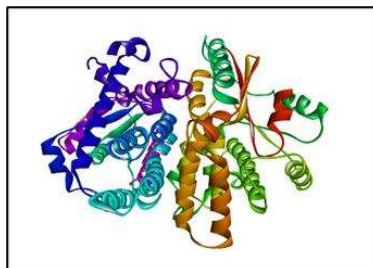
Reseptor : Kompleks protein 3D HSV-1 (kode pdb adalah 2KI5)

Ligan : Senyawa bioaktif dari tanaman sirih yaitu 2,5-Dimethoxybenzoic_acid, 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol, 4-Allylphenol, Acetylugenol, alpha-Pinene, Camphene, Dimethyl_sulfoxide, Ethyl_oleate, Guineensine, Palustrol, Phenol,_2-methoxy(2-propenyl), Phytol (1).

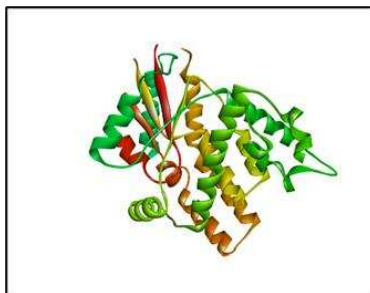
2.3 Prosedur

a. Preparasi Reseptor

Struktur 3D reseptor HSV-1 diunduh dari Protein Data Bank dengan kode PDB 2KI5 dan dioptimalkan oleh Discovery Studio untuk menghilangkan molekul air, dipisahkan dari ligan asli dan memilih rantai A protein 2KI5.



Gambar 1. Struktur 3D protein 2KI5



Gambar 2. Struktur 3D protein 2KI5 rantai A

b. Preparasi Ligan

Struktur 3D ligan diunduh dari pubchem dan kemudian dipreparasi menggunakan Chemdraw 3D dengan meminimisasi energinya (5)

c. Prediksi ADME dan Toksisitas

Prediksi Distribusi Adsorpsi dan Metabolisme (ADME) dan toksisitas dilakukan menggunakan web server PKCSM dengan mengunggah struktur smiles kemudian program akan menghitung parameter yang diperlukan.

d. Validasi Metode

Validasi metode analisis dilakukan dengan menambatkan kembali native ligan dengan reseptor menggunakan *AutodockTools*. Hasil yang diamati adalah nilai root mean square deviasi (RMSD), nilai RMSD yang baik dan dapat diterima adalah kurang dari 2 Å (6) sehingga hasil validasi tersebut dapat digunakan untuk proses docking menggunakan ligan uji.

e. Penambatan Molekul dan Visualisasi Hasil

Ligan dan protein reseptor yang telah dipreparasi dan disimpan dalam format PDBQT dimasukkan ke dalam satu folder, selanjutnya dilakukan proses penambatan molekul menggunakan aplikasi *AutoDockTools*. Proses penambatan molekul dilakukan sesuai dengan parameter dalam validasi metode penambatan molekul. Hasil dari penambatan molekul dapat dilihat pada output dokumen yang dapat dibuka menggunakan software notepad. Visualisasi dilakukan dengan menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*. Parameter yang diperhatikan adalah nilai energi bebas Gibbs (ΔG /afinitas pengikatan), konstanta inhibisi (K_i) dan ikatan asam amino antara ligan dengan reseptor.

3. Hasil dan Pembahasan

Penyakit herpes disebabkan oleh virus herpes simplex (HSV) yang termasuk ke dalam Alphaherpesvirus. Sejauh ini ada dua jenis HSV yang teridentifikasi, yaitu HSV-1 dan HSV-2. Kedua virus tersebut dapat menginfeksi neuron dan menyebabkan penyakit herpes. Infeksi HSV diawali dengan masuknya virus ke dalam sel manusia yang rentan. Proses masuk ini melibatkan interaksi yang diatur antara glikoprotein dalam selubung virus serta reseptor permukaan inang. Penempelan awal partikel virus pada permukaan sel dapat dimediasi oleh gB atau gC yang dapat mengenali gugus gula seperti heparan sulfate proteoglikan (HSPG) yang kemudian diikuti interaksi spesifik antara gD dan reseptor.(7). Oleh karena itu, glikoprotein HSV adalah target molekuler utama dalam studi penambatan molekul, reseptor dengan kode PDB 2KI5 dipilih dalam penelitian ini. Native ligan (Acyclovir) dari reseptor ini juga digunakan sebagai ligan pembanding.

Prediksi ADME dan toksisitas dilakukan terhadap senyawa bioaktif dari tanaman sirih menggunakan website PKCSM hasil disajikan pada **Tabel 1** dan **Tabel 2**.

Tabel 1. Hasil Prediksi ADME Ligan Uji

Nama Senyawa	Absorpsi		Distribusi	Metabolisme		Eksresi	
	<i>Caco-2 permeability</i>	<i>Human Intestinal Absorption (%)</i>	<i>VDss Human (log L/kg)</i>	<i>CYP2D6 inhibitor</i>	<i>CYP3A4 inhibitor</i>	<i>Total Clearance (log ml/min/kg)</i>	<i>Renal OCT2</i>
2,5-Dimethoxybenzoic_acid	1.188	94.556	-0.178	tidak	tidak	0.859	tidak
3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	1.48	90.523	0.416	tidak	tidak	1.776	tidak
4-Allylphenol	1.497	94.438	0.573	tidak	tidak	0.856	tidak
Acetyeugenol	1.424	96.839	0.077	tidak	tidak	0.904	tidak
alpha-Pinene	1.373	94.979	0.677	tidak	tidak	0.041	tidak
Camphene	1.398	95.897	0.551	tidak	tidak	0.056	tidak
Dimethyl_sulfoxide	1.445	89.565	0.329	tidak	tidak	1.815	tidak
Ethyl_oleate	1.394	91.573	0.459	tidak	tidak	2.26	Tidak
Guineensine	1.085	92.597	0.529	tidak	tidak	1.498	Tidak
Palustrol	1.503	94.438	0.573	tidak	tidak	0.856	tidak
Phenol, 2-methoxy(2-propenyl)	1.593	94.549	0.117	tidak	tidak	0.775	Tidak
Phytol	1.513	92.245	0.492	tidak	tidak	1.776	Tidak

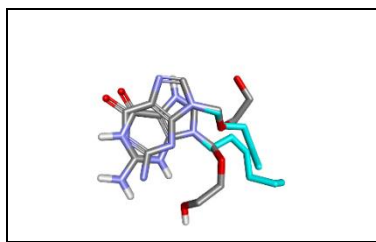
Dari hasil prediksi tersebut dapat diketahui bahwa semua ligan uji memiliki sifat absorpsi yang baik yaitu dengan nilai permeabilitas *Caco-2* > 0,90 (8) dan nilai parameter HIA 70-100% (9). Senyawa 2,5-Dimethoxybenzoic_acid memiliki sifat distribusi plasma yang rendah dengan nilai log *VDss* <-0,15 (8). Semua senyawa uji tidak mengganggu proses metabolisme di hati dilihat dari hasil prediksi yaitu semua senyawa tidak bertindak sebagai inhibitor *CYP2D6* dan *CYP3A4* (8). Semua senyawa dapat diekskresi melalui ginjal dilihat dari hasil prediksi semua senyawa uji bukan substrat *OCT2* (8).

Tabel 2 Hasil Prediksi Toksisitas Ligan Uji

Nama Senyawa	AMES	Minnow (log mM)	Hepatotoxicity
2,5-Dimethoxybenzoic_acid	tidak	2.195	tidak
3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	tidak	-1.356	Tidak
4-Allylphenol	tidak	1.045	Tidak
Acetyeugenol	tidak	1.727	Tidak
alpha-Pinene	tidak	1.145	Tidak
Camphene	tidak	1.026	Tidak
Dimethyl_sulfoxide	tidak	-0.237	Tidak
Ethyl_oleate	tidak	-2.304	Tidak
Guineensine	tidak	-0.378	Tidak
Palustrol	tidak	1.045	Tidak
Phenol, 2-methoxy(2-propenyl)	tidak	1.691	Tidak
Phytol	tidak	-1.648	Tidak

Dari hasil prediksi toksisitas dapat diketahui bahwa semua senyawa tidak berpotensi mutagenik dan hepatotoxicity tetapi senyawa 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol, Ethyl_oleate, Guineensine dan Phytol diprediksi menyebabkan toksisitas akut dengan nilai *Minnow toxicity* <-0,3 (8).

Setelah pengujian ADMET dilakukan proses preparasi ligan dan reseptor, kemudian dilakukan validasi metode analisis dan diperoleh nilai RMSD 1.9, divisualisasikan menggunakan Discovery Studio, hasilnya disajikan dalam **Gambar 3**.



Gambar 3. Ligan Visualisasi dengan RMSD 1.9

Hasil ini menunjukkan bahwa metode ini dapat digunakan untuk melakukan penambatan molekul antara senyawa bioaktif *Piper betle* sebagai ligan dan reseptor 2KI5. Proses penambatan molekul dilakukan pada dua belas ligan uji. Hasil penambatan molekul disajikan dalam **Tabel 3**.

Tabel 3. Hasil Penambatan Molekul Ligan Uji dengan Reseptor HSV-1

Senyawa	ΔG (Kcal/Mol)	Ki (μM)	Ikatan Asam Amino
Acyclovir	-4.69	363.89	TYR132;GLN125;ARG176;PRO173;MET231;ALA168;ALA167;TRP88;ARG163;ILE97;TYR101
2,5-Dimethoxybenzoic_acid	-6.12	32.51	ARG176;MET121;HIS58;MET231;TYR101;ALA168;GLN125
3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol	-7.83	1.83	ARG176;MET231;GLN125;GLY129;HIS58;GLU225;ALA167;GLU83;LYS62
4-Allylphenol	-7.79	1.96	ARG163;TYR132;GLU83;GLU225;ARG176;MET231
Acetyeugenol	-6.77	10.93	ARG176;MET231;TYR101;GLN125;TYR172;ARG163
alpha-Pinene	-5.44	103.07	ARG176;MET231;GLN125
Camphene	-5.44	102.63	ARG176;MET231
Dimethyl_sulfoxide	-6.73	11.62	GLU225;ILE97;TYR101;MET231;ARG176;GLN125;ILE100;GLN83;ARG163;HIS58;ARG222
Ethyl_oleate	-7.34	4.15	ALA167;ALA168;GLN125;MET231;ILE100;ARG222;THR63;ASP162;LYS62;GLU83;ARG163;HIS58;GLU225;ILE97;TYR101;TYR132;ARG176
Guineensine	-9.09	0.217	ARG163;TRP88;HIS58;GLU225;ARG222;ARG176;MET231;GLN125;TYR101;TYR172;ILA97;ALA167;LYS62;TYR132;GLU83;PRO173;ALA168;GLY129
Palustrol	-7.79	1.96	TYR132;ARG163;GLU83;GLU225;MET231;ARG176
Phenol, 2-methoxy(2-propenyl)	-5.58	81.24	HIS58;TYR101;MET231;GLN125
Phytol	-7.76	2.03	TRP88;GLN125;ALA175;ARG176;TYR172;PRO173

Dari hasil penambatan molekuler yang perlu diperhatikan adalah nilai nilai energi bebas Gibbs (ΔG) yang menunjukkan konformasi dan fluktuasi ligan sehingga dapat diketahui posisi ligan yang sesuai pada tempat pengikatan (10), semakin kecil nilai energi bebas Gibbs (negatif) maka semakin baik kestabilan ikatan antara ligan dengan reseptor, dan juga dengan nilai konstanta inhibisi (Ki) semakin kecil nilai Ki berarti semakin baik digunakan menjadi kandidat obat (11). Dari hasil tabel 2 terlihat nilai ΔG asiklovir sebagai reseptor sebesar -4,69 Kkal/Mol dengan nilai Ki sebesar 363,89 μM mikromol dan ligan uji mempunyai nilai ΔG dan Ki yang lebih kecil terutama Gueneensine dengan ΔG -9,09 Kkal/Mol dan Ki 0,217 μM diprediksi bahwa ligan uji memiliki ikatan yang lebih stabil, senyawa Gueneensine memiliki 10 ikatan asam amino yang mirip dengan asiklovir tetapi dari hasil uji toksisitas diketahui bahwa senyawa Gueneensine diprediksi dapat menyebabkan toksisitas akut sehingga kurang baik untuk langsung dijadikan sebagai kandidat obat anti herpes, perlu dilakukan kajian modifikasi struktur untuk mempertahankan stabilitas ikatannya dan mengurangi toksisitasnya. Senyawa 4-Allylphenol dengan nilai ΔG -7.79 Kkal/Mol dan Ki 1.96 μM dan 4 kemiripan asam amino dengan senyawa pembanding dapat dijadikan sebagai kandidat obat anti herpes karena memiliki sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas yang baik.

4. Kesimpulan

Senyawa bioaktif dari (*Piper betle* L) mempunyai aktivitas pengikatan terhadap reseptor HSV-1 dengan kode protein 2KI5, senyawa 4-Allylphenol dengan nilai ΔG -7.79 Kkal/Mol dan K_i 1.96 μM dan 4 kemiripan asam amino dengan senyawa pembanding diprediksi dapat dijadikan sebagai kandidat obat anti herpes karena memiliki sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas yang baik.

Daftar Pustaka

- [1] Madhumita M, Guha P, Nag A. Bio-actives of betel leaf (*Piper betle* L.): A comprehensive review on extraction, isolation, characterization, and biological activity. *Phyther Res.* 2020;34(10):2609–27.
- [2] Mani P, Menakha M, Al-Aboody MS, Alturaiki W, Vijaya Kumar R. Molecular docking of bioactive compounds from *Piper* plants against secreted aspartyl proteinase of *Candida albicans* causing oral candidiasis. *Int J Pharm Clin Res.* 2016;8(10):1380–9.
- [3] Saran N. Molecular docking analysis of a secondary metabolite with the glycoprotein receptors of HSV 1 and HSV 2. *Bioinformation.* 2019;15(12):887–93.
- [4] WHO. Virus herpes simpleks. 2023; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
- [5] Jensen F. *Introduction of Computational Chemistry*, 2nd edition. Denmark: John Wiley and Sons; 2007.
- [6] Castro-Alvarez A, Costa AM VJ. The Performance of Several Docking Programs at Reproducing Protein-Macrolide-Like Crystal Structures. *Molecules.* 2017;(1):136.
- [7] Lu G, Zhang N, Qi J, Li Y, Chen Z, Zheng C, et al. Crystal Structure of Herpes Simplex Virus 2 gD Bound to Nectin-1 Reveals a Conserved Mode of Receptor Recognition. *J Virol.* 2014;88(23):13678–88.
- [8] Pires DEV, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: Predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *J Med Chem.* 2015;58(9):4066–72.
- [9] Hartanti IR, Putri AA, Auliya AS NN, Triadenda AL, Laelasari E, Suhandi C, et al. Molecular Docking Senyawa Xanton, Benzofenon, Dan Triterpenoid Sebagai Antidiabetes Dari Ekstrak Tumbuhan *Garcinia Cowa*. *J Kim.* 2022;16(1):72.
- [10] Rampogu S, Parameswaran S, Lemuel MR, Lee KW. Exploring the Therapeutic Ability of Fenugreek against Type 2 Diabetes and Breast Cancer Employing Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulations. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2018;2018.
- [11] Syahputra G, Ambarsari L, T S. Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12-lipoksigenase. *Biofisika.* 2014;10(1):55–67.