

**DOCKING SENYAWA BAHAN ALAM GOLONGAN
FLAVONOID TERPRENILASI TERHADAP GLIOMA (GLI)
MENGUNAKAN *PLANTS*[®]**

**HANAE MORI BOLONG
N111 09 298**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**DOCKING SENYAWA BAHAN ALAM GOLONGAN
FLAVONOID TERPRENILASI TERHADAP GLIOMA (GLI)
MENGUNAKAN *PLANTS*[®]**

SKRIPSI

**untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**

**HANAE MORI BOLONG
N111 09 298**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

PERSETUJUAN

DOCKING SENYAWA BAHAN ALAM GOLONGAN FLAVONOID TERPRENILASI TERHADAP GLIOMA (GLI) MENGGUNAKAN PLANTS®

Oleh :

**HANAE MORI BOLONG
N111 09 298**

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt
NIP.19751117 200012 2 001

Dra. Christiana Lethe, M.Si., Apt
NIP. 19481002 198203 2 001

Pada Tanggal : 31 Juli 2013

PENGESAHAN

DOCKING SENYAWA BAHAN ALAM GOLONGAN FLAVONOID TERPRENILASI TERHADAP GLIOMA (GLI) MENGGUNAKAN PLANTS®

Oleh :

**HANAE MORI BOLONG
N111 09 298**

**Dipertahankan Di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 31 Juli 2013**

Panitia Penguji Skripsi :

1. Ketua : Prof.,Dr. Gemini Alam, M.Si., Apt (.....)
2. Sekretaris : Ermina Pakki, S.Si., M.Si., Apt (.....)
3. Anggota (Ex officio) : Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt (.....)
4. Anggota (Ex officio) : Dra. Christiana Lethe, M.Si., Apt (.....)
5. Anggota : Sumarheni, S.Si., M.Si., Apt (.....)

Mengetahui :
Dekan Fakultas Farmasi
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA, Apt.
NIP. 19560114 198601 2 001

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus, atas pimpinan dan kasih-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini sebagai persyaratan untuk menyelesaikan studi di Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini banyak rintangan dan hambatan yang dihadapi, namun dengan doa dan bantuan dari berbagai pihak, skripsi ini dapat terselesaikan. Oleh karena itu, perkenankanlah penulis mengungkapkan rasa terima kasih dan penghargaan yang tulus kepada Ibu Mufidah, S.Si., M.Si., Apt., selaku penasehat akademik yang telah membimbing penulis selama mengikuti perkuliahan, Ibu Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama dan Ibu Dra. Christiana Lethe, M.Si., Apt. selaku pembimbing pertama, yang dengan ikhlas telah meluangkan waktu dan pikirannya untuk memberikan petunjuk dan bimbingan kepada penulis dalam penyelesaian skripsi ini.

Penulis juga ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada : Dekan Fakultas Farmasi, Wakil Dekan I, Wakil Dekan II, Wakil Dekan III Fakultas Farmasi; Ketua Program Studi Farmasi; Bapak/Ibu Dosen Fakultas Farmasi, seluruh Kepala Laboratorium dan seluruh staf serta pegawai Fakultas Farmasi, terkhusus pada Ibu Adriana Pidun.

Rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada Ayahanda Hendrik Panggalo Bolong dan Ibunda Margareta Ritha, yang selalu memberikan dukungan yang tidak akan mampu penulis balas sampai akhir hayat, yang senantiasa memanjatkan doa sebagai pemacu bagi penulis dalam menghadapi tantangan selama ini. Begitu pula dengan kakak-kakakku (Alm. Troy Bolong dan Ludia Tangkelia Bolong, S.TP.) serta Yanri Sili Dwiputra yang selalu memberikan kasih sayang dan menjadi pembangkit semangat. Juga rasa terima kasih yang tak terhingga kepada rekan penelitian saya Ester Carolina dan Kuandi Tandiar Tan atas dukungan dan kerja samanya selama ini.

Kepada seluruh komponen PMKO Filadelfia MIPA_Farmasi Universitas Hasanuddin, khususnya KTB Candle : kakak Yenti, saudariku Ester, Adelin, dan Yulica; juga KTB Charity Chloe : Marce, Fesli, Irma dan Ithin, serta kepada rekan mahasiswa Farmasi khususnya teman-teman GINKGO angkatan 2009, "Labcal team", dan semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, terima kasih atas bantuan dan kebersamaannya selama penulis menuntut ilmu serta dalam penyelesaian skripsi ini; yang turut membantu dalam memotivasi untuk segera menyelesaikan skripsi ini.

Penulis sadar skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, kata pepatah "Tak ada gading yang tak retak". Di dunia tak ada satupun yang sempurna karena kesempurnaan hanya milik Tuhan. Maka dari itu saran dan kritik yang membangun penulis harapkan guna menambah wawasan agar dalam pengerjaan penelitian selanjutnya dapat lebih baik.

Akhirnya semoga karya kecil ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang farmasi. Amin

Makassar, 31 Juli 2013

Hanae Mori Bolong

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian dengan tujuan untuk mengetahui senyawa-senyawa antikanker dari bahan alam golongan flavonoid terprenilasi yang memiliki afinitas terbaik dan konformasi kimia terbaik terhadap protein GLI1 dengan menggunakan metode docking PLANTS[®]. Target yang dievaluasi merupakan skor PLANTS[®] dan ikatan hidrogen. Program yang digunakan adalah PLANTS[®] (Protein Ligand Ant System) dengan menggunakan 10 konformasi ligan. Digunakan sebanyak 23 ligan serta cyclopamine sebagai ligan pembanding yang terdapat dalam protein dengan nilai RMSD 1,614. Setiap Ligan di docking pada enzim GLI1 dengan kode PDB 2GLI menggunakan 2 metode yakni GLI1 yang mengandung air dan tanpa air. Skor PLANTS[®] untuk ligan Cyclopamine pada metode pertama dan kedua yakni -73,90 dan -73.27. Delapan ligan yakni Artoindonesianin P, Artonol B, Isocyclomorusin, Cudraflavone C, Norartocarpetin, Cycloartobiloxanthone, Kuwanon C, dan Xanthohumol menunjukkan skor PLANTS[®] yang mendekati skor ligan cyclopamine tetapi ikatan hidrogen tidak mirip dengan ligan pembanding. Adanya air di dalam protein dapat membuat skor PLANTS[®] berbeda dibandingkan dengan tanpa air. Glu175, dan Thr 173 merupakan residu dalam binding site yang banyak berinteraksi dengan ligan.

ABSTRACT

This research was aimed to know the best affinity and the best chemical conformation of anticancer compounds from natural product prenylated flavonoids group using PLANTS[®] docking method. Evaluated target was included the interaction energy and hydrogen bond. Docking with PLANTS[®] (Protein Ligand Ant System) was used to score calculation with 10 conformation each ligand. Twenty three ligands and cyclopamine as native ligand, which was in protein, got RMSD score 1,614. Each ligand was docked in GLI1 with PDB code 2GLI using 2 methods, GLI1 contain water and without water. PLANTS[®] score for native ligand in first and second method are -73,90 and -73,27 respectively. There were eight ligands Artoindonesianin P, Artonol B, Isocyclomorusin, Cudraflavone C, Norartocarpetin, Cycloartobiloxanthone, Kuwanon C, and Xanthohumol showed PLANTS[®] score that close to cyclopamine score but hydrogen bond interaction difference from native ligand interaction. The presence of water makes the PLANTS[®] score different than without water. Glu175, and Thr173 were residues on binding site that often interacted with several ligands.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN PENUNJUK	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR ISTILAH	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
II.1 Adenokarsinoma pankreas duktus	4
II.2 GLI1	4
II.3 Senyawa flavonoid	6
II.4 Molecular Docking Simulation	7
II.5 Interaksi Obat-Reseptor	9

II.6 PLANTS®.....	10
II.7 Marvin-Beans Chemaxon®.....	11
II.8 YASARA®.....	11
II.9 MMV (<i>Molegro Molecular Viewer</i>)	12
BAB III METODE PENELITIAN	15
III.1 Data yang digunakan	15
III.2 Alat yang digunakan.....	16
III.3 Pengambilan data	16
III.4 Pemodelan molekul senyawa dari bahan alam golongan lignan	16
III.5 Simulasi Docking senyawa antikanker dari bahan alam Golongan Lignan pada model GLI1.....	17
III.6 Analisis data	17
III.7 Pembahasan Hasil penelitian	17
III.8 Pengambilan Kesimpulan	17
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	18
BAB V PENUTUP	23
V.1 Kesimpulan	23
V.2 Saran	23
DAFTAR PUSTAKA	24
Lampiran	28

DAFTAR TABEL

Tabel	halaman
1. Data senyawa-senyawa bahan alam golongan Flavonoid	7
2. Data skor PLANTS [®] 23 senyawa pada protein GLI1 yang tidak mengandung air	35
3. Data skor PLANTS [®] 23 senyawa pada protein GLI1 yang mengandung air	38
4. Daftar senyawa golongan Flavonoid (terbaik) dan senyawa pembanding	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar	halaman
1. Struktur PDB GLI1 (PDB =2GLI).....	6
2. Tampilan <i>Software</i> PLANTS [®] 1.2.....	10
3. Tampilan <i>Software</i> Marvin Sketch.....	11
4. Tampilan <i>Software</i> YASARA.....	12
5. Tampilan <i>Software</i> MMV	13
6. Pose ligand Cyclopamine dan pose prediksi docking	18
7. Ikatan cyclopamine dengan His129	24
8. Ikatan Cyclopamine dengan Val252 dan Pro230	27
9. Interaksi Xanthohumol dengan Gli1(2GLI)	42
10. Interaksi Artoindonesianin P dengan Gli1(2GLI)	42
11. Interaksi Artonol B dengan Gli1(2GLI)	43
12. Interaksi Isocyclomorusin dengan Gli1(2GLI)	43
13. Interaksi Cudraflavone C dengan Gli1(2GLI)	44
14. Interaksi Norartocarpetin dengan Gli1(2GLI)	44
15. Interaksi Cycloartobiloxanthone dengan Gli1(2GLI)	45
16. Interaksi Kuwanon C dengan Gli1(2GLI)	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	halaman
1. Skema kerja	28
2. Proses <i>docking</i> dengan PLANTS®	29
3. Daftar Struktur Senyawa	30
4. Tabel Hasil Pengamatan	35
5. Gambar 3D pose docking antara ligan dengan asam amino pada binding site GLI1 yang tidak mengandung Air.....	42
6. Gambar 3D pose docking antara ligan dengan asam amino pada binding site GLI1 yang mengandung Air	54

DAFTAR ISTILAH DAN SINGKATAN

Istilah	Arti
<i>Binding site</i>	Daerah pada protein/reseptor yang menjadi target penambatan
<i>Docking</i>	Metode yang digunakan untuk memprediksi penambatan antara ligan dan reseptor
<i>In silico</i>	Menggunakan aplikasi komputer sebagai analog <i>In vitro</i> dan <i>In vivo</i>
<i>Reseptor</i>	Penerima molekul, sebagian besar merupakan protein atau biopolimer lain
<i>Pose</i>	Kandidat bentuk pengikatan
Ligan	Molekul partner komplementer yang akan berikatan dengan reseptor
MarvinBeans	Software <i>modelling</i> yang dibuat oleh ChemAxon®
MMV	<i>Molegro Molecular Viewer</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
PLANTS®	<i>Protein Ligand ANT System</i> , program <i>docking</i> Dengan menggunakan algoritma ACO (<i>Ant Colony Optimization</i>)
<i>Scoring</i>	Proses evaluasi <i>pose</i> dengan menghitung interaksi molekular, seperti ikatan hidrogen dan kontak hidrofobik
Sekuens	Deretan asam amino dalam suatu protein.

BAB I

PENDAHULUAN

Salah satu tujuan utama pengembangan obat pada saat ini adalah pengembangan ligan baru (obat) yang mampu berikatan pada protein tertentu (penyakit) dengan afinitas yang tinggi. Salah satunya adalah dengan metode komputasi untuk memprediksi interaksi molekularnya yang dikenal dengan *in-silico*. Saat ini drug design secara *in-siliko* memiliki perkembangan yang cepat. Tujuannya adalah dengan metode komputasi dapat membantu dalam desain, penemuan dan optimisasi struktur senyawa baru, dimana akan meminimalisir biaya, waktu dan tenaga dalam laboratorium dan percobaan klinik (1,2).

Molekular docking merupakan suatu alat kunci dalam struktur biologi molekular dan Computer-Assisted drug design. Tujuan dari docking ligan-protein adalah untuk memprediksi model pengikatan utama dari suatu ligan dengan sebuah protein yang telah diketahui struktur tiga dimensinya. Sekarang ini, pendekatan secara molekular docking secara rutin telah digunakan dalam desain obat modern untuk membantu memahami interaksi obat-reseptor (3).

Pertumbuhan dan pematangan sel adalah peristiwa normal pada perkembangan organ selama embryogenesis, pertumbuhan dan reparasi jaringan dan pengubahan model setelah cedera. Kerusakan pengaturan dari proses ini dapat menghasilkan tidak terkontrolnya pertumbuhan, diferensiasi, dan pembatasan ruang sel (4).

Kanker adalah satu penyakit dimana hilangnya kontrol perkembangan pada satu atau lebih sel, yang menyebabkan satu kumpulan padat dari sel-sel tersebut dan dikenal sebagai satu tumor (5).

GLI, merupakan salah satu protein yang bertanggung jawab atas transkripsi dan perkembangan sel; yang distimulasi oleh jalur signalling Hedgehog (Hh). GLI ini yang akan mempromosikan proliferasi dan diferensiasi gen (6).

Rancangan obat berbasis struktur (*Structure-Based Drug Design, SBDD*), dimana struktur tiga dimensi dari target obat digunakan sebagai dasar untuk pengembangan obat, saat ini berkembang pesat didukung oleh berkembangnya teknik rancangan obat dengan bantuan komputer (*Computer-Aided Drug Design, CADD*). Prediksi struktur tiga dimensi dari kompleks antara protein target dan kandidat obat berperan penting dalam SBDD (7).

PLANTS[®] (Protein-Ligand ANT System) merupakan salah satu software docking yang telah dikembangkan dan divalidasi yang mana dapat diperoleh dari website developer (8,9). Juga digunakan beberapa software pendukung.

Akhir-akhir ini banyak penelitian tentang flavonoid sebagai antikanker, dengan mekanisme flavonoid sebagai : pencegah aktivasi metabolik karsinogen, antiproliferasi, menahan siklus sel, induksi apoptosis, promosi diferensiasi, aktivitas antioksidatif : secara kimiawi, flavonoid adalah donor satu elektron, menghambat proses angiogenik

serta modulasi resisten multidrug (10). Namun mekanisme dalam menghambat protein GLI belum diketahui.

Berdasarkan uraian di atas, dapat dilakukan penelitian yang secara khusus mempelajari senyawa bahan alam golongan flavonoid yang dapat menghambat protein GLI.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah studi interaksi antara beberapa senyawa dari bahan alam dari golongan flavonoid yang diketahui aktivitas antikankernya dengan bantuan aplikasi komputer secara *In Silico* pada tingkat molekuler, atau biasa disebut *Molecular Docking Simulation*. Skrining uji interaksi senyawa-senyawa yang diketahui dapat menghambat GLI1 pada sisi aktifnya dengan menggunakan software PLANTS[®] berdasarkan informasi dari struktur target maupun sifat fisikokimia ligan.

Maksud penelitian ini adalah untuk mengetahui senyawa-senyawa bahan alam dari golongan flavonoid yang memiliki afinitas terbaik terhadap protein GLI.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui senyawa-senyawa antikanker dari bahan alam golongan flavonoid yang memiliki afintias dan konformasi kimia terbaik dalam menghambat protein GLI.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Adenokarsinoma pankreas duktus

Berdasarkan statistik tahun 2004, Kanker pankreas menduduki peringkat ke empat dari semua kanker penyebab kematian di Amerika Serikat. Diperkirakan dari 31.860 Orang Amerika yang menderita kanker pankreas pada tahun 2004, 31.270 orang meninggal dunia sebagai akibat penyakit ini (11).

Adenokarsinoma pankreas duktal (PDAC) merupakan salah satu penyebab paling umum kematian terkait kanker. Meskipun kemajuan dalam pemahaman patogenesis molekuler, kanker pankreas tetap menjadi masalah kesehatan utama yang belum terpecahkan. Secara keseluruhan, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun kurang dari 5% menunjukkan ketidakcukupan terapi saat ini (12).

Adenokarsinoma pankreas duktus termasuk malignan padat yang paling agresif dan berbahaya. Prognosis penghancuran tumor dikaitkan dengan tingkat tinggi resistensi terhadap pendekatan terapi sistemik (13).

II.2 GLI1

Bukti terbaru dari study *in vitro* and *in vivo* menyatakan bahwa Sonic Hedgehog (SHH) signaling pathway diaktifkan kembali dan dikenal sebagai salah satu mediator pada mayoritas kanker pankreas; oleh sebab itu, Blokade SHH berpotensi untuk mencegah progresi/kemajuan penyakit dan munculnya metastatik (14,15).

Sinyal Sonic Hedgehog (SHH) diprakarsai oleh pengikatan *short-acting* ligan yaitu polipeptida SHH (Sonic Hedgehog, Indian Hedgehog atau Desert Hedgehog) ke reseptornya yaitu Patched, yang kemudian mengurangi efek penghambatan pada *smoothed*. *Smoothed* kemudian terlokalisasi ke silia utama sel yang merupakan suatu organel penting pada SHH signaling. Di sana, *Smoothed* mengaktifkan *cascade intracellular* yang menghasilkan aktivasi dan translokasi inti dari family Gli, yang merupakan faktor transkripsi. Gli terlokalisasi ke dalam inti sel dan menginduksi proses transkripsi.(15,16).

Faktor transkripsi Gli : GLI1, Gli2, dan GLI3 merupakan efektor dari Hedgehog (Hh) jalur sinyal. Pada sel mamalia, ligan Hh mengikat reseptor transmembran 12-pass, Patched1 (Ptch1), yang menyebabkan aktivasi dari protein membran tujuh-pass, *smoothed* (Smo). Smo memediasi transduksi sinyal intraseluler yang mengontrol aktivitas protein Gli, yang menghasilkan respon transkripsi dalam jaringan target. Disregulasi sinyal Hh-Gli kemungkinan terlibat dalam berbagai aspek pembentukan Pancreatic Ductus Adenocarcinoma (PDAC), namun peran pastinya belum diketahui. Tidak seperti Hh terkait tumor yang berhubungan dengan sindrom Gorlin, mutasi dalam molekul sel-permukaan seperti Ptch dan Smo belum diidentifikasi pada kanker pankreas manusia. Namun, ligan Hh terdapat dalam manusia dan tikus PDAC, dan bukti yang muncul menunjukkan bahwa ligan mengatur perkembangan tumor pankreas melalui mekanisme parakrin. Dalam model ini, ligan Hh dihasilkan oleh

sinyal sel epitel tumor ke stroma terdekat, sehingga mengubah lingkungan mikro tumor dan mengatur pertumbuhan tumor (17).

II.3 Senyawa Flavonoid

Flavonoid adalah sekelompok lebih dari 4000 komponen polyfenolik yang secara alami terdapat di makanan dari tumbuhan. Senyawa ini telah terbukti memiliki berbagai aktivitas biologis pada konsentrasi *non-toxic*. Senyawa ini memiliki struktur umum phenylbenzopyrone (C6 - C3 - C6) (10).

Berikut ini adalah beberapa senyawa bahan alam golongan flavonoid yang akan digunakan dalam penelitian ini.

Tabel 1. Beberapa senyawa bahan alam golongan flavonoid

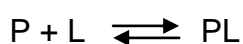
No.	Tanaman Asal	Nama Senyawa
1.	<i>Artocarpus elasticus</i>	Artoindonesianin E-1 (18) Cycloartocarpin (18)
2.	<i>Artocarpus heterophyllus</i>	Artocarpin (19) Artocarpanone (19) Cudraflavone C (19) Norartocarpin (19) Kuwanon C (19)
3.	<i>Artocarpus lanceifolius</i>	3'-geranyl naringenin (20) 8-prenyl-4'-O-methyl-naringenin (20) Artobiloxanthone (21) Artoindonesianin P (21) Cycloartobiloxanthone (21) Artonol B (21) Artonin E (22)
4.	<i>Artocarpus scortechinii</i> King	Artelastisin (23) Norartocarpetin (23)
5.	<i>Artocarpus altilis</i>	Isocyclomorusin (24) Artoindonesianin F (24) Artoindonesianin B (24)

No.	Tanaman Asal	Nama Senyawa
6.	<i>Camellia sinensis</i>	Epicatechin (25) Epigallocatechin-3-gallate (25)
7.	<i>Humulus lupulus</i>	Xanthohumol (26) Isoxanthohumol (26)

II.4 Molekular Docking Simulation

Molekular Docking adalah metodologi simulasi komputer yang memprediksi konformasi dari kompleks reseptor-ligan, di mana reseptor dapat berupa protein atau asam nukleat, dan ligan adalah molekul kecil. Saat sekarang ini banyak penelitian yang menerapkan simulasi docking molekuler untuk mengidentifikasi inhibitor baru yang potensial untuk target protein manusia (27).

Pengikatan selektif dari suatu molekul ligan kecil pada protein spesifik ditentukan oleh faktor struktur dan energi. Untuk ligan yang diinginkan dalam farmasi, ikatan ligan-protein biasanya timbul melalui interaksi non kovalen. Secara termodinamika, kekuatan interaksi antara protein dan ligan digambarkan dengan afinitas pengikatan atau energi bebas pengikatan (Gibbs). Diasumsikan dengan persamaan reaksi sederhana dalam bentuk:



Antara protein P dan ligan L yang menghasilkan kompleks PL, konstanta disosiasi K_d (atau konstanta pengikatan K_i) secara umum digunakan untuk menggambarkan stabilitas kompleks yang terbentuk :

$$K_d = [P] [L] / [PL]$$

Dari percobaan pengukuran konstanta kesetimbangan maka afinitas pengikatan dapat dikalkulasi sebagai berikut :

$$\Delta G^0 = RT \ln Kd$$

dimana R adalah konstanta gas (8.314 J/molK) dan T adalah suhu. Berdasarkan persamaan Gibbs-Helmholtz, energi bebas pengikatan terdiri atas kontribusi entalpi dan entropi.

$$\Delta G = \Delta H - T \Delta S$$

Beberapa jenis *docking* molekul berdasarkan sifat ligan dan reseptornya, yaitu:

- a. *Rigid body docking*, dimana reseptor dan ligan keduanya diperlakukan kaku.
- b. *Flexible ligand docking*, dimana reseptor diperlakukan kaku dan ligan dapat digerakkan ke segala arah.
- c. *Flexible docking*, dimana fleksibilitas reseptor dan ligan dipertimbangkan (28).

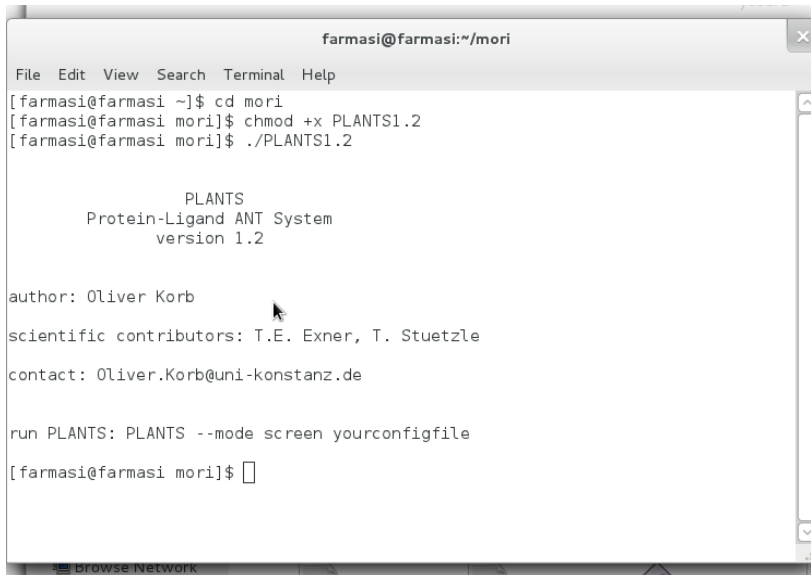
II.5 Interaksi Obat – Reseptor

Reseptor obat adalah suatu makromolekul jaringan sel hidup, mengandung gugus fungsional atau atom-atom terorganisir, reaktif secara kimia dan bersifat spesifik, dapat berinteraksi secara reversibel dengan molekul obat yang mengandung gugus fungsional spesifik, menghasilkan respon biologis yang spesifik pula. Untuk dapat berinteraksi dengan reseptor spesifik molekul obat harus mempunyai faktor sterik dan distribusi muatan yang spesifik pula (29).

Interaksi obat-reseptor dapat membentuk kompleks obat reseptor yang merangsang timbulnya respon biologis, baik respon agonis maupun respon antagonis. Mekanisme timbulnya respon biologis dapat dijelaskan dengan teori interaksi obat-reseptor. Ada beberapa teori interaksi obat-reseptor, antara lain adalah teori klasik, teori pendudukan, teori kecepatan, teori kesesuaian terimbas, teori gangguan makromolekul, teori pendudukan-aktivasi, konsep kurir kedua, serta teori mekanisme dan farmakofor sebagai dasar rancangan obat (30).

II.6 PLANTS[®]

Dalam proses pengembangan obat, memprediksi struktur kompleks ligan kecil dengan protein, yang disebut masalah protein-ligan-docking, secara luas digunakan dalam virtual skrining database besar dan optimasi senyawa. Mengingat struktur protein, struktur ligan dan fungsi penilaian, tujuannya adalah untuk menemukan konformasi energi ligan terendah di situs pengikatan protein yang sesuai dengan minimum global fungsi penilaian. PLANTS[®] algoritma docking didasarkan pada kelas algoritma optimasi stokastik yang disebut *Ant Colony Optimization* (ACO) (9).



```

farmasi@farmasi:~/mori
File Edit View Search Terminal Help
[farmasi@farmasi ~]$ cd mori
[farmasi@farmasi mori]$ chmod +x PLANTS1.2
[farmasi@farmasi mori]$ ./PLANTS1.2

      PLANTS
  Protein-Ligand ANT System
      version 1.2

author: Oliver Korb
scientific contributors: T.E. Exner, T. Stuetzle
contact: Oliver.Korb@uni-konstanz.de

run PLANTS: PLANTS --mode screen yourconfigfile
[farmasi@farmasi mori]$

```

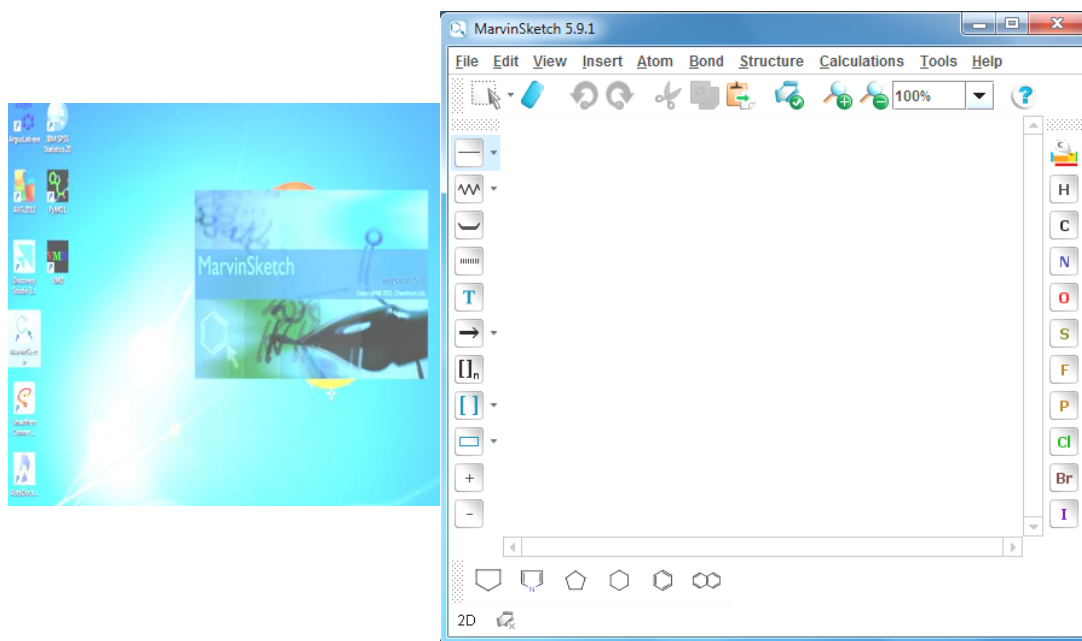
Gambar 2. Tampilan *software* PLANTS®

ACO terinspirasi oleh perilaku semut nyata yang menemukan jalur terpendek antara sarang mereka dan sumber makanan. Para semut menggunakan komunikasi tidak langsung dalam bentuk jalan feromon yang menandai jalur antara sarang dan sumber makanan. Dalam kasus protein-ligan docking, koloni semut buatan digunakan untuk menemukan konformasi energi minimum dari ligan dalam situs pengikatan. Semut ini digunakan untuk meniru perilaku semut nyata dan menandai konformasi ligan energi rendah dengan jalan feromon. Informasi jejak feromon buatan dimodifikasi dalam iterasi berikutnya untuk menghasilkan konformasi energi rendah dengan probabilitas yang lebih tinggi (9).

II.7 MarvinBeans-Chemaxon®

MarvinBeans-Chemaxon (MarvinSketch, MarvinView dan MarvinSpace) adalah perangkat yang menyediakan platform penggunaan perangkat lunak kimia dan *desktop* untuk industri farmasi dan

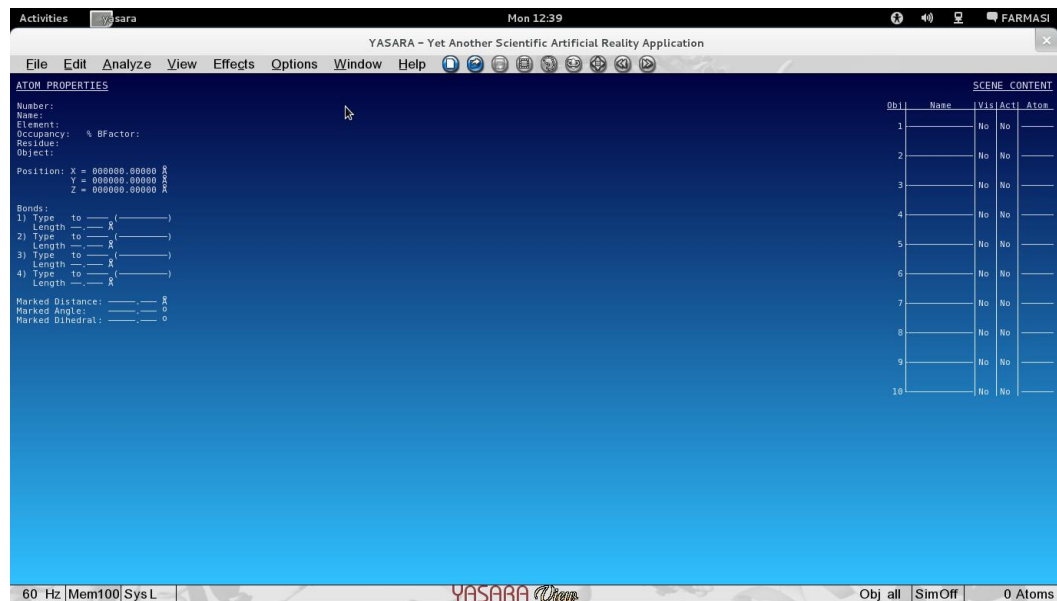
bioteknologi. Dengan berfokus pada interaksi aktif inti portabilitas penggunaan. Chemaxon menciptakan solusi terkemuka tepi lintas *platform* untuk daya kimia modern dan interaksi kimia (31).



Gambar 3. Tampilan software Marvin Sketch

II.8 YASARA

YASARA (*Yet Another Scientific Artificial Reality Application*) adalah molekul grafis, program pemodelan dan simulasi untuk windows, linux dan macOS, yang dikembangkan sejak tahun 1993. Dengan penggunaan antarmuka yang intuitif, grafik fotorealistik dan dukungan untuk kacamata shutter terjangkau. Menampilkan autostereoskopik dan perangkat input. YASARA menciptakan tingkatan baru dari interaksi dan “realitas buatan” yang memungkinkan fokus pada tujuan dan melupakan tentang rincian program (32).



Gambar 4. Tampilan software YASARA (Yet Another Scientific Artificial Reality Application)

II.9 MMV (Molegro Molecular Viewer)

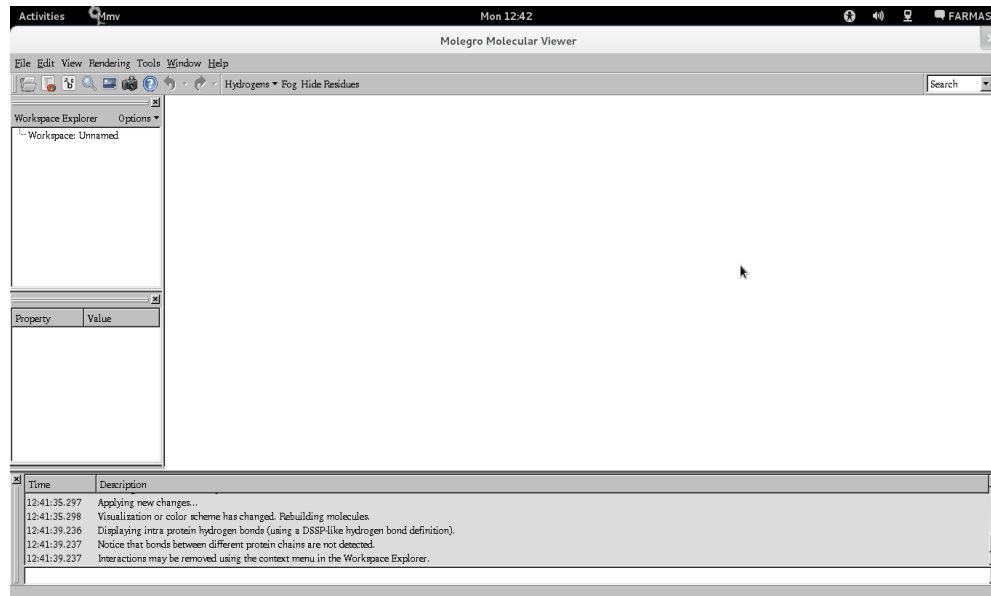
Fungsi skoring PLANTS (PLANTScore) digunakan untuk MVD yang sumbernya berasal dari PLANTS dengan fungsi awalnya ditemukan oleh Korb et.al (Korb. 2009) (33).

Fungsi penilaian MolDock lebih meningkatkan fungsi-fungsi ini dengan menghasilkan ikatan hidrogen, panjang dan energi ikatan. Fungsi skoring *docking* $E_{plantscore}$ didefinisikan dengan persamaan energi berikut :

$$E_{plantscore} = f_{PLP} + f_{clash} + f_{tors} + C_{site} - 20$$

Dimana f_{PLP} mengambil potensial linier pada jumlah interaksi protein-ligan. Potensi PLP mirip dengan yang digunakan oleh skor moldock, akan tetapi jenis interaksi (repulsif, buried, non polar, ikatan hidrogen dan logam) yang diperhitungkan sedangkan skor moldock hanya memiliki dua-satu untuk ikatan sterik dan satu untuk interaksi ikatan hidrogen. Parameter interaksi

PLP digunakan dalam MVD adalah $W_{plp-hb} = -2$, $W_{plp-met} = -4$, $W_{plp-bur} = -0.05$, $W_{plp-nonp} = -0.4$, $W_{plp-rep} = 0.5$, $W_{tors} = 1$ (33).



Gambar 5. Tampilan software MMV (*Molegro Molecular Viewer*)

Benturan ligan dan potensial torsional, f_{clash} dan f_{tors} mempertimbangkan benturan ligan internal dan kontribusi torsional dan obligasi fleksibel dalam ligan. Istilah C_{site} menetapkan hukum yang dinilai jika konformasi ligan terletak diluar *binding site* (didefinisikan dengan lingkup ruang pencarian). Untuk tiap berat atom yang terdapat di luar *binding site*, dengan nilai konstan 50 ditambahkan pada C_{site} . Pada energi *offset* -20 awalnya digunakan dalam pencarian algoritma PLANTS, dan disertakan agar skor PLANTS sebanding dengan penerapan PLANTS asli (33).

Penerapan fungsi skoring PLANTS pada MVD berbeda dengan PLANTS asli diantaranya dua hal berikut : (33)

1. Penerapan PLANTS asli mengabaikan parameter standar untuk potensial torsional tripos ketika didapatkan jenis atom “dummy” atau “S.o2”. Ini berarti peranan jenis atom ini tidak dapat memberikan nilai potensial torsional. Biasanya, Penerapan MMV/MVD mengambil semua jenis atom dalam perhitungan.
2. Istilah C_{site} yang digunakan dalam PLANTS tidak cocok untuk pencarian algoritma *optimizer* atau moldock SE. Menurut standar, hukum ini digantikan oleh skema akhir dengan nilai 10000, untuk total energi jika berat atom ligan berada di luar *binding site* (didefinisikan dengan lingkup ruang pencarian). Pengaturan untuk penerapan PLANTS dapat digunakan dengan MMV saat mengevaluasi kembali ligan-pose dengan menggunakan “*Use original Plants setup*”, dalam kotak dialog inspeksi energi ligan.