

# DOCKING MOLEKULER SENYAWA 5,5'-DIBROMOMETILSESAMIN

Andri Anugrah Pratama, Yusnita Rifai, Asnah Marzuki

Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

## Kata Kunci :

5,5'-dibromometilsesamin, komputasi, docking

## ABSTRAK

Docking molekuler merupakan simulasi secara komputasi yang digunakan untuk memprediksi ikatan antara obat/ligan dan reseptor/protein dengan memasang suatu molekul kecil (ligan) pada sisi aktif dari reseptor, yang sampai saat ini banyak digunakan dalam proses penemuan dan pengembangan obat baru dengan aktivitas yang lebih baik. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan docking molekuler dan pemodelan struktur senyawa 5,5'-dibromometilsesamin yang diduga memiliki afinitas terhadap reseptor SMO. Pada penelitian ini, terlebih dahulu dilakukan pemodelan senyawa 5,5'-dibromometilsesamin dan dilakukan optimasi geometri senyawa 5,5'-dibromometilsesamin. Proses docking yang dilakukan melalui tahap preparasi ligan, preparasi reseptor dan simulasi docking. Proses preparasi ligan dilakukan dengan protonasi senyawa 5,5'-dibromometilsesamin. Proses preparasi reseptor dilakukan dengan menghapus molekul air pada reseptor kemudian dilakukan protonasi reseptor. Proses simulasi docking dilakukan setelah proses preparasi ligan dan reseptor telah selesai. Hasil penelitian menunjukkan bahwa molekul 5,5'-dibromometilsesamin memiliki afinitas pada reseptor SMO (kode pdb 4O9R) dengan Docking score yaitu -7.8500 dan residu asam amino yang terikat yaitu Glu518.

## PENDAHULUAN

Proses penemuan obat baru meliputi proses sintesis dari beberapa struktur kimia. Dengan kemajuan di bidang komputasi, maka komputer dapat digunakan dalam mengoptimasi aktivitas, geometri dan reaktivitas, sebelum senyawa disintesis secara eksperimental (Reddy et al., 2007 & Pranowo & Hetadi, 2011). Teknik yang digunakan dalam penyelidikan struktur dan sifat molekul menggunakan kimia komputasi dan teknik visualisasi grafis dalam menampilkan gambaran tiga dimensi dalam sistem kimia dikenal dengan pemodelan molekul (Pranowo, 2009).

Metode komputasi yang digunakan dalam memprediksi pengikatan suatu molekul calon obat dengan target proteinnya, memprediksi afinitas dan aktivitas dari suatu molekul calon obat serta melihat geometri tiga dimensi dari senyawa yang terikat pada sisi aktif protein yaitu docking molekuler. Oleh karena itu, docking sangat berperan penting dalam hal desain obat rasional (Young et al., 2011; Mukesh & Rakesh, 2011 & Ferreira et al., 2015). Jenis docking molekuler berdasarkan sifat ligan dan reseptornya, yaitu: rigid body docking, flexible ligand docking dan flexible docking. Fungsi scoring dapat dikategorikan dalam tiga kategori, yaitu knowledge-based, empirical-based dan force field-based (Kitchen et al, 2004 & Mohan et al, 2005).

Jalur signal Hedgehog (Hh) berperan dalam berbagai proses seperti diferensiasi sel dan perkembangan embrio vertebrata. Jalur Hh pada vertebrata terdiri dari reseptor PATCH (PTCH) yang merupakan protein reseptor 12 transmembran dan reseptor Smoothed (SMO) yaitu protein 7 transmembran yang berkaitan pada reseptor terhubung-protein G. PTCH berada pada membran sel di dasar silia jika tanpa adanya ligan Hh dan menekan SMO memasuki

silia sehingga mencegah inisiasi dari pensinyalan hilir. Jalur pensinyalan Hh dimulai dengan pengikatan ligan Hh pada reseptor PTCH 1 dan menyebabkan translokasi PTCH 1. SMO yang diaktifkan kemudian bergerak menuju membran sel dari silia dan memicu aktivasi faktor transkripsi GLI dengan cara membelah dari protein Suppressor of Fused (SUFU) sehingga menghilangkan efek penghambatannya. GLI yang diaktifkan memasuki nukleus dan berikatan dengan promotor GLI yang merangsang transkripsi dari gen target mamalia. Gen target ini terlibat dalam proliferasi sel, perkembangan organ dan perbaikan jaringan. Signal yang terganggu dan menyimpang dari jalur Hh dapat menyebabkan sejumlah kanker (Abidi, 2014).

Cyclopamine merupakan senyawa alkaloid yang bersifat antikanker. Studi menunjukkan Cyclopamine sebagai penghambat jalur Hh dapat menekan proliferasi sel pankreas adekarsinoma dan mengurangi ekspresi gen yang terlibat signal Hh (Husain, 2014).

5,5'-dibromometilsesamin merupakan senyawa turunan sesamin, dengan adisi gugus Br pada sesamin (Husain et al., 2014). Penelitian ini bertujuan untuk melakukan docking dan pemodelan molekul senyawa 5,5'-dibromometilsesamin yang diduga memiliki afinitas terhadap reseptor SMO.

Masuk 01-09-2017

Revisi 21-10-2017

Diterima 01-12-2017

## DOI

<http://dx.doi.org/10.20956/mff.v21i3.6857>

## Korespondensi

Andi Anugrah

Pratama

pratama27pharm@gmail.com

## Copyright

© 2017 Majalah Farmasi Farmakologi Fakultas Farmasi · Makassar

Diterbitkan tanggal 29-12-2017

## Dapat Diakses Daring

Pada:

<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mff>



## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan Penelitian

Instrumen yang digunakan adalah perangkat keras berupa satu set komputer dengan spesifikasi: Intel (R) Core (TM) i3-2330M CPU @ 2.20 GHz 2.20GHz, RAM 2GB, harddisk 1 TB; perangkat lunak sistem operasi Windows™ 7 Ultimate, HyperChem® release 8.0, dan Molecular Operating Environment (MOE).

### Pemodelan Struktur Model

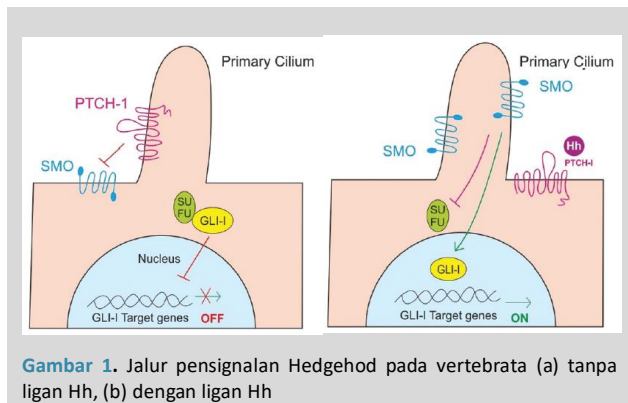
Pemodelan struktur senyawa 5,5'-dibromometilsesamin dibuat dengan menggunakan program HyperChem. Struktur senyawa 5,5'-dibromometilsesamin kemudian dioptimasi dengan metode Austin Model 1 (AM1). File yang telah dioptimasi disimpan dalam format ekstensi \*.mol.

### Docking Molekul

Tahapan prosedur docking terdiri dari tiga langkah, yaitu preparasi ligan, preparasi protein dan simulasi docking.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

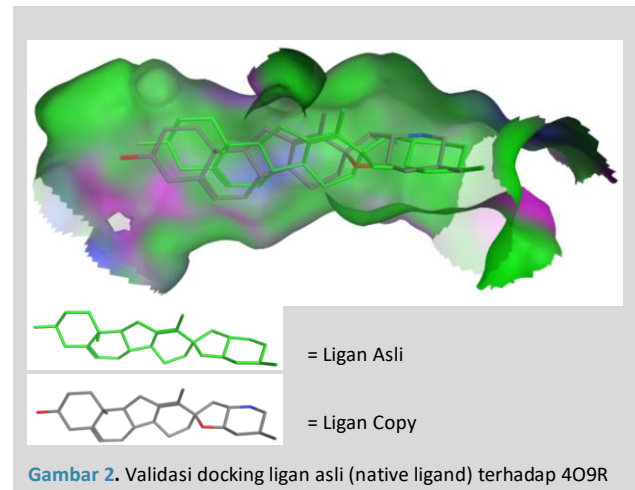
Kimia komputasi merupakan metode *in silico* yang digunakan dalam penemuan obat yang sampai saat ini banyak digunakan, baik di universitas, industri farmasi maupun lembaga penelitian dan pengembangan obat baru (Reddy et al., 2007 & Pranowo & Hetadi, 2011). Oleh karena itu, docking berperan penting dalam desain obat rasional (Young et al., 2009; Mukesh & Rakesh, 2011 & Ferreira et al., 2015).



**Gambar 1.** Jalur pensinyalan Hedgehog pada vertebrata (a) tanpa ligan Hh, (b) dengan ligan Hh

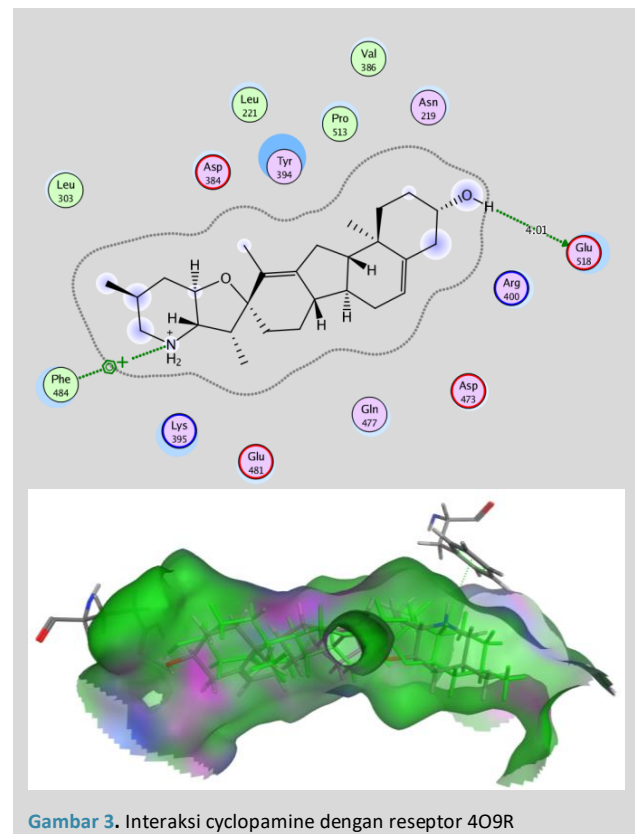
Docking molekul yang dilakukan menggunakan perangkat lunak Molecular Operating Environment (MOE). Sebelum dilakukan docking, terlebih dahulu senyawa uji dan molekul target harus dipreparasi. Molekul target diperoleh dari situs rcsb. Selanjutnya dilakukan protonasi atau penambahan ion hidrogen pada senyawa uji dan molekul target untuk menambahkan muatan atom dan melihat ikatan hidrogen yang terjadi.

Terlebih dahulu proses simulasi docking senyawa 5,5'-dibromometilsesamin diawali dengan mengidentifikasi kantung atau sisi pengikatan (binding site) dari reseptor tersebut. Dengan menggunakan fasilitas show pocket, maka secara otomatis binding site akan teridentifikasi. Binding site tersebut kemudian akan teridentifikasi sebagai residu-residu asam amino yang berada pada jarak 5 Å dari native ligand. Selanjutnya simulasi docking diarahkan pada sisi pengikatan yang sebelumnya telah diidentifikasi.



**Gambar 2.** Validasi docking ligan asli (native ligand) terhadap 409R

Validasi metode docking dilakukan dengan re-docking native ligand (cyclopamine) pada binding site. Diperoleh nilai rmsd (root mean square deviation) sebesar 0.9254 yang berarti bahwa metode tersebut memiliki validitas yang tinggi atau dianggap akurat yang dibuktikan dengan nilai rmsd <2, artinya ligan copy mirip dengan ligan asli.

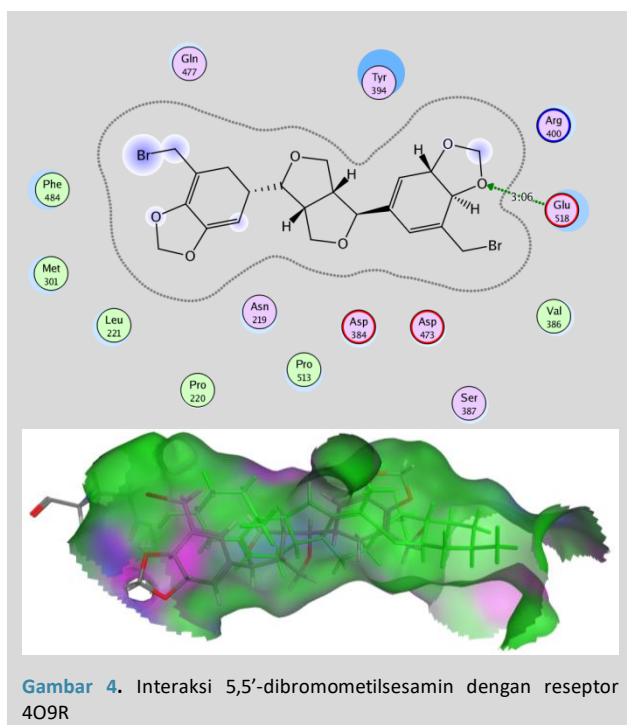


**Gambar 3.** Interaksi cyclopamine dengan reseptor 409R

Interaksi yang terjadi pada native ligand (cyclopamine) pada reseptor 409R menunjukkan bahwa cyclopamine dapat mengikat Glu518 melalui ikatan hidrogen. Atom H pada OH akan berikatan melalui ikatan hidrogen dengan Glu518.

Tabel 1. Hasil docking pada reseptor 409R

Senyawa	Docking score (S) (kkal/mol)	rmsd (root mean square deviation)	Jumlah ikatan	Jarak ikatan (Å)	Residu asam amino yang terikat
Native ligan (cyclopamine)	-8.8226	0.9254	Hidrogen 1	4.01	Glu518
5,5'-dibromo Metilsesamin	-7.8500	1.4872	Hidrogen 1	3.06	Glu518



Tahap selanjutnya adalah docking 5,5'-dibromometilsesamin pada reseptor 409R. Hasil docking menunjukkan interaksi senyawa 5,5'-dibromometilsesamin memiliki ikatan hidrogen dengan Glu518 pada atom O. Pada reseptor 409R, 5,5'-dibromometilsesamin memiliki ikatan hidrogen pada residu asam amino yang sama pada interaksi cyclopamine. Hal ini menunjukkan bahwa 5,5'-dibromometilsesamin mampu menempati posisi yang sama dengan cyclopamine.

Tabel 1 memperlihatkan hasil docking pada reseptor 409R. Docking native ligan (cyclopamine) pada 409R menghasilkan Docking score -8.8226 dan residu asam amino yang terikat yaitu Glu518. Docking 5,5'-dibromometilsesamin pada 409R menghasilkan Docking score -7.8500 dan residu asam amino yang terikat yaitu Glu518.

Penelitian ini menunjukkan afinitas senyawa 5,5'-dibromometilsesamin terhadap reseptor SMO (pdb 409R) dari hasil docking. Hasil docking menunjukkan 5,5'-dibromometilsesamin memiliki afinitas terhadap reseptor SMO (pdb 409R) dengan Docking score -7.8500 dan residu asam amino yang terikat yaitu Glu518.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa 5,5'-dibromometilsesamin memiliki afinitas terhadap reseptor SMO (pdb 409R) dengan Docking score -7.8500 dengan residu asam amino yang sama dengan native ligan (cyclopamine) yaitu Glu518, menunjukkan bahwa 5,5'-dibromometilsesamin mampu menempati posisi yang sama dengan cyclopamine dan mekanisme kerjanya mungkin bekerja pada reseptor SMO.

Saran dalam penelitian ini adalah perlu dilakukan pengujian aktivitas 5,5'-dibromometilsesamin secara in vivo.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Abidi, A., (2014), Hedgehog signaling pathway: A Novel Target for Cancer Therapy: Vismodegib, A Promising Therapeutic Option in Treatment of Basal Cell Carcinomas. *IJP*, 46: 3-12.
2. Ferreira L.G. et al. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, 20: 13384-13421.
3. Husain F., Rifai Y., & Tahir D. (2014). Penentuan Bobot molekul dan Karakterisasi Kristalografi Senyawa Derivat Sesamin sebagai Kandidat Antikanker Penghambat Glioma (GLI). *Fakultas Farmasi. Universitas Hasanuddin, Makassar*: 1-6.
4. Kitchen D.B. et al. (2004). Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications. *Nat.Rev.Drug.Disc.*, 3: 935-949.
5. Mohan V. et al. (2005). Docking: Successes and Challenges. *Current Pharmaceutical Design*, 11(3): 323-333.
6. Mukesh B. & Rakesh K. (2011). Molecular Docking: A Review. *IJRAP*, 2(6): 1746-1751.
7. Pranowo H.D. & Hetadi A.K.R. (2011). *Pengantar Kimia Komputasi*. Penerbit Lubuk Agung, Bandung: 1-118.
8. Pranowo H.D. (2009). Teknologi Informasi dalam Mendukung Riset di Bidang Kimia. *Prosiding Seminar Nasional Kimia dan Pendidikan Kimia*: 10-24.
9. Reddy A.S. et al. (2007). Virtual Screening in Drug Discovery - A Computational Perspective. *Current Protein and Peptide Science*, 8(4): 329-351.
10. Young D.C., Wiley J., & Sons. (2011). *Computational drug design - A Guide for Computational and Medicinal Chemists; a book review*. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 14(2): 215-216.