

## Prediksi Ikatan Molekular Kemenyan Jawa dan Adas Bintang terhadap Mutase Korismat *Mycobacterium tuberculosis* (2fp2, 3st6)

Rani Wulandari<sup>1</sup>, Broto Santoso<sup>2</sup>

Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta

<sup>1</sup>Email: raniwulandari009@gmail.com

<sup>2</sup>Email: broto.santoso@ums.ac.id

### Abstrak

**Keywords:**  
PyRx-vina;  
kemenyan jawa;  
adas bintang;  
mutase korismat;  
*Mycobacterium tuberculosis*.

*Tuberkulosis merupakan masalah utama kesehatan di seluruh dunia. Munculnya TB yang resisten terhadap multidrug 55 (TB-MDR) dan obat (XDR-TB) mendorong pengembangan obat baru. Hal ini merupakan salah satu cara penting untuk mengendalikan tuberkulosis. Penelitian ini mengkaji interaksi senyawa dalam kemenyan jawa dan adas bintang dengan protein Mutase Korismat (MTB-CM) melalui docking molekular. Data tersebut diolah dengan metode molecular docking dengan menggunakan program Pyrx-Autodock-Vina didukung dengan PyMOL dan PLIP (Protein Ligand Interaction Profiler) untuk membuat profil visual interaksi ligan-protein.. hasil docking menunjukkan kemenyan jawa mempunyai binding affinity dengan target protein 2fp2 dan 3st6 -7.5 dan -9.1 sedangkan kemenyan jawa -7.3 dan -8.8.*

### 1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan masalah utama kesehatan di seluruh dunia, tuberkulosis dapat menyebabkan 1,5 juta kematian dan 10,4 54 juta kasus baru di tahun 2015 (WHO, 2016). Munculnya TB yang resisten terhadap multidrug (TB-MDR) 55 dan obat (XDR-TB). Mendorong pembuatan pengembangan obat baru yang penting untuk mengendalikan tuberkulosis (Lechartier *et.al.*, 2014).

Molekul docking adalah perancah yang menarik untuk memahami interaksi biomolekular suatu obat digunakan sebagai desain dan penemuan obat rasional, seperti dalam studi mekanistik dengan menempatkan sebuah molekul (ligan) ke dalam tempat pengikatan yang lebih disukai dari daerah target DNA spesifik / protein (reseptor) terutama dalam mode non-kovalen untuk membentuk kompleks yang stabil yang berpotensi memiliki kemanjuran dan spesifisitas yang lebih [Rohs R *et.al* 2005]. Informasi yang diperoleh dari teknik docking bisa digunakan untuk saran atau patokan dari energi pengikat, energi bebas dan stabilitas kompleks. Saat ini, teknik docking digunakan untuk memprediksi parameter pengikatan ligan tentatif kompleks sebelumnya (Guedes *et.al.*, 2014).

Lebih dari 90% total energi metabolik dihabiskan oleh bakteri pada biosintesis protein. Metabolisme dari Karbohidrat menjadi biosintesis asam amino aromatik tersebut dihubungkan oleh jalur shikimate. Jalur ini merupakan target yang menjanjikan untuk pencarian inhibitor dengan potensi aktivitas antimikobakteri. Sebuah percabangan dari jalur shikimate ini terjadi setelah pembentukan chorismate Chorismate mutase atau CM (EC 5.4.99.5) mengkatalisis konversi chorismate 1 menjadi prephenate yang dilanjutkan melalui transisi endo oxabicyclic. Ini merupakan langkah komitmen pertama menuju sintesis fenilalanin dan tirosin (Misra and Pal, 2017).

Produk alami merupakan sumber yang berharga untuk penemuan obat. Potensi produk alam dalam penemuan obat dapat dikaitkan dengan keunikan strukturalnya dan kompleksitas tinggi. Selain menjadi petunjuk obat yang menarik, kompleksitas produk alami dan kandungan stereogenik atom yang tinggi meningkatkan selektifitas pengikatan protein, memungkinkan produk alami dapat digunakan dalam desain ligand, terutama fragmen-berdasarkan desain obat (Mohamed *et.al.*, 2015).

## 2. METODE

Bahan Protein target pemodelan Struktur 3D protein target Mycobacterium Tuberculosis (Chorismate Mutase (MTB CM)) didapatkan dari bank data protein dengan situs <http://www.rcsb.org/pdb/>. Preparasi makromolekul protein 2fp2 Dan 3st6 yang diunduh dari protein data bank dipisahkan dari residu yang menempel pada rantai protein menggunakan fasilitas dari program Chimera. Ligan yang terdapat pada protein 2fp2 Dan 3st6 dipisahkan dari kedua rantai protein sehingga dihasilkan makromolekul tanpa dan ligan itu sendiri. Urutan cara kerja dalam docking molekul Validasi Docking Protein 2fp2 Dan 3st6 dan ligannya sudah dipreparasi dimasukkan kedalam program PyRx-Autodock-Vina. Gridbox ditempatkan pada lokasi reseptor protein dengan koordinat X, Y, Z.

Senyawa yang terdapat dalam kemenyan jawa dan adas bintang dipreparasi menggunakan situs <http://pubChem.ncbi.nlm.nih.gov> dengan format sdf. Selanjutnya untuk mengubah format menjadi pdb digunakan aplikasi Openbabel. Kemudian ukuran grid box diatur dengan PyRx virtual screening tools dan disimpan dengan format pdbqt.

Docking protein dan ligan turunan kemenyan jawa dan adas bintang yang telah dioptimasi dilakukan dengan program PyRx metode vina wizard. Hasil yang didapat selama dockig disimpan dengan format .csv hasil berupa nilai binding affinity. Selanjutnya hasil diolah menggunakan PLIP (*Protein-Ligan Interaction Profiler*) untuk melihat interaksi yang terjadi antara ligan-protein dan divisualisasi menggunakan program PyMOL.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

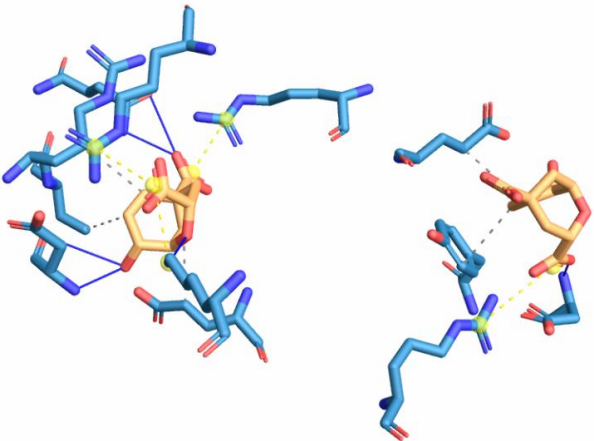
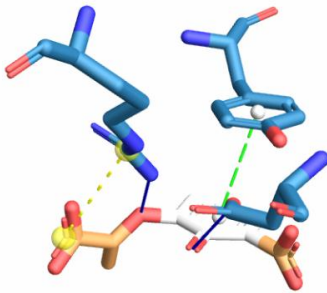
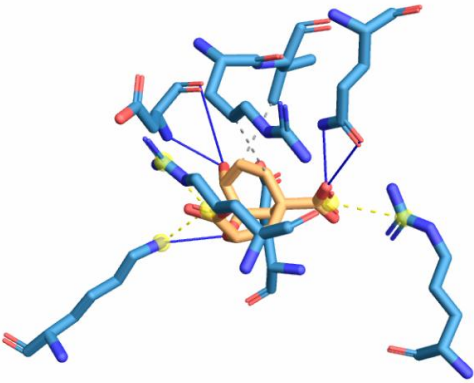
Docking dilakukan terhadap senyawa kemenyan jawa dan adas bintang dengan menggunakan ligan 2fp2 dan 3st6. Metode yang digunakan adalah komputasi dengan bantuan software antara lain: Cymera, OpenBabel, PyRx *virtual screening tools*, PLIP (*Protein-Ligan Interaction Profiler*), dan PyMOL. Hasil prediksi ikatan kemenyan jawa dan adas bintang dapat dilihat pada Tabel 1.

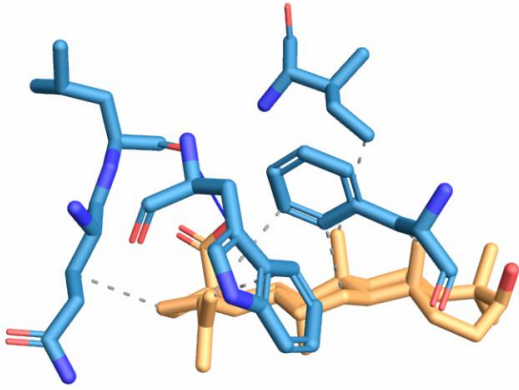
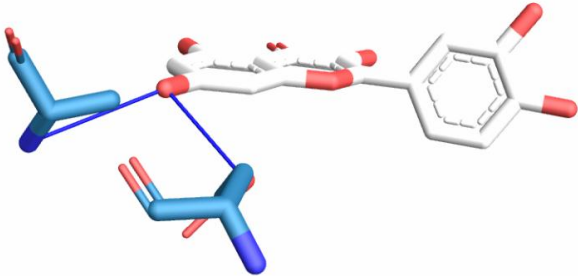
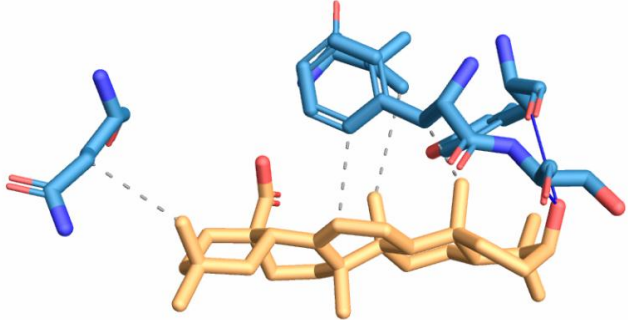
**Tabel 1. Hasil prediksi senyawa**

ligand category	protein target	ligand code	binding affinity
native 1	prot 1	2fp2	-4.8
native 1	prot 2	2fp2	-3
native 2	prot 1	3st6	-5.4
native 2	prot 2	3st6	3.3
lig adas bintang	prot 1	2fp2	-7.5
lig adas bintang	prot 2	3st6	-9.1
lig kemenyan jawa	prot 1	2fp2	-7.3
	prot 2	3st6	-8.8

Dari tabel diatas diketahui bahwa nilai binding affinity dari senyawa kemenyan jawa dan adas bintang lebih kecil dari nilai binding affinity dari ligan native. Semakin besar afinitas suatu molekul maka akan memberikan nilai binding affinity yang semakin kecil. Sehingga dapat disimpulkan senyawa kemenyan jawa dan adas bintang mempunyai afinitas yang besar.

**Table 2. hasil visualisasi ligand-protein**

senyawa	Interaksi
2fp2 dengan protein	
2fp2 dengan protein 3st6	Interaksi tidak terdeteksi
3st6 dengan protein 2fp2	
3st6 dengan protein	

Adas bintang dengan 2fp2	
Adas bintang dengan 3st6	
Kemenyan jawa dengan 2fp2	Interaksi tidak terdeteksi
Kemenyan jawa dengan 3st6	

Tabel 2 merupakan hasil visualisasi interaksi antara ligand dan protein yang terbentuk dengan menggunakan software PLIP. Dari hasil diatas diketahui bahwa ikatan ligan 2fp2 dengan protein 3st6 tidak terdeteksi adanya interaksi dan begitu juga dengan ikatan ligan kemenyan jawa dengan protein 2fp2.

#### 4. KESIMPULAN

Dari hasil docking diketahui bahwa ligan native 2fp2 dan 3st6 mempunyai nilai binding affinity yang lebih kecil yaitu sebesar -4,8 dan -5,4 kkal/mol. Dari hasil ini dapat dilihat bahwa senyawa adas bintang dan kemenyan jawa mempunyai nilai yang lebih tinggi yaitu sebesar -7.5, -9.1, -7.3, -8.8. dari hasil visualisasi interaksi diketahui bahwa 2fp2 dengan protein 3st6 dan kemenyan jawa dengan protein 2fp2 tidak terdeteksi adanya interaksi.

**REFERENSI**

- Geneva. (2016). *Global tuberculosis report 2016*. New York: WHO press.
- Guedes I.A., de Magalhães C.S., Dardenne L.E., (2014). *Receptor-ligand molecular docking*. *Biophysical Reviews* 6: 75-87.
- Lechartier B., Rybniker J., Zumla A., Cole S.T. (2014). *Tuberculosis drug discovery in the post-post-367 genomic era*. *EMBO Mol Med*. 158-68.
- Misra, P. and Pal, M. (2017) ‘Mycobacterium tuberculosis chorismate mutase: A potential target for TB’, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. doi: 10.1016/j.bmc.2017.02.001.
- Mohamed, A., Nguyen, C. H. and Mamitsuka, H. (2015) ‘Current status and prospects of computational resources for natural product dereplication: a review’, (4), pp. 1–13.
- Rohs R., Bloch I., Sklenar H., Shakked Z (2005). *Molecular flexibility in ab-initio drug docking to DNA: binding-site and binding-mode transitions in all-atom Monte Carlo simulations*. *Nucl Acids Res* 33: 7048-7057.