



REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00202275745, 15 Oktober 2022

Pencipta

Nama : **Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked (PA), Sp.PA, Qurratu Kasturi Jml dkk**

Alamat : **Jl. Bambu Runcing, Pahlawan, Medan Perjuangan, Medan, SUMATERA UTARA, 20233**

Kewarganegaraan : **Indonesia**

Pemegang Hak Cipta

Nama : **Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara**

Alamat : **Jl. Kapten Muchtar Basri No. 3 Glugur Darat II Medan Timur, Medan, SUMATERA UTARA, 20238**

Kewarganegaraan : **Indonesia**

Jenis Ciptaan : **Karya Ilmiah**

Judul Ciptaan : **Efektifitas Studi Molecular Docking Terhadap Penemuan Obat Terbarukan**

Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia : **17 Februari 2022, di Medan**

Jangka waktu perlindungan : **Berlaku selama hidup Pencipta dan terus berlangsung selama 70 (tujuh puluh) tahun setelah Pencipta meninggal dunia, terhitung mulai tanggal 1 Januari tahun berikutnya.**

Nomor pencatatan : **000391486**

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.

Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



a.n Menteri Hukum dan Hak Asasi Manusia
Direktur Jenderal Kekayaan Intelektual
u.b.
Direktur Hak Cipta dan Desain Industri

Anggoro Dasananto
NIP.196412081991031002

Disclaimer:

Dalam hal pemohon memberikan keterangan tidak sesuai dengan surat pernyataan, Menteri berwenang untuk mencabut surat pencatatan permohonan.

LAMPIRAN PENCIPTA

No	Nama	Alamat
1	Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked (PA), Sp.PA	Jl. Bambu Runcing, Pahlawan, Medan Perjuangan
2	Qurratu Kasturi Jmi	Desa Berlian Jaya, Janarata
3	Indah Syaidatul Mursidah	Dusun Merpati Putih, Rantau
4	Luthfiyyah Syahrial	Jl. B. Katamso Gg. Rakyat No. 31



EFEKTIVITAS STUDI *MOLECULAR DOCKING* TERHADAP PENEMUAN OBAT TERBARUKAN

Qurratu Kasturi Jml, Indah Syaidatul Mursidah, Luthfiyyah Syahrial,

Humairah Medina Liza Lubis

Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera

Utara Email: qurratukasturijml@gmail.com

ABSTRAK

Latar belakang: Secara global masyarakat sering mengeluhkan berbagai masalah kesehatan, berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS) pada 9 Februari 2022, persentase masyarakat Indonesia yang memiliki keluhan kesehatan sebanyak 27,23%. Keluhan kesehatan sering dikaitkan dengan penggunaan obat-obatan, namun obat juga dapat memberikan berbagai efek samping dan reaksi obat yang dapat merugikan serta mengancam jiwa. Penemuan obat baru yang efektivitasnya diharapkan jauh lebih baik dan efek samping minimal yang ditimbulkan membutuhkan penelitian yang panjang. Hal ini dikarenakan harus melewati beberapa tahapan uji klinis untuk mengetahui toksisitas, farmakokinetik, dan farmakodinamik obat tersebut. Untuk itu beberapa penelitian telah menemukan berbagai metode untuk penemuan obat terbaru yang lebih praktis dan lebih cepat, dengan kemajuan di bidang komputasi salah satu metodenya adalah metode *molecular docking*. Metode ini digunakan dengan cara memprediksi pengikatan satu 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.

Tujuan: Membuktikan efektivitas metode *molecular docking* dan aplikasinya dalam penemuan obat terbaru.

Metode: Metode penulisan menggunakan *literature review*, dengan mengumpulkan teori dasar yang relevan, termasuk algoritma pengambilan sampel dan fungsi penilaian, yang disadur dari Scopus, PubMed, dan ProQuest. Sebanyak 223 artikel dikumpulkan. Tujuh artikel terdiri dari 3 tinjauan sistematis dan 6 *original research*, dimasukkan untuk ulasan.

Hasil: Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa *molecular docking* efektif dalam membantu peneliti untuk memprediksi pengikatan molekul obat prospektif dengan target proteinnya dan sesuai untuk beberapa penyakit.

Kesimpulan: Studi *molecular docking* memiliki efektivitas terhadap obat terbaru.

Kata Kunci: Efektivitas, *molecular docking*, obat terbaru

THE EFFECTIVENESS OF MOLECULAR DOCKING STUDIES ON THE DISCOVERY OF RENEWABLE DRUGS

Qurratu Kasturi Jml, Indah Syaidatul Mursidah, Luthfiyyah

Syahrial, Humairah Medina Liza Lubis

Faculty of Medicine, Universitas Muhammadiyah Sumatera

Utara Email: qurratukasturijml@gmail.com

ABSTRACT

Background: Globally, people often complain about various health problems, based on data from the Central Statistics Agency (BPS) on February 9, 2022, the percentage of Indonesian people who have health complaints is 27.23%. Health complaints are often associated with the use of drugs, but drugs can also provide various side effects and drug reactions that can be detrimental and life-threatening. The invention of a new drug whose effectiveness is expected to be much better and have minimal side effects requires extensive research. This is because it must pass several stages of clinical trials to determine the toxicity, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the drug. For this reason, several studies have found various methods for the discovery of renewable drugs that are more practical and faster, with advances in computing, one of the methods is the molecular docking method. This method is used by predicting the binding of a drug candidate molecule to its target protein, predicting the affinity and activity of a drug candidate molecule, and looking at the three-dimensional geometry of the compound bound to the protein active site.

Purpose: Proving the effectiveness of the molecular docking method and its application in the discovery of renewable drugs.

Method: The writing method uses a literature review, by collecting relevant basic theories, including sampling algorithms and scoring functions, which are adapted from Scopus, PubMed, and ProQuest. A total of 223 articles were collected. Seven articles consisting of 3 systematic reviews, 6 original research, were included for review.

Results: Based on the research results, it is known that molecular docking is effective in helping researchers to predict the binding of prospective drug molecules to their protein targets and is suitable for several diseases.

Conclusion: Molecular docking studies have effectiveness against renewable drugs.

Keywords: Effectiveness, molecular docking, renewable drugs

PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Secara global masyarakat sering mengeluhkan berbagai masalah kesehatan yang dialami baik dikarenakan penyakit yang diderita maupun dikarenakan faktor pencetus lainnya. Begitu banyak upaya yang dilakukan untuk mengatasi keluhan masyarakat tersebut salah satunya adalah dengan pemberian tatalaksana farmakologi seperti obat-obatan. Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS) pada 9 Februari 2022, persentase masyarakat Indonesia yang memiliki keluhan kesehatan sebanyak 27,23% (Badan Pusat Statistik., 2021).

Keluhan kesehatan sering dikaitkan dengan penggunaan obat-obatan, namun disamping manfaat obat untuk mengatasi keluhan tersebut, obat juga dapat memberikan berbagai efek samping dan reaksi obat yang dapat merugikan serta mengancam jiwa. Hal ini dapat diperberat dengan berbagai faktor predisposisi seperti pasien yang mengalami immunosupresi, gangguan kognitif, depresi, alkoholisme, penyakit ginjal kronis, disfungsi hati, dan koagulopati (Lewis, Karpa and Felix, 2015). Namun tidak sedikit juga beberapa masalah kesehatan yang sampai saat ini belum ditemukan obat yang tepat untuk mengatasi keluhan kesehatan tersebut.

Menemukan obat baru dengan efektivitas yang lebih baik dan sedikit efek samping yang ditimbulkan untuk pencegahan dan pengobatan pada kondisi medis yang berbeda membutuhkan waktu yang relatif lama. Hal ini dikarenakan harus melewati beberapa tahapan uji klinis untuk mengetahui toksisitas, farmakokinetik, dan farmakodinamik obat tersebut. Uji ini harus dilakukan untuk mengevaluasi keamanan dan kemanjuran berbagai obat pada subjek manusia, sehingga ketika obat ini dipasarkan di kalangan masyarakat luas sudah aman untuk digunakan baik untuk pencegahan, diagnose, maupun sebagai pengobatan (David and Kim, 2022).

Untuk itu beberapa penelitian telah menemukan berbagai metode untuk penemuan obat yang lebih praktis dan lebih cepat, dengan kemajuan di bidang komputasi maka komputer dapat digunakan dalam mengoptimasi aktivitas, geometri, dan reaktivitas sebelum senyawa disintesis secara eksperimental. Salah satu metodenya adalah metode *docking*. Metode ini digunakan dengan cara 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. Jenis *molecular docking* 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* (Pratama, Rifai and Marzuki, 2017).

Molecular docking adalah metode desain obat berbasis struktur yang pertama kali dikembangkan pada pertengahan tahun 80-an untuk memprediksi mode pengikatan senyawa aktif yang diketahui dan secara virtual dapat melihat senyawa aktif obat secara digital untuk mengurangi biaya dan mempercepat waktu saat melakukan penemuan obat. Beberapa perangkat lunak dikembangkan selama beberapa dekade terakhir, diantaranya adalah beberapa contoh terkenal, seperti *AutoDock*, *AutoDock Vina*, *DockThor*, *EMAS*, *FlexX* dan *Molegro Virtual Docker* (Torres *et al.*, 2019).

Molecular docking telah menjadi teknik yang paling banyak digunakan dan tidak sedikit dari peneliti berhasil menemukan senyawa obat terbaru dengan menggunakan metode ini. Proses *docking* sendiri melibatkan dua langkah dasar, diawali dengan prediksi konformasi ligan serta posisi dan orientasinya di dalam situs yang biasanya disebut sebagai pose dan selanjutnya dilakukan penilaian afinitas. Kedua langkah ini berkaitan dengan metode pengambilan sampel dan skema penilaian (Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., Cui, 2011).

Beberapa ulasan membahas peran dan aplikasi *docking*, serta dalam desain dan pengembangan obat, telah banyak dilaporkan. Namun, harus dicatat bahwa penggunaan dan aplikasi *docking* semakin hari semakin berkembang sejak kemunculannya yang pertama. Meskipun pertama kali dikembangkan untuk menyelidiki pengenalan molekul berupa molekul besar dan kecil, sekarang juga banyak digunakan untuk membantu berbagai tugas program penemuan obat, seperti identifikasi hit dan optimalisasi, reposisi obat, identifikasi target posteriori (skrining terbalik), multi-target desain ligan, dan reposisi seperti yang terlihat pada Gambar 1 (Pinzi and Rastelli, 2019).



Gambar 1. Aplikasi utama *molecular docking* dalam penemuan obat saat ini. Digunakan untuk membantu merasionalisasi aktivitas ligan menuju target yang diminati dan untuk melakukan *structure-based virtual screening campaigns*. Dapat juga digunakan untuk mengidentifikasi serangkaian target yang ligannya komplementaritasnya (*target fishing* dan *profiling*), beberapa di antaranya berpotensi menghasilkan reaksi merugikan obat yang tidak terduga (prediksi di luar target). Selain itu, docking juga saat ini digunakan untuk identifikasi ligan yang secara bersamaan mengikat ke kumpulan target yang dipilih (polifarmakologi) dan untuk mengidentifikasi penggunaan baru untuk senyawa kimia dengan profil keamanan yang telah dioptimalkan (*drug repositioning*) (Pinzi and Rastelli, 2019).

Dengan memanfaatkan kecanggihan teknologi saat ini, penelitian-penelitian lebih mudah dilakukan dan perlu dibahas seberapa jauh efektivitas *Computer-aided drug design (CADD)* untuk merancang obat baru dengan bantuan komputer dengan metode *molecular docking*.

2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang diangkat adalah apakah studi *molecular docking* efektif terhadap penemuan obat terbaru?

3. Tujuan Penelitian

3.1. Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengulas studi *molecular docking* terhadap penemuan obat terbaru.

3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui apakah *molecular docking* dapat digunakan sebagai salah satu metode penemuan obat.
2. Mengetahui seberapa jauh efektivitas *molecular docking* terhadap penemuan obat terbaru.

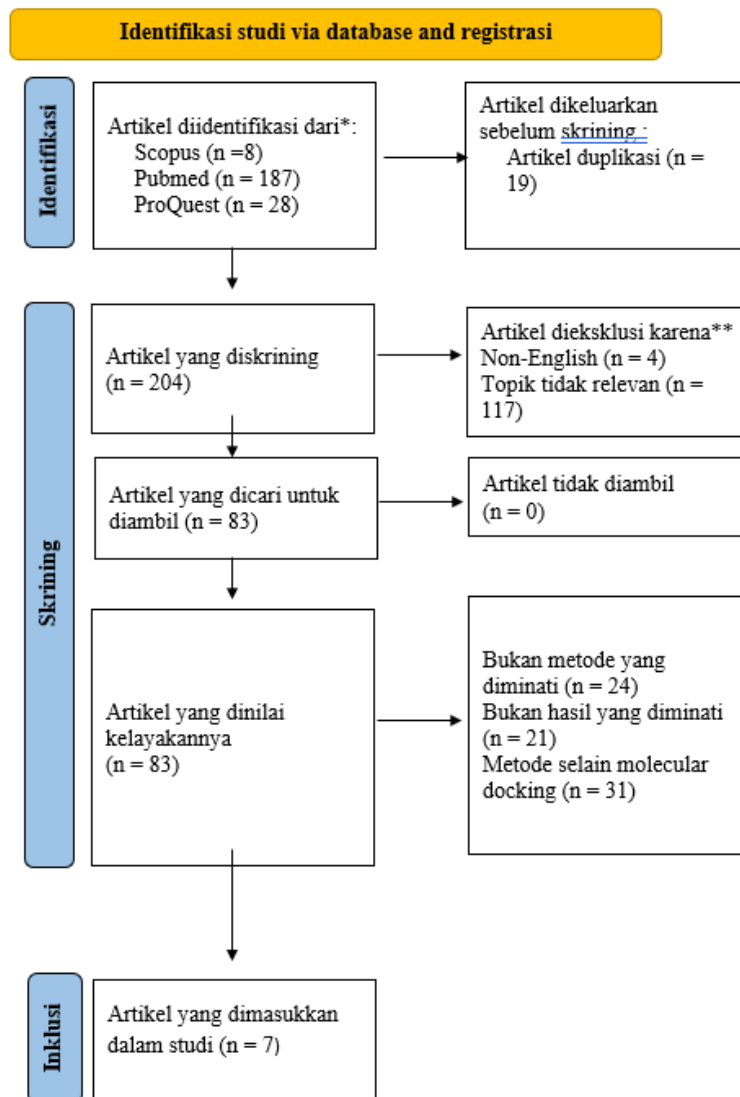
4. Manfaat Penelitian

1. Bagi peneliti, memberikan pengalaman dalam bidang penelitian yang dilakukan dan meningkatkan pengetahuan mengenai efektivitas *molecular docking* terhadap penemuan obat terbaru memanfaatkan teknologi digital dan komputasi berupa *computer-aided drug design*.
2. Bagi mahasiswa, studi *molecular docking* dapat dijadikan sebagai salah satu rujukan untuk praktik farmakologi.
3. Bagi institusi pendidikan, sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya dan institusi dapat mengembangkan hasil penelitian ini pada tingkat yang lebih tinggi.

METODE PENELITIAN

1. Metode Pengumpulan Data

Desain penelitian yang digunakan adalah metode *literature review*, semua data-data dalam penelitian diperoleh melalui penggalian dan penelitian sejumlah literatur berupa buku, catatan, maupun laporan hasil penelitian terdahulu yang dinilai memiliki hubungan serta dapat mendukung pemecahan masalah yang berhubungan dengan tema pembahasan dan disesuaikan dengan topik ulasan. Sebanyak 223 artikel dikumpulkan. Tujuh artikel terdiri dari 3 tinjauan sistematis dan 6 *original research*, dimasukkan untuk ulasan.



Gambar 2 Diagram PRISMA dalam proses seleksi dari studi kelayakan

2. Sumber Data

Sumber data yang diperoleh adalah data sekunder, dimana data yang ditemukan berasal dari *database* elektronik yaitu hasil penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya baik dari jurnal nasional maupun internasional yang terpublikasi, terindeks, dan dengan kemuktahiran maksimal 5 tahun. Data yang diperoleh berhubungan dengan judul dan dikaitkan dengan tujuan dari penulisan penelitian ini yaitu mengenai studi *molecular docking* yang digunakan sebagai salah satu metode penemuan obat terbaru.

3. Metode Analisis Data

Metode analisis data pada penelitian ini adalah metode *critical appraisal*, yaitu proses analisis data dengan mengevaluasi secara cermat dan sistematis suatu artikel penelitian untuk menentukan reabilitas, validitas, dan kegunaannya dalam praktik klinis. Pada penelitian kali ini akan menganalisis beberapa jurnal atau hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dan akan dikaitkan dengan judul penelitian yang diangkat oleh penulis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian (Pratama, Rifai and Marzuki, 2017) (metode *molecular docking* memiliki peran penting dalam desain obat rasional. *molecular docking* yang dilakukan menggunakan perangkat lunak *Molecular Operating Environment (MOE)*. Sebelum dilakukan *docking*, terlebih dahulu dilakukan uji senyawa 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.

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 (Pratama, Rifai and Marzuki, 2017).

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 (Pratama, Rifai and Marzuki, 2017).

Berdasarkan hasil penelitian (Pratama, Rifai and Marzuki, 2017) maka dapat disimpulkan bahwa *5,5"-dibromometilsesamin* memiliki afinitas terhadap reseptor *SMO (pdb 4O9R)* dengan *docking score* -7.8500 dengan residu asam amino yang sama dengan *native ligand (cyclopamine)* yaitu *Glu518*, menunjukkan bahwa *5,5"- dibromometilsesamin* mampu menempati posisi yang sama dengan *cyclopamin* dan mekanisme kerjanya mungkin bekerja pada reseptor *MSO*. Pada penelitian ini disarankan untuk melakukan pengujian aktivitas *5'5-dibromometilsesamin* secara *in vivo*.

Pada penelitian (Sari, Junaidin and Pratiwi, 2020) dilakukan *docking* *PHQJXQDNDQ UHVHSWRU α -glukosidase* kode *PDB 3W37*. Senyawa uji yang digunakan yaitu senyawa flavonoid dari tanaman kumis kucing serta obat pembanding akarbose. *Molecular docking* digunakan untuk memprediksi kompleks ligan dengan reseptor. Kemudian hasil skor *docking* senyawa turunan flavonoid dibandingkan dengan skor *docking* akarbose yang merupakan inhibitor -glukosidase. Jika skor hasil *docking* senyawa turunan flavonoid lebih rendah dibanding akarbose maka dapat diprediksi senyawa tersebut memiliki aktivitas penghambatan yang baik dibanding dengan akarbose. Adapun cara kerja preparasi reseptor diantaranya.

1. Preparasi Reseptor

Reseptor yang digunakan diunduh dari Protein Data Bank. Reseptor makromolekul protein dipisahkan dari molekul lain yang tidak perlu beserta ligan. Pemisahan menggunakan *Discovery Studio. AutodockTools-1.5.6rc3* digunakan untuk mengoptimasi penambahan atom *Hidrogen* dan *Compute Gasteiger*.

2. Verifikasi Metode *Docking*

Metode *docking* diverifikasi oleh metode *re-docking* menggunakan ligan alami (*acarbose*) dari *co-crystal* yang ditemukan di reseptor dengan kode *PDB 3W37*.

3. Preparasi ligan

Senyawa flavonoid atau ligan dari Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus B.*) dibuat menggunakan perangkat lunak *Arguslab*, setelah itu dilakukan optimasi geometri menggunakan metode semiempirik (*PM3*). Hasil optimasi akan dikonversi menggunakan *Open Babel* ke file *PDB*. Senyawa uji disiapkan menggunakan *AutodockTools 1.5.6rc3*. Koordinat kotak grid ditentukan berdasarkan koordinat ligan co-kristal untuk file akseptor digunakan selama validasi, lalu kemudian dilakukan proses penambatan menggunakan *Autodock Vina*.

4. Analisis dan visualisasi hasil *docking*

Penentuan konformasi ligan *docking* (pose terbaik) dilakukan dengan memilih ligan konformasi dengan energi ikatan terendah. Hasil dan pose *docking* terbaik akan dianalisis menggunakan *Discovery Studio*. Residu asam amino, konstanta

inhibisi prediksi, ikatan hydrogen, dan energi bebas merupakan parameter yang akan dianalisis.

Berdasarkan hasil penelitian (Sari, Junaidin and Pratiwi, 2020) maka dapat disimpulkan bahwa dengan adanya metode *molecular docking* ditemukan bahwa senyawa turunan flavonoid pada kumis kucing (*Orthosiphon stamineus B.*) belum berpotensi untuk dijadikan sebagai kandidat obat antidiabetes-tipe 2 dalam menggantikan akarbosa melalui mekanisme penghambatan α -glukosidase. Adapun saran penelitian ini perlu dilakukan kajian HKSA pada senyawa 5,6,7,3'-tetrametoksi-4'-hidroksi-8-C-prenylflavon guna meningkatkan kemampuan aktivitas penghambatan pada α -glukosidase yang bisa menyaingi akarbosa.

Berdasarkan hasil penelitian (Susanti *et al.*, 2019) menyimpulkan bahwa dengan menggunakan metode *molecular docking* ditemukan terpinen-4-ol memiliki potensi sebagai anti-inflamasi pada aterosklerosis secara molecular karena berkaitan dengan protein *ERK1*, *ERK2*, *JNK1*, *JNK2* dan *p38MAPK* dengan energi ikatan masing-masing 5,12; -5,24; -5,08; -5,88; -4,99; -4,89 kkal/mol sehingga dapat menghambat protein *ERK1*, *ERK2*, *JNK1*, *JNK2* dan *p38MAPK*. Adapun cara kerja pada penelitian tersebut diantaranya:

1. Preparasi dan Optimasi Senyawa *Terpinen-4-ol*

Program *HyperChem 8* digunakan untuk mengoptimasi dan membuat struktur tiga dimensi *terpinene-4-ol*. Optimasi Struktur menggunakan metode komputasi semiempiris *AM1* dan dilakukan kalkulasi dengan *single point* serta optimasi geometri.

2. Preparasi Protein

Preparasi protein dapat dilakukan dengan cara memilih protein aktif yang berikatan dengan *native ligand*, kemudian program *Chimera 1.10.1* akan digunakan untuk memisahkan *native ligand*.

3. Validasi Metode *Molecular Docking*

Validitas metode *molecular docking* dapat dilakukan dengan cara mendocking kembali *native ligand* yang terdapat di protein target yang sebelumnya telah mengalami preparasi dengan menggunakan program *Autodock 4.2*. Apabila nilai *Root Mean Square Deviation (RMSD)* yang diperoleh $\leq 3\text{\AA}$ maka metode ini dapat dikatakan valid.

4. Docking Terpinen-4-ol Pada Protein Target

Program *Autodock 4.2* dengan *grid box* hasil validasi digunakan untuk mendockingkan *terpinen-4-ol* yang telah dioptimasi dengan protein target tanpa *native ligand*. *Molekular docking* menghasilkan senyawa konformasi tertentu yang memiliki energi ikatan terendah untuk dapat mengikat protein target.

Berdasarkan penelitian (Guleria *et al.*, 2021) menyimpulkan metodologi skrining virtual pertama kali berhasil diterapkan untuk Aktin I pada *P. falciparum* menggunakan desain obat berbasis struktur. Perpustakaan molekul yang beragam disaring untuk menemukan molekul hit potensial berdasarkan *EFEF*. Interaksi ligan protein dan sifat *ADMET* dari molekul dengan skor tertinggi ditemukan menguntungkan.

Diantara molekul dengan skor tertinggi yang dipilih lima molekul yaitu *ZINC30724344*, *ZINC13515285*, *ZINC03943903*, *ZINC95098956*, dan *ZINC03984030* terlihat lebih menonjol sebagai kandidat potensial untuk pengembangan obat lebih lanjut. Temuan saat ini memberikan titik awal yang cocok untuk analisis *in vitro* dan *in vivo* lebih lanjut untuk mengeksplorasi Aktin I sebagai target obat optimal yang dapat menghadapi resistensi obat. Berikut ini cara kerjanya:

1. Pengambilan Pustaka protein dan ligan

Struktur kristal aktin I *P. Falciparum* (*PDB ID: 4CBU*) dari data bank protein menggunakan format *pdb*. Penyaringan virtual perpustakaan molekul organik dari database *NPACT* dapat dilakukan dengan mengunduh database yang dalam format *mol2*.

2. Persiapan protein target

Struktur kristal *P. Falciparum Actin I* (*PDB ID:4CBU*) memiliki resolusi 1,3 Å dan ligan ATP yang terikat dengan rantai G dan rantai A. Kantong pengikat terletak di rantai A, tetapi jauh dari kantong G. Oleh karena itu, melalui *UCSF* rantai G akan dihilangkan dan hanya mempertimbangkan rantai A dalam studi *docking* lebih lanjut. Sebelum *docking*, molekul ligan terikat juga akan dihilangkan. Protein disiapkan untuk studi *docking* dengan menetapkan *hydrogen*, polaritas, menghitung muatan *Gasteiger* ke struktur protein dan mengubah struktur protein dari format *pdb* ke format *pdqt* menggunakan

AutoDock1.5.4.

3. Persiapan perpustakaan ligan untuk penyaringan virtual

Pustaka basis data target aktivitas senyawa berbasis tumbuhan alami diunduh dari basis data *ZINC* dalam format *MOL2*, kemudian akan digunakan untuk melakukan studi docking. Pustaka berada dalam satu file molekuler dan semua molekul ligan diekstraksi darinya dengan bantuan skrip *PERL*, kemudian semua molekul ligan akan diubah menjadi format *PDB* dari format *MOL2* dengan menggunakan *babel* terbuka dengan bantuan skrip *PERL*.

4. *Molecular Docking*

Semua ligan dalam perpustakaan molekul organik digunakan untuk melakukan studi *molecular docking* terhadap Aktin I untuk menemukan molekul hit potensial untuk eksperimen penemuan obat lebih lanjut. Untuk melakukan studi docking, digunakan versi 4.2 dari *AutoDock*. *AutoDock* menggunakan *Algoritma Genetiks Lamarckian (LGA)* dan didasarkan pada medan gaya energi bebas semiempiris. *Grid docking* akan diatur secara manual dengan cara melalui visualisasi protein dan grid untuk menutupi seluruh situs pengikatan Aktin I. Ukuran grid didefinisikan sebagai X=54, Y=54 dan Z=54 dan koordinat yang digunakan untuk docking perpustakaan ligan dengan *4CBU* adalah X=9.175, Y=20.366, dan Z=18.583. Selanjutnya untuk *molecular docking* untuk setiap molekul, sepuluh run *LGA* dilakukan. Residu berinteraksi utama di situs pengikatan adalah *Asn17*, *Lys19*, *Tyr338*, *Lys337*, *Lys214*, *Gln215*, dan residu terdekat lainnya. Akhirnya, *molecular docking* dilakukan pada protein target dengan semua ligan dari perpustakaan menggunakan skrip *PERL* yang dikembangkan sendiri, yang digunakan untuk menyaring sejumlah besar molekul ligan ini satu per satu. Senyawa skor tertinggi dipilih berdasarkan energi ikat ligan dengan reseptor. Semakin rendah energi ikat ligan dengan reseptor maka semakin kuat ikatannya dengan reseptor target.

5. Studi interaksi dan visualisasi kompleks

The UCSF Chimera 1.8.1 digunakan untuk memvisualisasikan dan menganalisis kompleks ligan dan protein. Interaksi seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik juga dianalisis menggunakan *Ligplot+*. Plot yang dihasilkan telah menunjukkan pola interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen

antara atom rantai utama/rantai samping protein dengan ligan.

6. Prediksi toksisitas *ADME*

Prediksi profil farmakokinetik senyawa potensial dilakukan dengan menggunakan *pkCSM* dengan memasukkan prediksi toksisitas, metabolisme, distribusi, penyerapan, dan ekskresi. Beberapa sifat lain seperti sebagai deskriptor molekuler dan sifat kemungkinan obat juga dianalisis dengan bantuan *pkCSM*. Sifat kemungkinan obat diprediksi sesuai dengan Aturan Lima Lipinski.

Berdasarkan hasil penelitian (Beny, Yana and Leorita, 2020) dilakukan proses *docking* dari senyawa *leonurin* dan turunannya terhadap enzim *Siklooksigenase-2* (*COX-2*) sebagai anti inflamasi. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa senyawa *leonurin* dan turunannya memiliki aktivitas penghambatan terhadap reseptor *COX-2*.

Proses penelitian ini menggunakan kode reseptor *6COX* yang di download dari situs *protein data bank (PDB)*, validasi *docking* dilakukan dengan menambatkan ligan-reseptor dengan parameter berupa nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) $< 2\text{\AA}$. Dari hasil validasi *docking* diperoleh nilai RMSD $0,31\text{\AA}$. Analisis hasil *docking* menunjukkan bahwa *leonurin* dan turunannya diprediksi memiliki interaksi yang baik terhadap reseptor *COX-2*. Hasil *docking* menunjukkan nilai energi ikatan terendah *reseptor-ligand* (ΔG) terbaik pada senyawa turunan 11 yaitu sebesar $-7,95$ kkal/mol (Beny, Yana and Leorita, 2020).

Berdasarkan penelitian (Tao *et al.*, 2020) *molecular docking* digunakan untuk memverifikasi apakah delapan senyawa teratas memiliki peran penting dalam regulasi *ACE2*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua senyawa kunci dalam jaringan memiliki afinitas yang kuat dengan protein *ACE2* dan protein *SARS-CoV-2 3CL*. *Baicalein* (*MOL002714*) adalah bahan aktif paling stabil dalam pengikatan *SARS-CoV-2 3CL*.

Sementara itu, *quercetin* (*MOL000098*) menunjukkan hubungan yang kuat dengan *ACE2*. *Quercetin* molekul kecil menunjukkan pola ikatan yang kompak dengan kantong aktif protein *ACE2*. *Quercetin* dapat membentuk empat ikatan hidrogen dengan residu asam amino *Lys745*, *Tyr613*, *His493*, dan *Asp609*, membuat *quercetin* dan *ACE2* membentuk kompleks yang stabil. Maka dapat

disimpulkan bahwa dengan adanya *molecular docking* dapat menunjukkan *baicalein* dan *quercetin* adalah dua senyawa teratas yang menunjukkan bahwa mereka mungkin memainkan peran penting dalam pengobatan *SARS-CoV-2* (Tao *et al.*, 2020).

Penelitian (Xia *et al.*, 2020) dengan menggunakan teknologi *molecular docking* ditemukan mekanisme potensial *LQC* dengan menggunakan jaringan farmakologi dan analisis komputasi docking molekuler. Hal ini dapat membantu perjuangan global melawan pandemi *COVID-19*. Penelitian ini dilakukan dengan menentukan gen yang paling signifikan dari dua subnetwork kritis, protein reseptor yang dikodekan oleh gen yang dipilih dicari di database *Uniprot* struktur 3D protein dalam basis data *RCSB PDB*. Struktur 2D untuk ligan molekul diunduh dari database. Perangkat lunak *ChemBio 3D* digunakan untuk menghitung dan mengeksport struktur 3D dengan meminimalkan energi. Perangkat lunak *PyMOL 2.4.0* melakukan dehidrasi protein reseptor dan perangkat lunak *Autodock* digunakan untuk melakukan hidrogenasi dan perhitungan muatan protein. Parameter situs *docking* protein reseptor ditetapkan dimana ligan molekul kecil mengikat. Akhirnya, *Autodock Vina* digunakan untuk mengikat protein reseptor dengan ligan molekul kecil dari senyawa aktif *LQC* (Xia, Q *et al.*, 2020).

KESIMPULAN

Maka dapat disimpulkan bahwa *molecular docking* memiliki efektivitas terhadap penemuan obat terbaru, hal ini didukung dari beberapa hasil penelitian yang sudah pernah dilakukan. Dimana peneliti menggunakan metode *molecular docking* untuk memprediksi pengikatan molekul obat prospektif dengan target proteinnya agar dapat menilai efektivitas senyawa pada obat apakah memiliki potensi atau tidak sebagai salah satu alternatif pengobatan. Dengan adanya *molecular docking* penemuan obat terbaru akan lebih cepat dan praktis,

UCAPAN TERIMAKASIH

Alhamdulillah, Puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas berkat dan karunia-Nya kami dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul “Evektivitas Studi *Molecular Docking* Terhadap Penemuan Obat Terbarukan”. Penulisan karya tulis ilmiah ini sebagai wujud mengikuti kegiatan kegiatan Perlombaan Karya Tulis Ilmiah Nasional Teknologi Informasi dan Komunikasi Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (LKTIN-TIK UMSU). Shalawat beserta salam kami ucapkan kepada Nabi Muhammad SAW, semoga kita mendapatkan syafaat di Yaumul Mahsyar kelak,

Pada kesempatan kali ini, kami sebagai penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
2. Dr. dr. Nurfadly, M. KT selaku wakil Dekan 1 Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
3. dr. Muhammad Edy Syahputra nasution, M. Ked (ORL-HNS), Sp. THT- KL selaku Wakil Dekan 3 Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
4. Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA), Sp.PA selaku pembimbing dan Ketua Unit Kemahasiswaan, Kerjasama dan Alumni Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.
5. Anggota tim yang sudah bekerja sama dengan baik untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

Medan, 09 Februari 2022

Penulis

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Pusat Statistik. (2021). Persentase Penduduk yang Mempunyai Keluhan Kesehatan (SP2020) pada September mencatat jumlah penduduk sebesar*, pp. 21–22. Available at: <https://www.bps.go.id/searchengine/result.html>.
- Beny, R., Yana, N. R. A. and Leorita, M. (2020) ‘Desain Turunan Senyawa Leonurine Sebagai Kandidat Obat Anti Inflamasi’, *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 6(1), pp. 181–191. doi: 10.22487/j24428744.2020.v6.i1.15025.
- David, S. and Kim, P. Y. (2022) ‘Drug Trials’, NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.pp. 1–5.
- Guleria, V. *et al.* (2021) ‘Pharmacokinetic and molecular docking studies to design antimalarial compounds targeting Actin I’, 15(6).
- Lewis, P. R., Karpa, K. D. owhowe. and Felix, T. M. atthe. (2015) ‘Adverse Effects of Common Drugs: Adults’, *FP essentials*, 436(Cdc), pp. 23–30.
- Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., Cui, M. (2011) ‘Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. Current Computer-Aided Drug Design.’, *Curr. Comput. Aid. Dru. Des.*, 7(2), pp. 146–157. Available at: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cad/2011/00000007/00000002/art00008%0Ahttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>.
- Pinzi, L. and Rastelli, G. (2019) ‘Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery’, *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18). doi: 10.3390/ijms20184331.
- Pratama, A. A., Rifai, Y. and Marzuki, A. (2017) ‘Docking Molekuler Senyawa 5,5’-Dibromometilsesamin’, *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 21(3), pp. 67–69. doi: 10.20956/mff.v21i3.6857.
- Sari, I. W., Junaidin, J. and Pratiwi, D. (2020) ‘STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA FLAVONOID HERBA KUMIS KUCING (*Orthosiphon stamineus* B.) PADA RESEPTOR α -GLUKOSIDASE SEBAGAI

ANTIDIABETES TIPE 2', *Jurnal Farmagazine*, 7(2), p. 54. doi: 10.47653/farm.v7i2.194.

Susanti, N. M. P. *et al.* (2019) 'Molecular Docking Terpinen-4-Ol Sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara in Silico', *Jurnal Kimia*, p. 221. doi: 10.24843/jchem.2019.v13.i02.p16.

Tao, Q. *et al.* (2020) 'Network pharmacology and molecular docking analysis on molecular targets and mechanisms of Huashi Baidu formula in the treatment of COVID-19', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(8), pp. 1345–1353. doi: 10.1080/03639045.2020.1788070.

Torres, P. H. M. *et al.* (2019) 'Key topics in molecular docking for drug design', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), pp. 1–29. doi: 10.3390/ijms20184574.

Xia, Q. D. *et al.* (2020) 'Network pharmacology and molecular docking analyses on Lianhua Qingwen capsule indicate Akt1 is a potential target to treat and prevent COVID-19', *Cell Proliferation*, 53(12), pp. 1–13. doi: 10.1111/cpr.12949.

SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA TULIS ILMIAH NASIONAL TIK

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama Lengkap : Qurratu Kasturi Jml
Jenis Kelamin : Perempuan
Tempat dan tanggal lahir : Bandar Baru, 19 Maret 2001
Afiliasi : Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara
No. HP : 082235027977
Email : qurratulasturijml@gmail.com

Menyatakan bahwa karya yang berjudul :

EFEKTIVITAS STUDI *MOLECULAR DOCKING* TERHADAP PENEMUAN OBAT TERBARUKAN

Yang diikutsertakan dalam Lomba Karya Tulis Ilmiah Nasional TIK Tahun 2022 merupakan hasil karya sendiri dan belum pernah dipublikasikan serta diikutsertakan dalam perlombaan sejenis.

Jika panitia mendapati adanya pelanggaran aturan maka saya selaku ketua tim bersedia didiskualifikasi dari perlombaan dan menerima segala tuntutan jika di kemudian hari ada pihak yang merasa dirugikan.

Demikian surat pernyataan yang telah saya tanda tangani dalam keadaan sadar tanpa ada campur tangan pihak ketiga.

Diketahui
Dosen Pendamping,



Dr. dr. Humairah Medina Liza Lubis, M.Ked.(PA), Sp.PA

Medan, 9 Februari 2022
Yang membuat pernyataan



Qurratu Kasturi Jml