

BIOINFORMATIKA DASAR Seri Uji Potensi Senyawa Aktif Tanaman Secara In Silico

by Agus Muji Santoso

Submission date: 14-Feb-2022 11:42AM (UTC+0700)

Submission ID: 1761815800

File name: Buku_20Bioinformatika_20Dasar_20-_20Copy.docx (3.31M)

Word count: 5428

Character count: 35158

BIOINFORMATIKA DASAR

**Seri Uji Potensi Senyawa Aktif Tanaman
Secara In Silico**

Agus Muji Santoso

DAFTAR ISI

BAB 1. BIOINFORMATIKA

1.1 Sejarah Singkat

1.1.1 *Tools* pada Bioinformatika

1.2 Aplikasi Bioinformatika

1.2.1 Bidang kesehatan

BAB 2. PREPARASI SAMPEL

2.1 NCBI

2.1.1 Akses database dan seleksi sampel protein target

2.1.2 Cara akses sampel sekuens protein target

2.2 Pubchem

2.2.1 Surfing database

2.2.2 Akses *Canonical SMILE*

2.2.3 Sampel ligan 3D dan 2D

BAB 3. PREDIKSI POTENSI DAN EFEK SAMPING

3.1 PASS Online

3.1.1 Prediksi potensi dan efek samping

BAB 4. PEMODELAN PROTEIN

4.1 Konsep Dasar Pemodelan Homologi

4.2 Swiss Model

4.2.1 Pemodelan protein target

4.2.2 Visualisasi hasil pemodelan

BAB 5. *Molecular Docking*

5.1 Konsep Dasar

5.2 PyRx dan Poseview

5.2.1 Simulasi *docking*

5.2.4 Visualisasi hasil *docking*

5.3 Poseview

5.2.5 Interaksi protein-ligan

BAB 1.
BIOINFORMATIKA

Bioinformatika adalah aplikasi atau alat pada komputer yang digunakan oleh proses analisis untuk memperoleh serta menginterpretasikan data biologi. Bioinformatika merupakan managemen data dalam Biologi Modern dan Kedokteran. Peneliti Bioinformatika melibatkan bantuan program atau software, webserver, dan database untuk melakukan analisis¹⁶ kajian Biologi. Analisis data sekuen genom yang dilakukan pada proyek genom manusia atau *human genome project* adalah salah satu pencapaian utama kajian Bioinformatika. Prospek di bidang Bioinformatika kedepannya yaitu untuk memahami fungsi gen manusia yang nantinya akan mengarah ke penemuan obat atau vaksin dan targetnya serta berbagai macam terapi.

1.1 Sejarah Singkat

16

Tahun lalu setelah proyek genom manusia atau *human genome project* (HGP) dari seluruh dunia telah selesai di₁kukan pemetaan oleh sebagian perusahaan penelitian gen. Namun, dalam beberapa tahun terakhir, dunia ilmiah menyaksikan bahwa ilmuwan telah selesai memetakan keseluruhan dari genome organisme lain dengan data utama yang diperoleh yaitu sekuens gen. Meskipun begitu, data tersebut masih tergolong mentah dan harus masuk tahap analisis selanjutnya, namun adanya sebuah sekuens genomik yang diperoleh dari HGP adalah pencapaian penting dalam perkembangan kajian bidang Bioinformatika.

Sebuah strategi baru untuk melakukan proses sekuensing acak pada seluruh genom atau disebut dengan teknik "shot gun", yang telah digunakan untuk mengurutkan genom mikroorganisme *Haemophilus influenzae* pada tahun 1995. Teknik tersebut dapat menghasilkan pertama kali sekuens gen yang lengkap. Genom bakteri lainnya, seperti *Mycoplasma genitalium* dan *Mycobacterium tuberculosis* juga dilakukan proses sekuensing. Selain bakteri, ilmuwan juga melakukan sekuensing terhadap spesies ragi seperti *Saccharomyces cerevisiae*, dan diikuti 7 spesies eukariot lainnya seperti *Caenorhabditis* (cacing), *Drosophila melanogaster* (lalat buah) dan *Arabidopsis thaliana*.

Sumber pengetahuan yang diperoleh dari data sekuens ini akan memiliki dampak yang cukup besar bagi kita, seperti dalam pemahaman tentang Biologi dan Kedokteran. Sebagai hasil dari penelitian kajian ilmu genomik dan proteomik, kita akan segera mendapatkan informasi dan memahami fungsi setiap gen manusia.

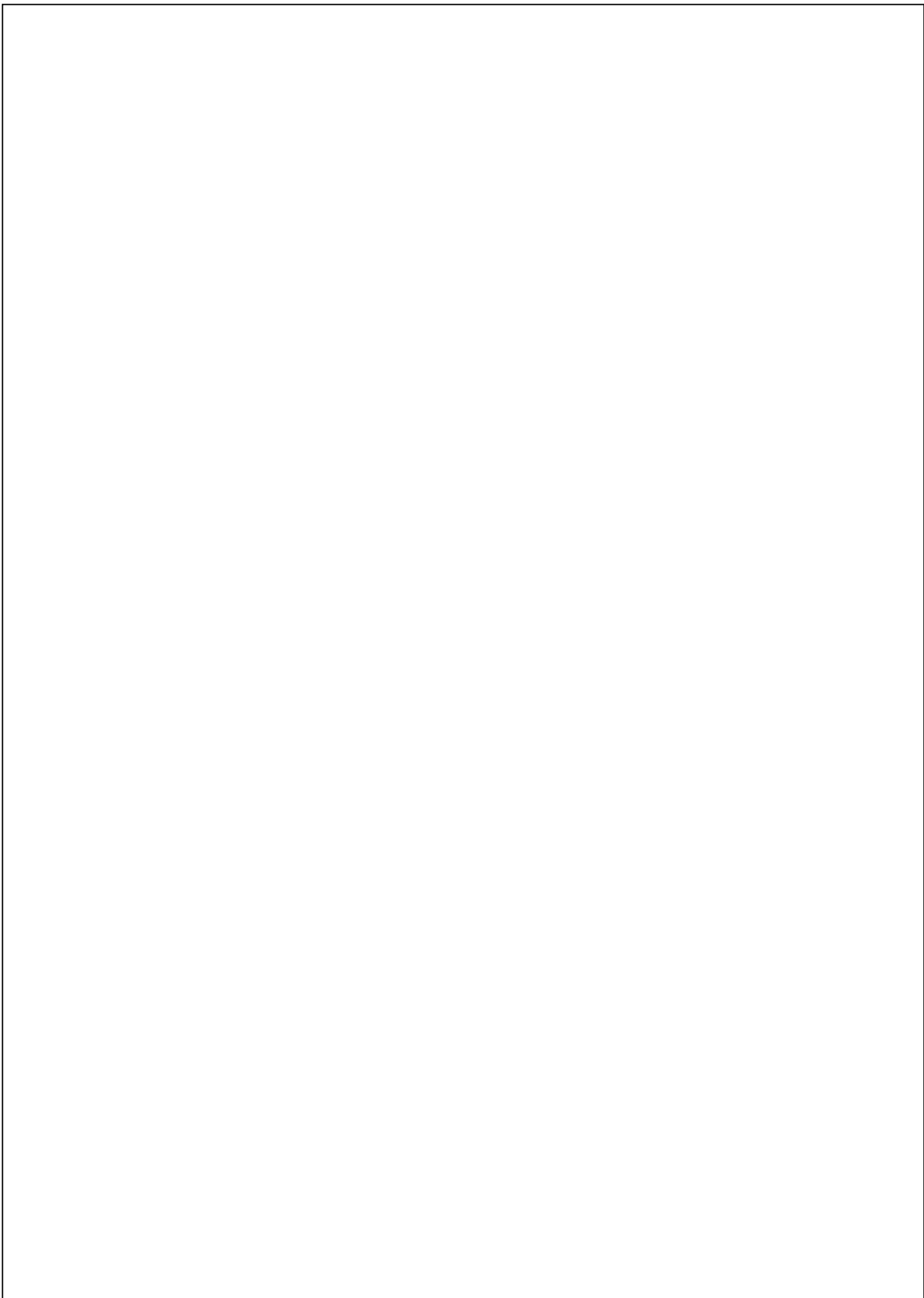
1.1.1 Tools pada Bioinformatika

11

Alat utama yang digunakan dalam Bioinformatika adalah program perangkat lunak komputer atau software dan internet. Aktivitas mendasar adalah analisis urutan DNA dan protein yang menggunakan berbagai macam program dan database yang tersedia di web. Siapa pun dapat melakukannya termasuk dokter hingga ahli Biologi Molekuler yaitu dengan akses ke internet dan situs web kini dapat dengan leluasa menemukan atau mempelajari komposisi molekul biologis seperti asam nukleat ²³n protein. Namun, bukan berarti analisis data genom mentah dapat dengan mudah dilakukan oleh semua orang karena hasil analisis yang diperoleh harus dilakukan pen¹ujian ulang dengan metode penelitian *wet lab* (lab basah). Ahli bioinformatika sekarang menggunakan perangkat lunak yang kompleks untuk mengambil, memilah, menganalisis, memprediksi, dan menyimpan data sekuen DNA serta protein.

Perusahaan komersial besar seperti perusahaan farmasi mempekerjakan ahli bioinformatika untuk melakukan penelitian skala besar dengan berbagai macam kebutuhan software pendukung yang rumit dan terus mengalami peningkatan. Kebutuhan properti akan kajian tersebut meningkat tajam, hal tersebut menyebabkan sebagian besar laboratorium Biologi Medis akan segera memiliki perangkat bioinformatika mereka sendiri. Peneliti perorangan mampu melakukan analisis data sederhana, namun jika proyek penelitian bioinformatika dilakukan dalam skala besar, harus membutuhkan banyak orang yang siap melakukan analis¹ data.

Pertumbuhan ilmu bioinformatika telah menjadi usaha global untuk menciptakan jaringan komputer yang memungkinkan akses data biologis dengan mudah dan memungkinkan pengembangan program perangkat lunak untuk analisis dengan mudah. Beberapa proyek internasional berujuan menyediakan basis data gen dan protein yang tersedia secara bebas untuk seluler komunitas ilmiah melalui internet.



1.2 Aplikasi Bioinformatika

Bioinformatika merupakan disiplin ilmu yang mengkaji pengembangan beberapa metode dan software untuk memahami suatu fenomena biologi. Bioinformatika merupakan gabungan dari Ilmu Komputer, Biologi, dan Matematika untuk menganalisis dan menginterpretasikan data biologi. Peneliti menggunakan analisis *in silico* yang bekerja berdasarkan matematika dan statistika. Secara umumnya bioinformatika digunakan untuk identifikasi kandidat gen dan *single nucleotide polymorphisms* (SNPs). Sering juga terlibat untuk memahami dan mempelajari penyakit yang berdasarkan genetik, keunikan mekanisme adaptasi, sifat yang diinginkan (misalnya dalam pertanian), atau perbedaan antara suatu populasi. Bioinformatika juga dapat digunakan untuk memahami prinsip-prinsip organisasi yang terjadi dalam sekuen asam nukleat dan protein, jadi hal tersebut tergolong dalam kajian proteomik.

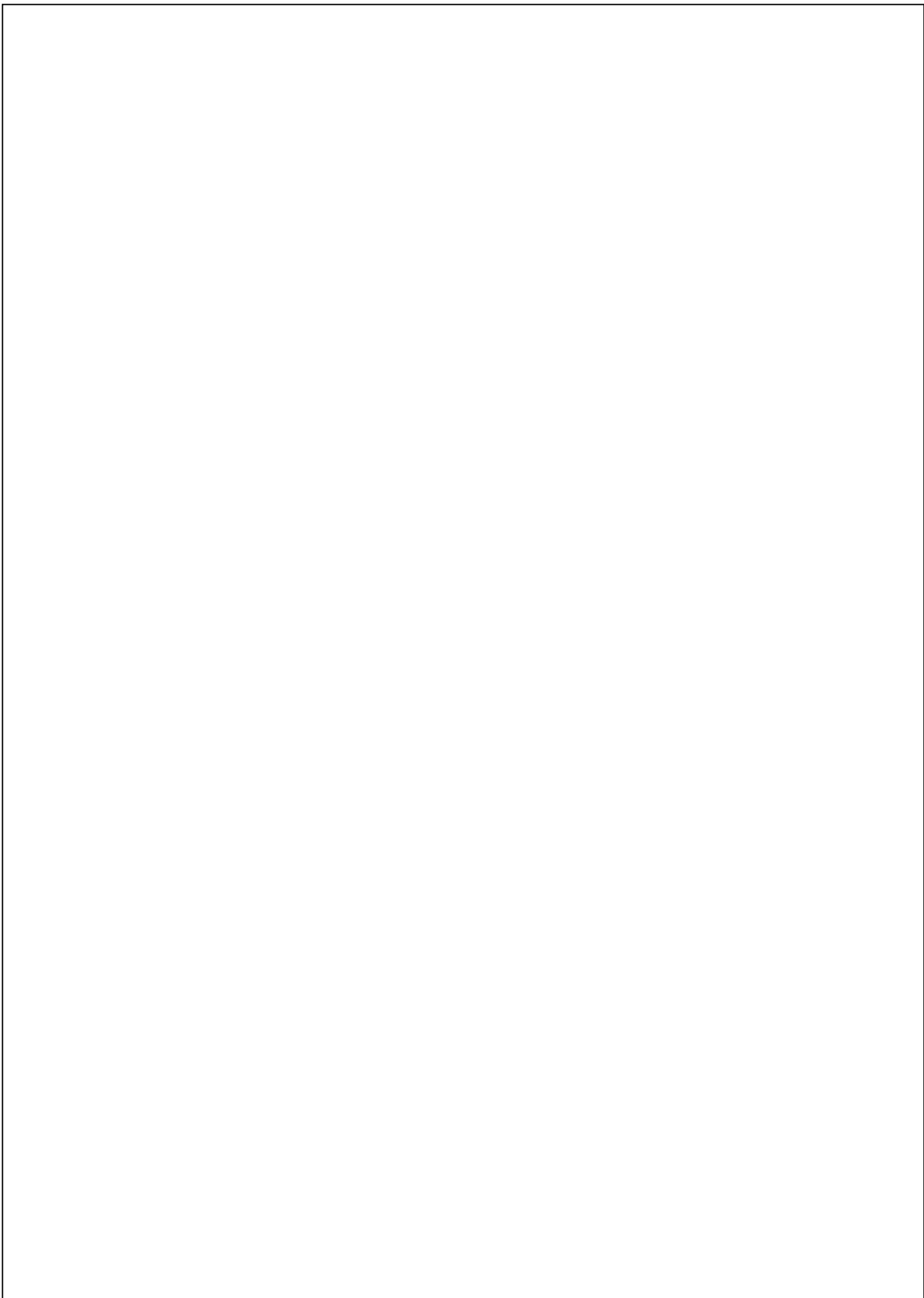
Pada penelitian mengenai bagaimana aktivitas seluler dapat menyebabkan terjadinya berbagai macam penyakit yang berbeda, data biologi harus digabung untuk membentuk gambar yang mampu mendeskripsikan kondisi tersebut. Bagaimanapun kajian bioinformatika telah berevolusi sedemikian rupa sehingga sekarang melibatkan analisis dan interpretasi berbagai jenis data, yang melibatkan sekuen nukleotida, asam amino, domain protein, dan struktur protein. Tujuan utama dari bioinformatika yaitu untuk meningkatkan pemahaman pada *biological processes* dan pengembangan riset-riset seperti persajaran sekuen, penemuan gen, desain obat, persejajaran struktur protein, prediksi struktur protein, ekspresi gen, pemodelan evolusi, dan interaksi kimian antar molekuler.

1.2.1 Bidang kesehatan

Bioinformatika akan memiliki serangkaian peran penting dalam ilmu kesehatan. Biologi dan kedokteran hidup berdampingan saat mempelajari proses biologis pada tingkat molekuler. Peran penting bioinformatika adalah menjelaskan hal-hal pada tingkatan molekuler, untuk melakukan hal tersebut maka enzim yang berasal dari patogen atau enzim yang asli mengalami mutasi alami dapat dimodelkan dengan metode homologi. Model-model yang dihasilkan ini dapat menjelaskan efek mutasi yang dikaji secara Biologi Molekuler.

Genom manusia akan diketahui dengan benar dalam beberapa tahun ini. Pada saat itu belum diketahui semua target untuk obat-obatan. Jika kita mendapatkan informasi yang benar dan terperinci untuk sebuah parasit, hal tersebut akan memungkinkan untuk membuat obat yang lebih baik melawan infeksi yang ditimbulkannya, tentu dengan bantuan Bioinformatika akan menghasilkan efek samping yang lebih sedikit. Jadi obat yang berhasil dibuat, diharapkan mampu memblokir mekanisme terpenting saat terjadi infeksi parasit tersebut, tetapi tentu obat tidak boleh menghalangi proses biologis yang terjadi dalam sel inang.

Bioinformatika memungkinkan kita untuk memprediksi potensi senyawa bioaktif tertentu yang terkandung dalam tanaman herbal. Pastinya harus memiliki dahulu data hasil pengujian *wet lab* terkait komposisi senyawa bioaktif, senyawa-senyawa yang diperoleh digambar menggunakan software sehingga diketahui rumus strukturnya sehingga dengan adanya informasi terkait hal tersebut memungkinkan peneliti untuk memprediksi potensi senyawa tersebut ketika berada di dalam tubuh, memprediksi apakah senyawa tersebut dapat dikategorikan sebagai obat, kemungkinan pengikatannya dengan protein targetnya bahkan memprediksi interaksi antara ikatan kimia dengan protein dari target senyawa obat tersebut.



BAB 2.
PREPARASI SAMPEL

Sebelum melakukan proses desain obat terkadang kita harus melakukan preparasi sampel terlebih dahulu, misalnya kita harus membaca terlebih dahulu literatur yang mendukung penelitian yang akan dilakukan, hal tersebut bertujuan untuk menentukan protein target desain obat atau mungkin dapat memperoleh informasi terkait kandungan senyawa kimia kandidat obat dari tanaman herbal yang ditentukan sebagai target. Setelah beberapa literatur pendukung telah diperoleh, maka peneliti dapat mengakses database obat maupun protein target. Sampel yang dimaksud untuk desain obat secara *in silico* dapat berupa sekuen atau struktur 3D protein maupun DNA serta senyawa target pada suatu tanaman herbal.

Bab ini akan membahas bagaimana cara kita mempersiapkan sampel melalui akses pada database umum untuk DNA atau protein target yaitu NCBI dan spesifik untuk senyawa bioaktif pada PubChem. Kita akan melakukan akses database dan seleksi sampel sekuen protein (karena kita akan menggunakan langsung untuk memodelkan struktur 3D-nya), akses *smile canonical* atau rumus struktur senyawa, dan mengunduh struktur 3D senyawa dari database.

2.1 NCBI

2

The National Center for Biotechnology Information (NCBI) merupakan bagian dari United States National Library of Medicine (NLM), cabang dari National Institutes of Health (NIH). NCBI berlokasi di Bethesda, Maryland dan didirikan pada tahun 1988 yang disponsori oleh Senator Claude Pepper. NCBI merupakan salah satu database yang memuat tentang bioteknologi dan biomedis serta berperan penting sebagai sumber dan pelayanan dalam biology bioinformatics tools. Database yang terlibat yaitu GenBank untuk sekuen DNA dan PubMed untuk database literatur tentang biomedis. Database lainnya yaitu NCBI Epigenomics database. NCBI dipimpin oleh David Lipman, salah satu penulis asli tentang program persejajaran sekuen BLAST yang mendapat perhatian publik dalam bioinformatika.

GenBank bekerja sama dengan database lainnya seperti European Molecular Biology Laboratory (EMBL) dan DNA Data Bank of Japan (DDBJ). Sejak 1992, NCBI telah berkembang untuk menyediakan database selain GenBank. NCBI menyediakan Gene, Online Mendelian Inheritance in Man, Molecular Modeling Database (struktur 3D protein), database of single-nucleotide polymorphism (dbSNP), peta genom manusia dan browser taksonomi di kordinasi oleh National Cancer Institute untuk menyediakan Cancer Genome Anatomy Project. NCBI memberikan pengenal unik yaitu (taxonomic ID number) kepada setiap spesies organisme.

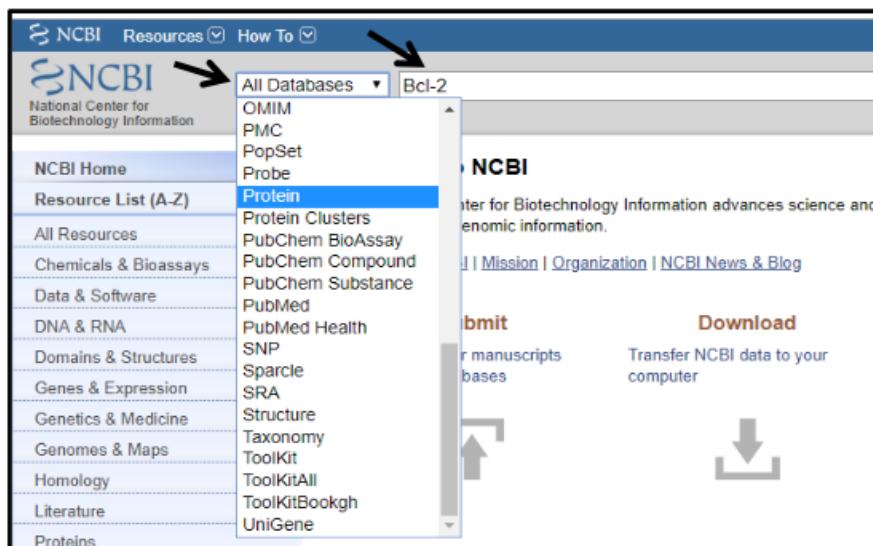
2.1.1 Akses database dan seleksi sampel protein target

- Akses database NCBI pada laman www.ncbi.nlm.nih.gov
- Berikut merupakan tampilan *home* pada database tersebut:

The screenshot shows the main page of the NCBI website. At the top, there's a navigation bar with links for "NCBI Home", "Resource List (A-Z)", "All Resources", "Chemicals & Bioassays", "Data & Software", "DNA & RNA", "Domains & Structures", "Genes & Expression", "Genetics & Medicine", "Genomes & Maps", "Homology", "Literature", "Proteins", "Sequence Analysis", "Taxonomy", "Training & Tutorials", and "Variation". Below the navigation bar, the main content area has a "Welcome to NCBI" message. It features several sections: "Submit" (Deposit data or manuscripts into NCBI databases), "Download" (Transfer NCBI data to your computer), "Learn" (Find help documents, attend a class or watch a tutorial), "Develop" (Use NCBI APIs and code libraries to build applications), "Analyze" (Identify an NCBI tool for your data analysis task), and "Research" (Explore NCBI research and collaborative projects). To the right, there's a sidebar titled "Popular Resources" listing PubMed, Bookshelf, PubMed Central, BLAST, Nucleotide, Genome, SNP, Gene, Protein, and PubChem. Below the sidebar, there's a "NCBI News & Blog" section with a link to "Improved search for eukaryotic and viral proteins and gene names". Further down, there are news items about ASHG 2018 and My Bibliography. At the bottom of the page, there's a footer with links for "Getting Started", "Resources", "Popular", "Published", and "NCBI Information", along with links to "About NCBI", "Research at NCBI", "NCBI News & Blog", "NCBI P-10 Site", "NCBI on Facebook", "NCBI on Twitter", "NCBI on YouTube", and "Privacy Policy". The footer also includes the National Center for Biotechnology Information logo, the USA.gov logo, and links to "Policy and Guidelines" and "Contact".

- Sekuens protein target yang kita gunakan adalah *B-cell lymphoma 2* (*Bcl-2*) dari *Homo sapiens*, protein ini sering digunakan sebagai target desain obat kanker. Meskipun protein ini termasuk pro-apoptosis, namun jika dalam kondisi onkogenesis protein ini dapat menjadi anti-apoptosis dan menyebabkan sel kanker menjadi ganas.

- Akses informasi tentang sekuen protein Bcl-2 dengan cara memasukkan nama protein target tersebut pada kotak **search** dan ubah “**all database**”, menjadi “**protein**”, yang ditunjukkan oleh anak panah dibawah ini:



- Kemudian setelah itu tekan “**Search**”, untuk melihat hasilnya.
- Berikut merupakan gambaran umum hasil dari pencarian sampel protein target pada NCBI .

The screenshot shows the NCBI search results page for the query "Bcl-2". The search bar at the top has "Bcl-2" entered. The results are displayed under the heading "Protein". On the left side, there are filters for "Species" (e.g., Animals, Plants, Fungi, Protozoa, Bacteria, Viruses), "Source databases" (e.g., PDB, RefSeq, UniProtKB/Swiss-Prot), and "Sequence length". The main results area shows a summary of 20 items per page, sorted by default order. The first result is "bcl-2 partial /Rattus sp.", which is described as 154 aa protein with accession AAP21091.1. It also links to Nucleotide, PubMed, Taxonomy, and Related Sequences. The results are paginated from 1 to 22893. On the right side, there are sections for "Results by taxon" (listing top organisms like Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Homo sapiens, Mus musculus, Lagopus lagopus) and "Find related data" (with a "Select" dropdown). A sidebar on the right also lists "Top Organisms" and "More...".

- Berikut merupakan jumlah total protein Bcl-2 yang ada pada NCBI, yang ditunjuk menggunakan anak panah pada gambar dibawah:

Items: 1 to 20 of 22893

<< First < Prev Page 1 of 1145 Next > Last >>

<input type="checkbox"/> bcl-2...partial [Rattus sp.]	1. 154 aa protein
	Accession: AAP21091.1 GI: 30102399
	Nucleotide PubMed Taxonomy Related Sequences
	GenPept Identical Proteins FASTA Graphics
<input type="checkbox"/> Bcl-2 [Coregonus lavaretus]	2. 227 aa protein
	Accession: ALT57245.1 GI: 967094438
	Nucleotide Taxonomy
	GenPept Identical Proteins FASTA Graphics

- Asal-usul sampel protein Bcl-2 yang berhasil terpublikasi pada database NCBI:

Results by taxon

Top Organisms [Tree]

Streptococcus pneumoniae (7252)
Klebsiella pneumoniae (1966)
Homo sapiens (1163)
Mus musculus (499)
Lagopus lagopus (330)
All other taxa (11683)

More...

- Kategori spesies dan database lain sebagai pendukung sumber informasi protein Bcl-2:

Species

Animals (10,841)
Plants (165)
Fungi (132)
Protists (41)
Bacteria (9,675)
Viruses (575)
Customize ...

Source databases

PDB (742)
RefSeq (7,570)
UniProtKB / Swiss-Prot (190)
Customize ...

Informasi secara umum terkait protein Bcl-2 telah kita peroleh namun, kita belum dapat memilah informasi yang sesungguh diperlukan untuk mendasari penelitian desain obat secara *in silico*, maka dari itu dari sekian banyak informasi yang ada dalam NCBI harus kita seleksi terlebih dahulu untuk mendapatkan sekuens protein target yang benar.

2.1.2 Cara akses sampel sekuens protein target

- Pilih organisme "**Homo sapiens**" pada menu "**Top Organism Tree**" dengan cara mengklik jumlah sampelnya yang ditunjukkan seperti gambar dibawah ini:



- Kemudian tunggu sebentar hingga muncul tampilan berikut ini:

The screenshot shows a search results page for the protein 'Bcl-2' in 'Homo sapiens'. The search bar at the top contains '(Bcl-2) AND "Homo sapiens"[porgn... txid9606]'. The results list two entries: 'apoptosis regulator Bcl-2 isoform beta [Homo sapiens]' and 'apoptosis regulator Bcl-2 isoform alpha [Homo sapiens]'. Both entries show details like accession numbers (NP_000648.2 and NP_000624.2), GI numbers (72196346 and 72196189), and links to BioProject, Nucleotide, PubMed, Taxonomy, Related Sequences, GenPept, Identical Proteins, FASTA, and Graphics.

- Seleksi sampel sekuen protein Bcl-2 dilakukan yaitu dengan cara memilih sekuen yang **full record** atau lebih panjang dan menghindari sekuen yang **partial** atau hanya sebagian saja.
- Pilih yang nomor 2 yaitu "**apoptosis regulator Bcl-2 isoform alpha [Homo sapiens]**", seperti yang ditunjukkan arah panah pada gambar dibawah ini:

Protein (Bcl-2) AND "Homo sapiens"[organism:txid9606] Create alert Advanced

Summary 20 per page Sort by Default order Send to:

See the [results of this search \(20 items\)](#) in our new [Identical Protein Groups](#) database.

Items: 1 to 20 of 1163 << First < Prev Page 1 of 59 Next > Last >>

[apoptosis regulator Bcl-2 isoform beta \[Homo sapiens\]](#)

1. 205 aa protein
Accession: NP_000648.2 GI: 72198346
[BioProject](#) [Nucleotide](#) [PubMed](#) [Taxonomy](#) [Related Sequences](#)
[GenPept](#) [Identical Proteins](#) [FASTA](#) [Graphics](#)
2. **apoptosis regulator Bcl-2 isoform alpha [Homo sapiens]** (arrow pointing here)

2. 239 aa protein
Accession: NP_000624.2 GI: 72198189
[BioProject](#) [Nucleotide](#) [PubMed](#) [Taxonomy](#) [Related Sequences](#)
[GenPept](#) [Identical Proteins](#) [FASTA](#) [Graphics](#)

- Nomor 2 dipilih karena panjang sekuen lebih panjang dibandingkan nomor 1 yaitu sekitar 239 aa protein, dapat dipastikan nilai **coverage-nya tinggi**.
- **Accession number** merupakan ID yang berfungsi untuk mengakses sampel sekuen target kita tanpa menulis nama lengkapnya, ketika ingin mencari pada NCBI. Sampel protein target memiliki ID NP_000624.2
- Tulisan "**Homo sapiens**" dibelakang nama protein target memiliki makna yaitu organisme asal sumber protein target tersebut. Kali ini kita memang menggunakan protein target obat yang berasal dari manusia.

- Informasi sekuen dapat diperoleh dengan cara mengklik FASTA yang merupakan format segala jenis sekuen baik protein maupun DNA.

apoptosis regulator Bcl-2 isoform alpha [Homo sapiens]
2. 239 aa protein
Accession: NP_000624.2 GI: 72198189
[BioProject](#) [Nucleotide](#) [PubMed](#) [Taxonomy](#) [Related Sequences](#)
[GenPept](#) [Identical Proteins](#) [FASTA](#) [Graphics](#)

21

- Setelah itu akan muncul tampilan seperti gambar dibawah ini:

FASTA ▾

apoptosis regulator Bcl-2 isoform alpha [Homo sapiens]

NCBI Reference Sequence: NP_000624.2

[GenPept](#) [Identical Proteins](#) [Graphics](#)

```
>NP_000624.2 apoptosis regulator Bcl-2 isoform alpha [Homo sapiens]
MAHAGRTGYDNRREIVIKYIHYKLSQRGYEWADGVGAAPPGAAAPGIFSSQPGHTPHAAASRDPVARTS
PLQTPAAPGAAAGPALSPVPPVHTLRQAGDFSRRYRRDAEMSSQLHLTPFTARGRFATVVEELFRD
GVNWGRIVAFFEEFGGMCMCVESVNREMSPLVNDNIALWMTEYLNRHLHTWIQDNGGDAFVELYGPSMRPLF
DFSWLSSLKTLSSLALVGACITLGAYLGHK
```

- Penyimpanan sampel sekuen protein dapat dilakukan pada *notepad* dengan cara *copy-paste*. Sehingga sampel telah siap untuk tahap analisis selanjutnya.

Setelah preparasi sampel sekuen protein target telah selesai kita lakukan maka langkah selanjutkan adalah preparasi sampel senyawa kimia kandidat obat yang akan dilakukan dengan cara mengakses database senyawa yaitu PubChem, kita akan melakukan mencari informasi terkait *canonical smile* dan struktur 3D dari suatu senyawa serta informasi penting lainnya seperti ID, berat molekul, dan sifat farmakologi dari senyawa kandidat obat.

2.2 Pubchem

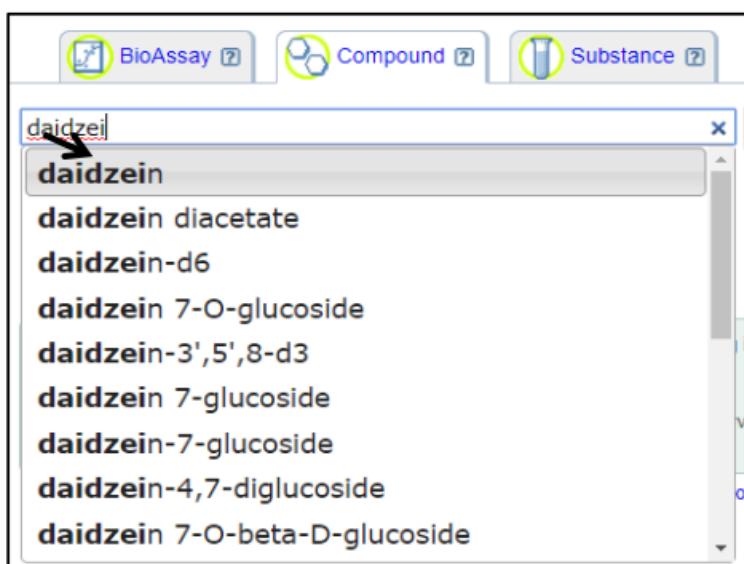
PubChem merupakan database senyawa kimia dan *biological activity* dari senyawa tersebut. PubChem mengandung deskripsi senyawa dan *small molecule* yang terdiri atas 1000 atom dan 1000 ikatan. Sekitar kurang lebih 80 database senyawa membantu pengembangan PubChem. Database ini mengandung sekitar 93,9 juta senyawa, 236 juta zat, dan 1,25 juta BioAssay. PubChem mengandung informasi *canonical smiles* yang berfungsi konstruksi struktur kimia dan digunakan untuk prediksi potensi senyawa bioaktif. Pada Pubchem kita akan mencari informasi terkait ID senyawa, berat molekul, *canonical smile*, dan sampel dengan struktur 3D, hal tersebut biasanya sering dilakukan oleh beberapa peneliti Bioinformatika dalam melakukan desain obat secara *in silico*.

2.2.1 Surfing database

- Akses laman database PubChem melalui laman pubchem.ncbi.nlm.nih.gov.
- Berikut merupakan tampilan halaman depan dari PubChem.



- Kita akan mencoba untuk mencari informasi umum terkait senyawa utama yang terkandung dalam bengkuang yaitu “**daidzein**”, murni tidak tercampur dengan senyawa lainnya.
- Masukkan nama senyawa pada kolom “**search**”, kemudian pilih “**Go**”. seperti yang ditunjukkan oleh anak panah pada gambar dibawah ini:



- Tunggu sebentar hingga muncul seperti tampilan bawah ini, setelah itu, pilih senyawa daidzein murni seperti yang ditunjukkan oleh anak panah.

NCBI Resources ▾ How To ▾

PubChem Compound "daidzein"

Summary 20 per page Sort by Default order ▾

Send to: ▾

Search results

Items: 1 to 20 of 82

1. **daidzein** 486-66-8 4'-7-Dihydroxyisoflavone...

MW: 254.241 g/mol MF: C₁₆H₁₆O₄
IUPAC name: 7-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one
Create Date: 2004-09-16
CID: 5281708
[Summary](#) [Similar Compounds](#) [Same Parent Connectivity](#) [Mixture/Component Compounds](#) [PubMed \(MeSH Keyword\)](#)

2. Daidzin 552-66-9 Daidzosome...

MW: 416.382 g/mol MF: C₂₁H₂₀O₉
IUPAC name: 3-(4-hydroxyphenyl)-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-...
Create Date: 2004-09-16
CID: 107971
[Summary](#) [Similar Compounds](#) [Same Parent Connectivity](#) [Mixture/Component Compounds](#) [PubMed \(MeSH Keyword\)](#)

3. Daidzein 4'-O-glucuronide 264236-77-3 Daidzein 4'-glucuronide...

MW: 430.365 g/mol MF: C₂₁H₂₀O₁₀
IUPAC name: (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-[4-(7-hydroxy-4-oxochrom...
Create Date: 2008-02-20
CID: 23930394
[Summary](#) [Similar Compounds](#) [Same Parent Connectivity](#)

- Pada gambar diatas terdapat **angka 82**, yang artinya jumlah total jumlah senyawa daidzein yang terpublikasi pada PubChem yang terdiri atas senyawa murninya dan campuran.
- Kita menggunakan senyawa murni yang ditunjukkan pada nomor 1.
- Senyawa ini memiliki berat molekul sekitar **254,241 g/mol**.
- Terpublikasi sekitar tanggal **16 September 2004**.
- Senyawa ini memiliki nama IUPAC yaitu **7-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one**. 25

2.2.2 Akses *canonical smiles*

Simplified molecular-input line-entry system (SMILES) merupakan salah satu spesifikasi bentuk dari rumus struktur pada senyawa kimia tertentu. SMILE dapat di konversi menjadi molekul dua dimensi, tiga dimensi, bahkan untuk memprediksi potensi senyawa bioaktif secara *in silico*. Kita akan menggunakan molekul ini untuk tahapan analisis selanjutnya.

- Pilih senyawa murni daidzein dengan cara mengklik namanya.
- Sehingga akan muncul tampilan sebagai berikut:

The screenshot shows the PubChem Compound Summary page for CID 5281708, Daidzein. At the top, there's a navigation bar with the PubChem logo, a search bar, and links for Download, Share, and Help. Below the header, the compound name "Daidzein" is displayed in large bold letters. Underneath the name are several circular icons representing different databases or resources: Structure, Vendors, Pharmacology, Literature, Patents, and Bioactivities. Below these icons, there are detailed data fields: PubChem CID (5281708), Chemical Names (Daidzein; 486-66-8; 4',7-Dihydroxyisoflavone; Daidzeol; 7,4'-Dihydroxyisoflavone; 7-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one), Molecular Formula ($C_{15}H_{18}O_4$), Molecular Weight (254.241 g/mol), InChI Key (ZQSURDFPHDXIC-UHFFFAOYSA-N), Substance Registry (FDA UNII), and Safety Summary (Laboratory Chemical Safety Summary (LCSS)). On the right side of the page, there are links for Cite this Record, Activate Windows, and Go to Settings to activate Windows.

- Informasi terkait *canonical smiles* dapat diperoleh dengan cara men-scroll kebawah agar merubah tampilan menunya.

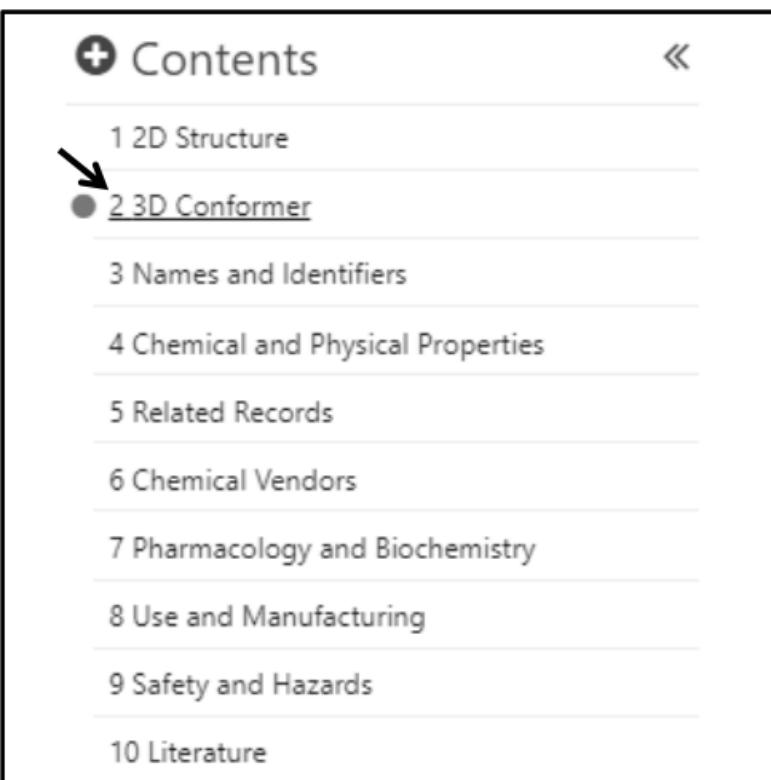
- Pilih “**names and identifiers**”, sesuai dengan yang ditunjukkan oleh anak panah pada gambar dibawah ini:

The screenshot shows a mobile application's navigation menu. At the top left is a circular icon with a plus sign. To its right is the word "Contents". On the far right is a double arrow icon pointing left and right. Below these are ten numbered options: 1 2D Structure, 2 3D Conformer, 3 Names and Identifiers (which has a black arrow pointing to it from the left), 4 Chemical and [Go to Names and Identifiers section] (with the text in a grey box), 5 Related Records, 6 Chemical Vendors, 7 Pharmacology and Biochemistry, 8 Use and Manufacturing, 9 Safety and Hazards, 10 Literature, and 11 Patents.

- Pilih “**canonical smiles**”, untuk menyimpan sampel *smiles* cukup dengan *copy-paste* rumus senyawa pada *notepad*.

The screenshot shows the "Names and Identifiers" section of the application. It includes a header "3 Names and Identifiers" and a sub-section "3.1 Computed Descriptors". Under "3.1.1 IUPAC Name", the text "7-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one" is displayed with a "from PubChem" link. Under "3.1.2 InChI", the text "InChI=1S/C15H10O4/c16-10-3-1-9(2-4-10)13-8-19-14-7-11(17)5-6-12(14)15(13)18/h1-8,16-17H" is displayed with a "from PubChem" link. Under "3.1.3 InChI Key", the text "ZQSIURDFPHDIC-UHFFFAOYSA-N" is displayed with a "from PubChem" link. At the bottom, under "3.1.4 Canonical SMILES", the text "C1=CC(=CC=C1C2=COC3=C(C2=O)C=CC(=C3)O)O" is displayed, enclosed in an oval shape, with a "from PubChem" link.

2.2.3 Sampel ligan 3D

- Setelah selesai mendapatkan sampel dari *canonical smiles* maka untuk melakukan simulasi pengikatan senyawa obat dengan struktur protein target dibutuhkan sampel senyawa obat yang memiliki struktur 3D, senyawa yang diuji menjadi kandidat obat yang akan berikatan dengan protein target disebut dengan ligan.
- Pilih “*3D Conformer*” seperti yang ditunjukkan oleh anak panah pada gambar dibawah ini:


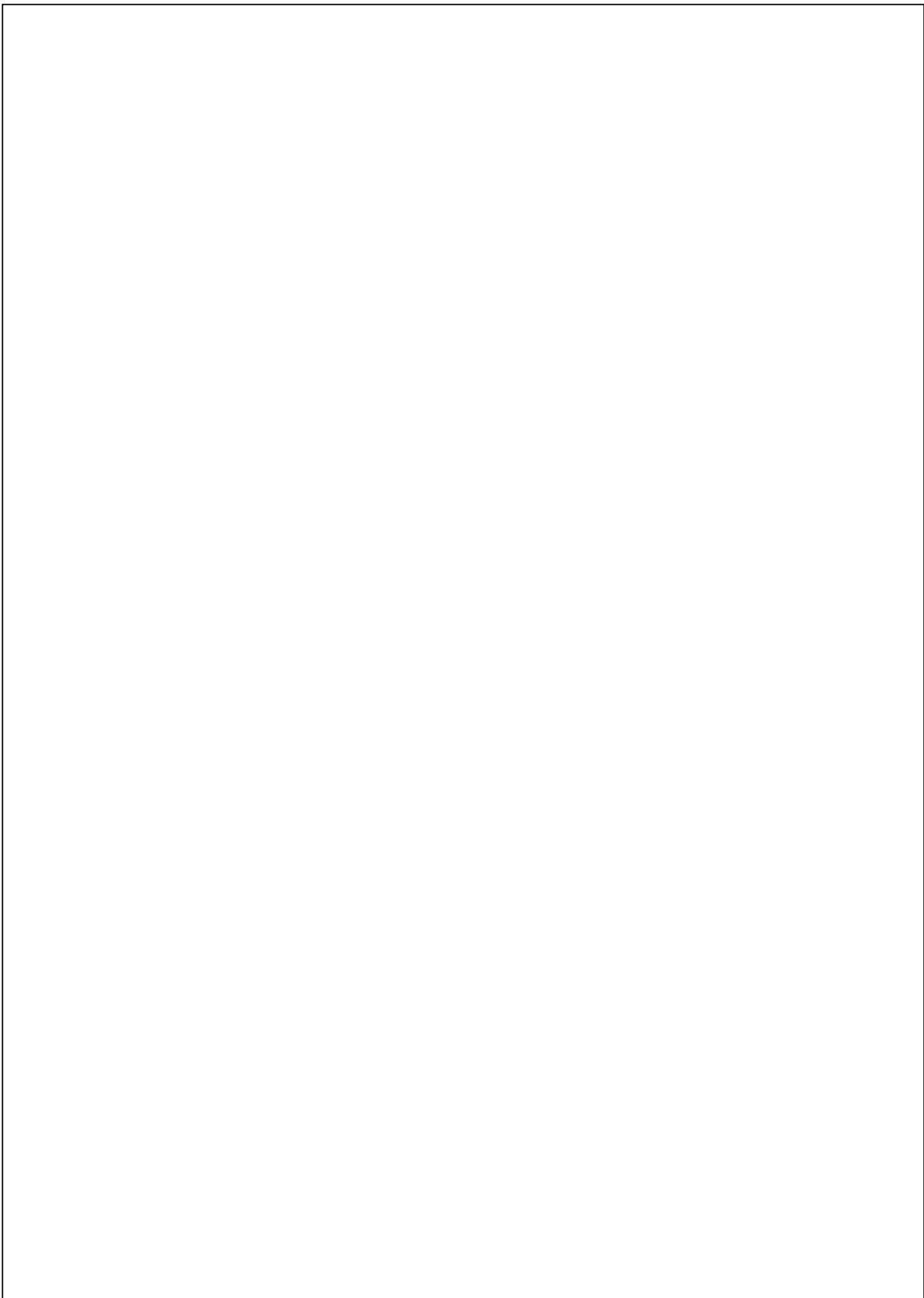
- Struktur 3D dari senyawa target yaitu daidzein dapat diunduh dengan cara pilih “**Download-SDF-Save**”.



- Lakukan perubahan nama senyawa dengan format “Nama Senyawa_ID” seperti pada gambar dibawah ini:



Setelah sampel protein dan senyawa kimia selesai dipersiapkan maka dilakukan tahap analisis selanjutnya yaitu memprediksi potensi obat ketika berada di dalam tubuh manusia, kegiatan ini menggunakan sebuah webserver seperti PassOnline, hasil prediksi tersebut memungkinkan peneliti mengetahui potensi senyawa kandidat obat serta efek samping dari penggunaannya yang terbukti secara *in silico* maupun *wetlab*.



BAB 3. PREDIKSI POTENSI DAN EFEK SAMPING

3.1 PASS Online

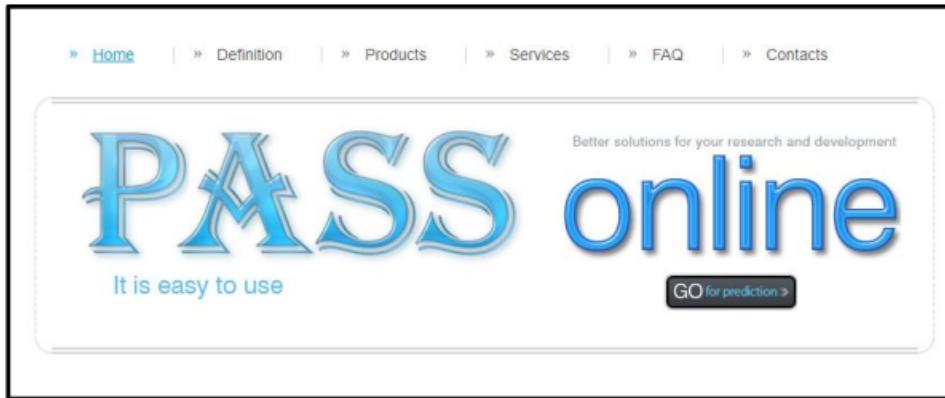
PASS Online memprediksi sekitar 3500 lebih aktivitas biologis, yang melibatkan efek farmakologis, mekanisme aksi, toksisitas, efek samping, interaksi dengan enzim metabolism dan transporter, serta keterlibatan sebuah senyawa pada ekspresi gen. Prediksi pada webserver PASS Online berdasarkan analisis hubungan aktivitas biologis sebuah struktur senyawa kimia sekitar kurang lebih 250.000, yang melibatkan obat, kandidat obat, dan senyawa toksik. Setelah melakukan akses webserver kita akan memprediksi potensi dan efek samping dari senyawa bioaktif yang telah diperoleh sebelumnya, yaitu **daidzein**.

3.1.1 Prediksi potensi dan efek samping

- Akses laman PASS Online pada [www.pharmaexpert.ru /passonline/index.php](http://www.pharmaexpert.ru/passonline/index.php).
- Berikut tampilan halaman “**Home**” dari webserver PASS Online.



- Pilih “**GO for prediction**”.



- Jika belum memiliki akun, dapat melakukan proses registrasi dengan memilih “**Registration**”.

A screenshot of the "Authorization Service" login page. It features two input fields: one for "Login" and another for "password", both represented by text boxes with placeholder dots. Below these fields is a "Enter" button. At the bottom of the form, there is a link labeled "Registration".

- **19** telah melakukan pendaftaran atau registrasi maka harus “**login**” terlebih dahulu dengan “**username**” dan “**password**” yang telah didaftarkan untuk melakukan prediksi potensi dan efek samping pada webserver PASS Online, kemudian pilih “**Enter**”.

- Berikut akan muncul menu untuk analisis senyawa bioaktif seperti gambar dibawah ini, kita sebelumnya telah memiliki sampel *smile canonical* dari senyawa daidzein, maka prediksi dapat dilakukan dengan menggunakan sampel tersebut dengan cara pilih ***"Predict new compound - SMILES - Insert your SMILES here - Get prediction"***.

Predict new compound View old results View/change profile

SMILES MOL file Marvin JS

C1=CC(=CC=C1C2=COC3=C(C2=O)C=

Get prediction

- Tunggu sebentar.
- Jika sudah muncul hasilnya maka pilih nilai Pa>0,3 untuk melihat potensi senyawa kandidat obat yang terbukti hanya skala *in silico* saja. Nilai Pa>0,7 berarti sampel senyawa kandidat obat memiliki potensi yang terbukti secara *in silico* dan lab basah.

- Contoh hasil prediksi potensi dari senyawa daidzein yang terbukti secara *in silico*.

All
 Pa>Pi
 Pa>0,3
 Pa>0,7

Pa	Pi	Activity
0,967	0,002	Aldehyde oxidase inhibitor
0,959	0,001	Histidine kinase inhibitor
0,917	0,004	CYP2A6 substrate
0,914	0,005	HIF1A expression inhibitor
0,912	0,004	CYP2A substrate
0,910	0,004	CYP1A substrate
0,905	0,001	CF transmembrane conductance regulator agonist
0,904	0,004	CYP1A2 substrate
0,901	0,005	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
0,903	0,011	CYP2C12 substrate

- Probability activator (Pa)** kemungkinan potensi senyawa *query* (sampel) mengalami aktivasi ketika masuk ke dalam tubuh, sedangkan **probability inhibitor (Pi)** yaitu kemungkinan penghambatan potensi senyawa *query*. Jadi nilai **Pa** harus lebih besar dari **Pi**.
- Potensi senyawa yang dicari tergantung dengan tujuan penelitian, misalnya untuk sifat penghambat pertumbuhan sel kanker maka potensi yang berhasil diprediksi yaitu **apoptosis agonist**. Jadi masukkan potensi tersebut pada fasilitas **found** pada browser **chrome** atau **mozilla**, dengan cara menekan “**ctrl + F**”.

- Berikut merupakan hasil analisis untuk mencari skor senyawa daidzein yang berperan sebagai *apoptosis agonist*. Penulis menggunakan **browser Chrome**.

0,771	0,014	TP53 expression enhancer
0,756	0,001	RELA expression inhibitor
0,756	0,002	CYP1A1 inhibitor
0,757	0,004	Alcohol dehydrogenase (NADP+) inhibitor
0,751	0,002	Quercetin 2,3-dioxygenase inhibitor
0,748	0,004	UGT1A1 substrate
0,754	0,011	Apoptosis agonist
0,751	0,011	UDP-glucuronosyltransferase substrate
0,743	0,004	Sulfotransferase substrate
0,744	0,007	UGT1A substrate
0,741	0,005	P-benzoquinone reductase (NADPH) inhibitor
0,738	0,004	Aryl-alcohol dehydrogenase (NADP+) inhibitor
0,755	0,024	Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) inhibitor

- Berdasarkan dari hasil yang telah diperoleh bahwa senyawa daidzein memiliki nilai Pa sebesar 75,4% dan Pi 1,1%, dan bersifat sebagai *apoptosis agonist*. Jadi secara *in silico* senyawa daidzein dapat berpotensi menjadi obat kanker melalui mekanisme inisiasi apoptosis.

Setelah uji potensi selesai maka dilanjutkan dengan mengetahui kemungkinan prediksi efek samping dari senyawa *query* dengan menggunakan webserver PASS Online yang memungkinkan kita melakukan uji tersebut.

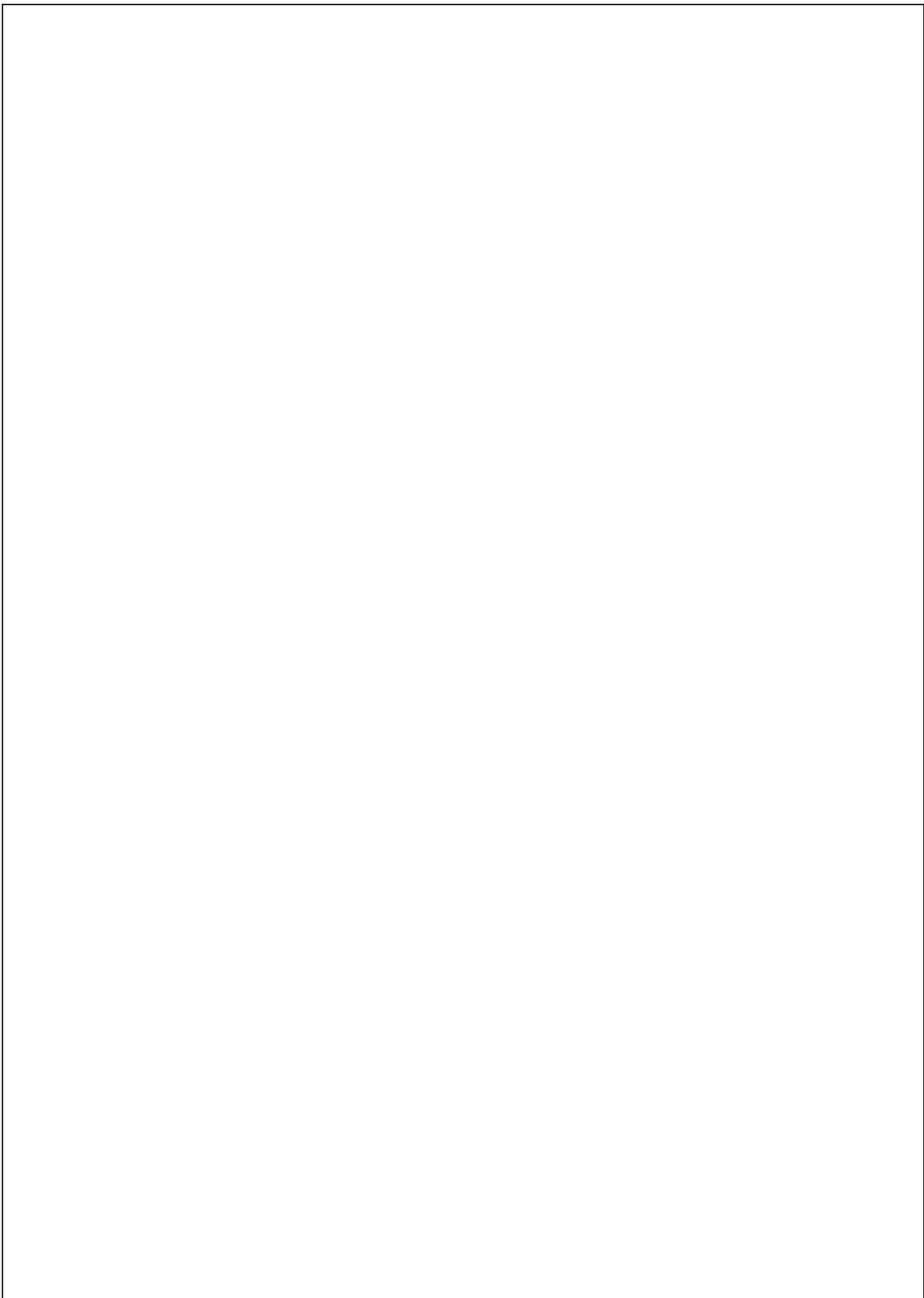
- Geser kebawah jendela analisis uji potensi, kemudian klik tulisan seperti gambar dibawah ini:

Click this place to view possible adverse & toxic effects (prediction is based on clinical manifestations, which are sometimes observed in a few or even in a single patient)
--

- Kemudian akan muncul hasil prediksi efek samping, pilih $Pa>0,7$ kemudian “**Ok**”, untuk memperoleh hasil prediksi yang terbukti secara *in silico* maupun lab basah. Pembacaan nilai probabilitas sama dengan uji sebelumnya, namun jika nilai Pa lebih tinggi daripada Pi maka dipastikan bahwa aktivitas efek samping yang ditimbulkan semakin tinggi.

Click this place to view possible adverse & toxic effects (prediction is based on clinical manifestations, which are sometimes observed in a few or even in a single patient)															
<input type="radio"/> All <input type="radio"/> $Pa>Pi$ <input type="radio"/> $Pa>0,3$ <input checked="" type="radio"/> $Pa>0,7$ <input type="button" value="ok"/>															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Pa</th> <th style="width: 25%;">Pi</th> <th style="width: 50%;">Activity</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,775</td> <td>0,002</td> <td>Hypocalcaemic</td> </tr> <tr> <td>0,778</td> <td>0,008</td> <td>Hypothermic</td> </tr> <tr> <td>0,783</td> <td>0,044</td> <td>Shivering</td> </tr> <tr> <td>0,715</td> <td>0,005</td> <td>Carcinogenic, group 3</td> </tr> </tbody> </table>	Pa	Pi	Activity	0,775	0,002	Hypocalcaemic	0,778	0,008	Hypothermic	0,783	0,044	Shivering	0,715	0,005	Carcinogenic, group 3
Pa	Pi	Activity													
0,775	0,002	Hypocalcaemic													
0,778	0,008	Hypothermic													
0,783	0,044	Shivering													
0,715	0,005	Carcinogenic, group 3													

Setelah dilakukan pengujian prediksi potensi dan efek samping dari senyawa target, maka langkah selanjutnya yaitu dilakukan simulasi 3D namun sebelum hal tersebut dilakukan, maka kita membutuhkan struktur 3D dari masing-masing sampel baik protein maupun senyawa target untuk dilakukan visualisasi pada software PyMol. Jadi setelah ini akan dilakukan pemodelan struktur 3D dari protein target. Protein target yang akan dimodelkan yaitu Bcl-2 menggunakan webserver Swiss Model dengan metode pemodelan homologi.



BAB 4. PEMODELAN PROTEIN

4.1 Konsep Dasar Pemodelan Homologi

Pemodelan protein merupakan proses dimana kita mengkonstruksi struktur 3D protein dengan bantuan *software* ataupun *webserver* dalam Bioinformatika, dahulu sebelum metode pemodelan protein secara *in silico* ditemukan, para ilmuwan selalu mengandalkan metode *wetlab* yaitu x-ray kristalografi dan nmr untuk mengidentifikasi struktur kuarter protein. Namun, ketika era *human genome project* (HGP) telah selesai banyak data-data atau informasi Biologi dari organisme yang diperoleh seperti sekvens protein dan DNA, hal tersebut menjadi latar belakang lahirnya konsep pemikiran bagaimana cara mengkonstruksi model protein secara komputasi dengan hasil tampilan representatif daripada *wetlab*.

Pemodelan homologi merupakan metode pemodelan protein target berdasarkan sekvens protein *query* yang kemudian mengalami alignment dengan sekvens protein *template*, template berfungsi sebagai cetakan struktur protein 3D yang dihasilkan. Struktur protein target bersifat homolog yaitu berasal dua protein (*query* dan *template*) yang memiliki kesamaan posisi residu asam amino. Jadi struktur protein target yang dihasilkan dari metode *homology modeling* dapat juga dikatakan bersifat *conserve*. Pemodelan menggunakan metode ini dilakukan secara online yaitu menggunakan *webserver* Swiss Model.

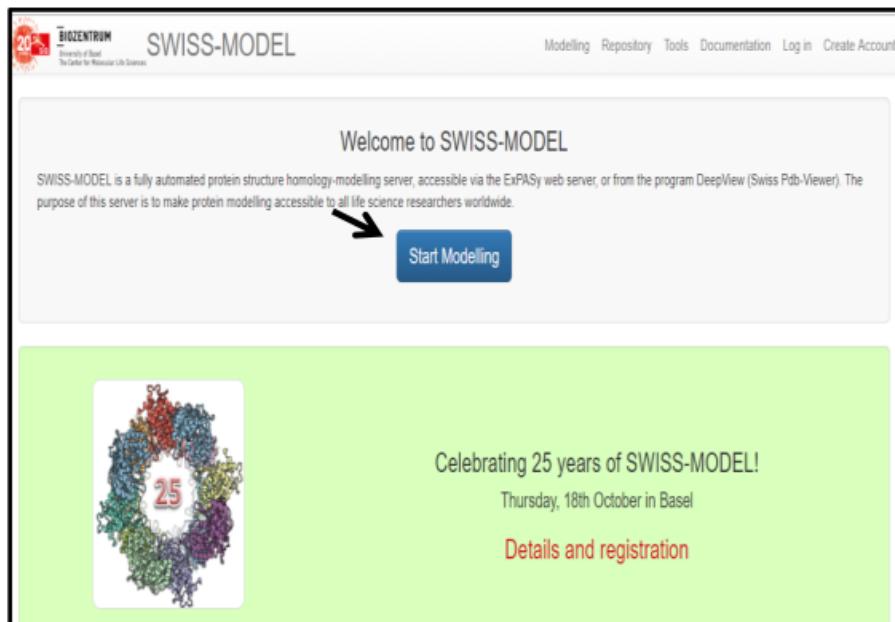
Pada tahap ini kita akan melakukan pemodelan protein Bcl-2 dari sekvens yang sebelumnya diperoleh dari database NCBI dengan format FASTA, yang kemudian hasil pemodelan akan menunjukkan tingkat similaritas model dengan protein cetakan (*template*) pada database, semakin besar nilai similaritas maka semakin homolog protein yang dimodelkan dengan *template*. Hasil pemodelan lebih lanjutnya akan ditampilkan pada visualisasi struktur 3D dalam software PyMol.

4.2 Swiss Model

Swiss Model merupakan salah satu webserver yang menyediakan fasilitas untuk melakukan pemodelan protein dengan metode pemodelan homologi, dengan cara kita hanya diminta untuk memasukkan sekuen protein dengan format FASTA kemudian akan mengalami proses *running* pemodelan yang dijalankan oleh webserver tersebut. Swiss Model secara *open source* dapat diakses melalui laman swissmodel.expasy.org.

4.2.1 Pemodelan protein target

- Akses webserver Swiss Model secara “*open source*” pada laman swissmodel.expasy.org.
- Berikut merupakan tampilan “**Home**”, halaman depan webserver Swiss Model. Pilih “**Start Modeling**” untuk memulai tahap pemodelan protein target.



- Masukkan sekuens protein target pada kotak yang telah disediakan. Jika sampel sekuens sesuai dengan **format FASTA** yang benar maka akan berwarna seperti yang ditunjukkan pada gambar dibawah, untuk **email** dan **project title** tidak wajib untuk diisi, setelah itu pilih **“Build Model”** untuk menjalankan proses *running* pemodelan pada webserver, dan ditunggu sebentar karena proses pemodelan sedang berjalan.

Start a New Modelling Project ⓘ

Target Sequence:
(Format must be
FASTA, Clustal,
plain string, or a valid
UniProtKB AC)

Paste your target sequence(s) or UniProtKB AC here

+ Upload Target Sequence File ⌂ Validate G

Project Title: Untitled Project

Email: Optional

Search For Templates Build Model

By using the SWISS-MODEL server, you agree to comply with the following [terms of use](#) and to cite the corresponding [articles](#).

Start a New Modelling Project ⓘ

Target Sequence:
(Format must be
FASTA, Clustal,
plain string, or a valid
UniProtKB AC)

Target WVQVAVGKCVWQGIVIYVSGRGSYVNCACVYHAAFPQAMPAFGLYTSQQPRTIPMAASRDPIVARI3FLQITPAAPGAAAGPALSFVRE 90
Target FVWHLTILRQASDQFSRGRVBRDFAENHSQQLHITFFZAGRGRFATVVEELFRDQVWRGRIVAFFFEFGOVNCVESVNRENSFLVCLERIAIMHTEY 100
Target LIGHLRLHNWICQDGQGUNLAIFVLYGVPSQALFLJF3WLSLMWTLISLALWVACIIQDAILGW 110

Add Hetero Target ⌂ Reset

Project Title: Untitled Project

Email: Optional

Search For Templates Build Model

By using the SWISS-MODEL server, you agree to comply with the following [terms of use](#) and to cite the corresponding [articles](#).

 SWISS-MODEL

All Projects Untitled Project Created: today at 17:54

Summary Templates Models ⌂ ⌃ ×

Model Results

Your models will appear here when ready.

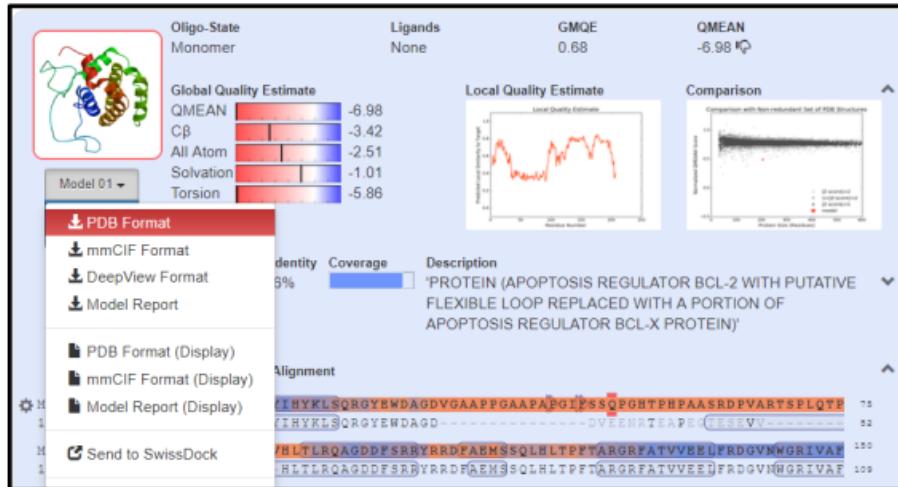
Autodesk is running - more models are still to be built for this project. 1%

- Pilih model protein yang dihasilkan dengan nilai similaritasnya lebih tinggi dari 20% (lebih baik 80% ke atas), karena akan memiliki kesamaan yang tinggi pada protein *template*.
- Berikut hasil pemodelan dari protein Bcl-2 pada Swiss Model.

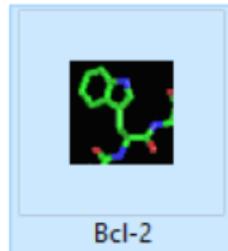


- Hasil pemodelan menunjukkan bahwa sekitar **45,59% pada model 2** dan **90,96% model 1** memiliki kesamaan dengan *template* (**ID PDB 1gjh pada rantai protein A**). Kita menggunakan model yang memiliki persentase lebih tinggi yang mendekati 100%.
- Setelah itu kita harus mengunduh struktur 3D hasil pemodelan yaitu pada model 1 karena memiliki persentase similaritas lebih tinggi dengan *template*.

- Berikut merupakan cara mengunduh model protein hasil pemodelan pada webserver Swiss Model.



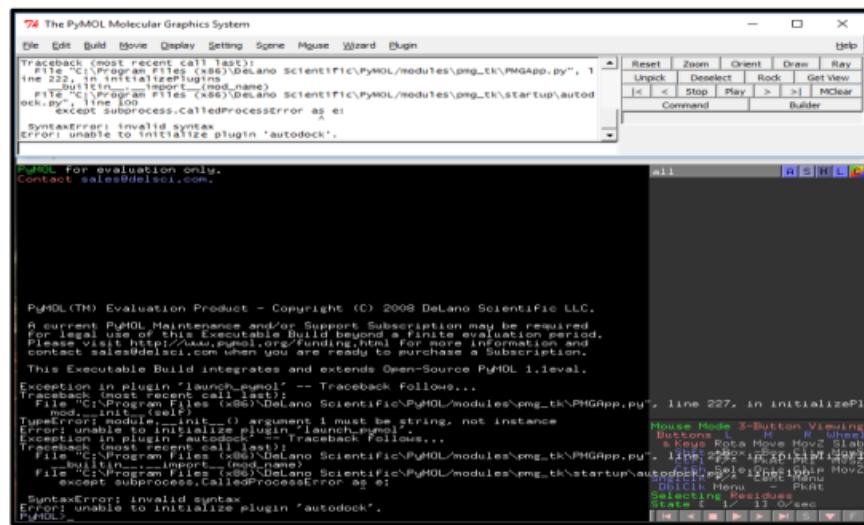
- Protein model yang telah diunduh dapat diganti namanya menjadi “**Bcl-2**”, seperti gambar dibawah ini.



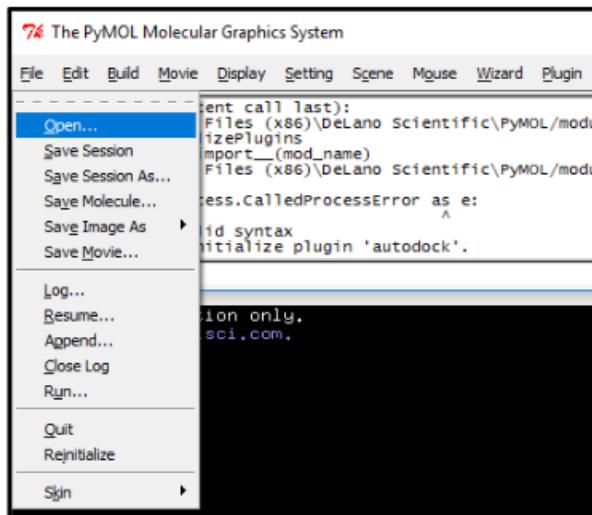
Protein hasil pemodelan dapat ditampilkan dengan struktur 3D yang menarik melalui software PyMol, dalam software tersebut kita dapat juga melakukan seleksi beberapa sisi-sisi fungsional protein target dengan cara memberi warna atau struktur yang berbeda. Struktur protein untuk visualisasi dasar dapat berupa **cartoon** dan **rigid surface**.

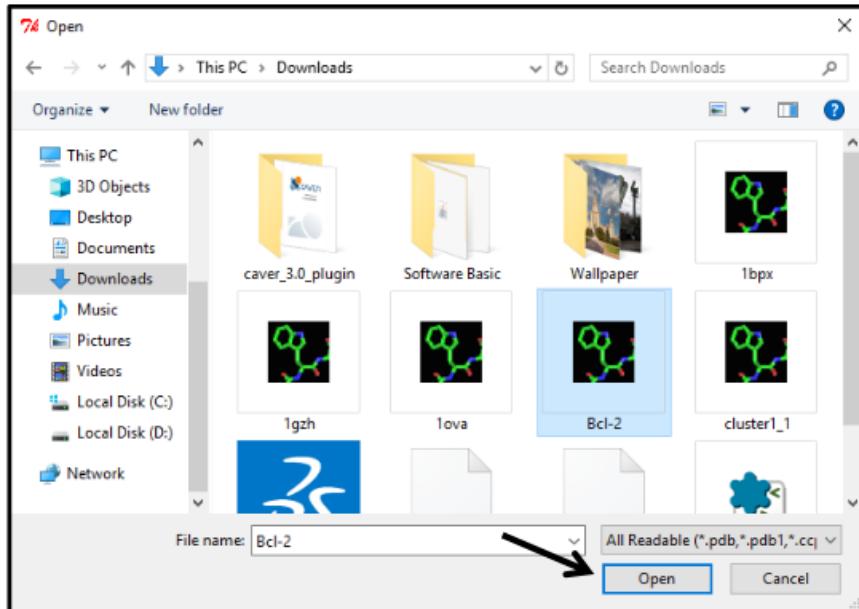
4.2.2 Visualisasi hasil pemodelan

- Buka software PyMol.
- Berikut tampilan *splash screen* PyMol ketika dibuka.

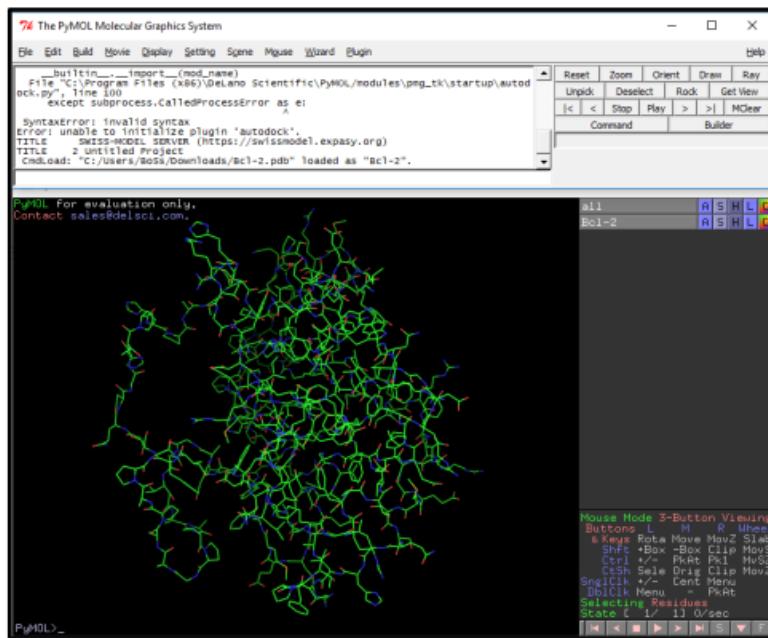


- Kemudian pilih “**File-Open-Pilih protein target-Open**”, protein target yaitu Bcl-2 hasil pemodelan pada webserver Swiss Model.

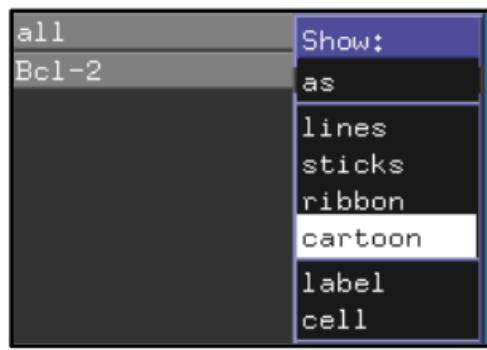
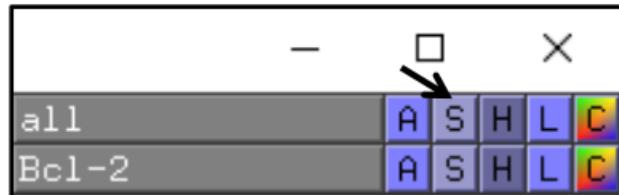
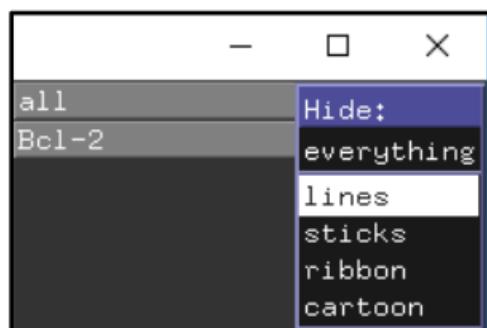




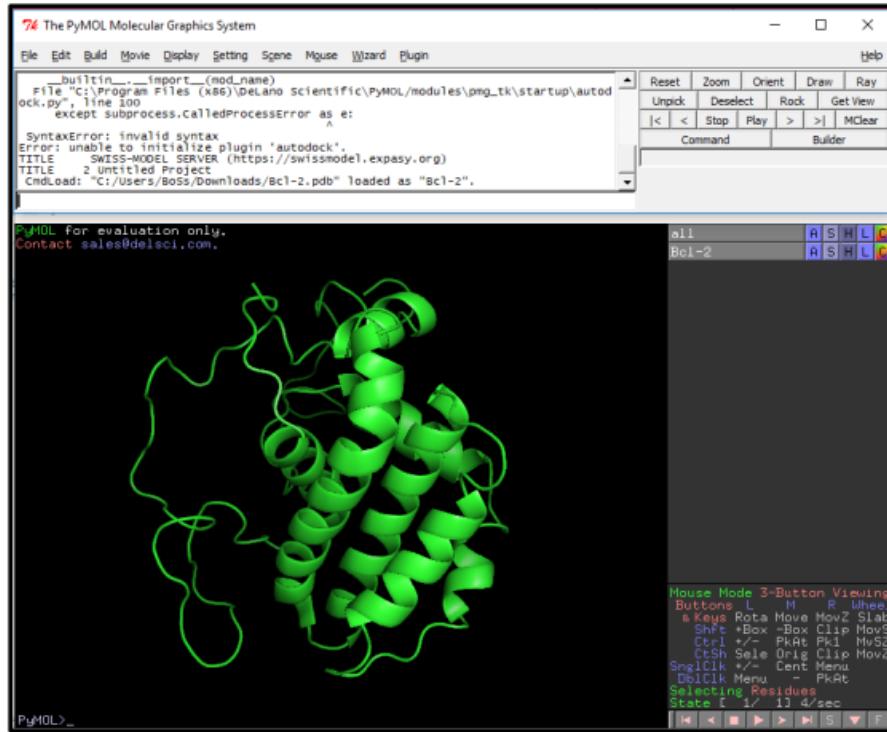
- Berikut tampilan protein Bcl-2 setelah berhasil ditampilkan dengan struktur dasar yaitu *lines* pada software PyMol.



- Kita harus mengetahui bagaimana struktur protein sekunder penyusun protein Bcl-2, untuk mendapatkan tampilan struktur tersebut yaitu dengan cara pilih “***all-H-Lines-S-Cartoons***”, untuk menampilkan struktur protein sekunder dalam bentuk *cartoon* pada software PyMol.

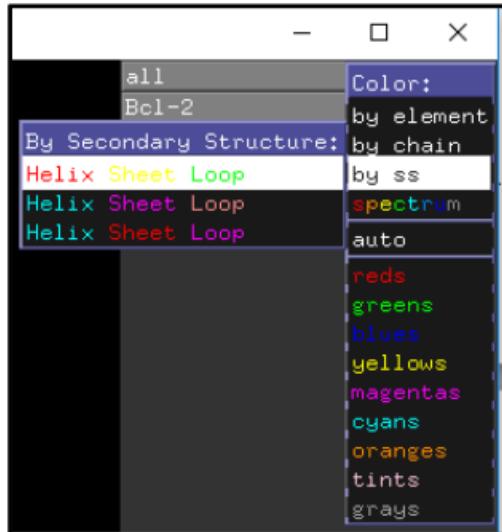


- Berikut merupakan tampilan akhir dari protein target dalam struktur *cartoon*.

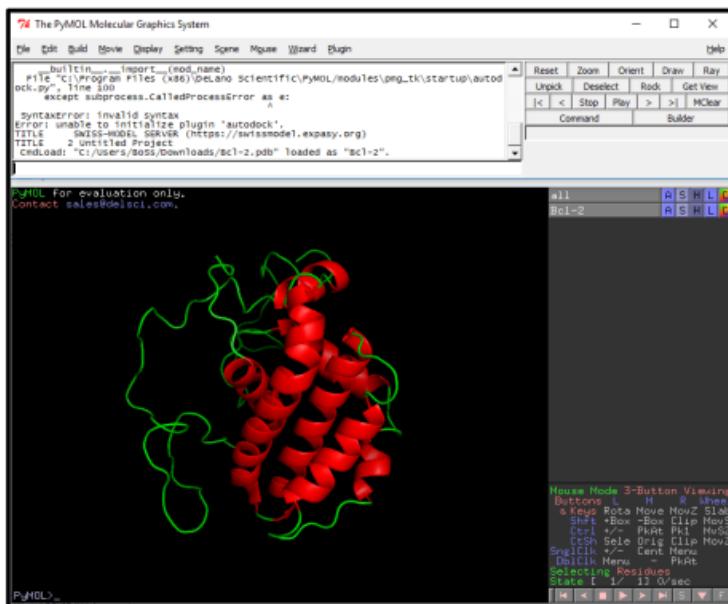


- Mengacu pada dasar teori bahwa bentuk protein sekunder terdiri atas **α -helix, β -sheet, dan loop**. Agar kita dapat membedakan bentuk tersebut dengan benar maka harus dilakukan proses seleksi pewarnaan berdasarkan protein sekunder yaitu pilih "**all-C-by ss-pilih salah satu warna yang disukai**", dengan begitu kita akan dapat membedakan struktur protein sekunder penyusun Bcl-2 dengan sangat mudah.

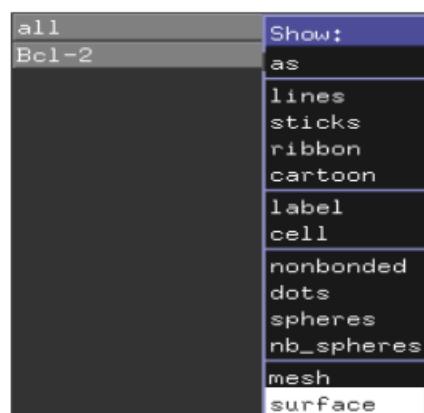
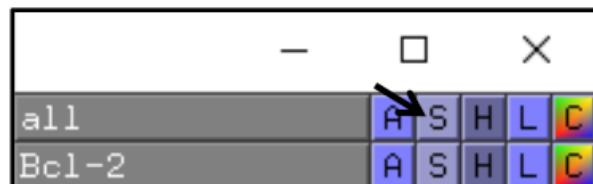
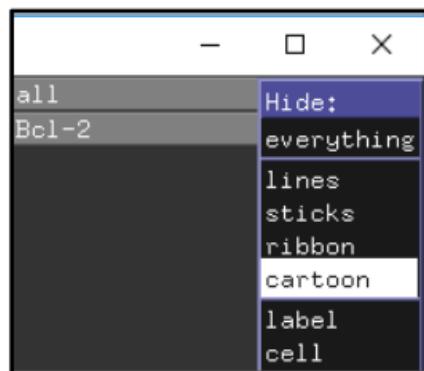
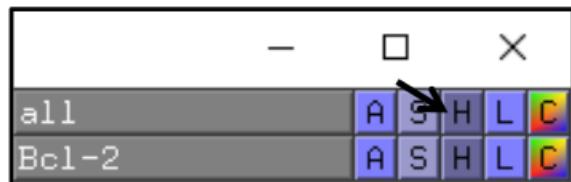




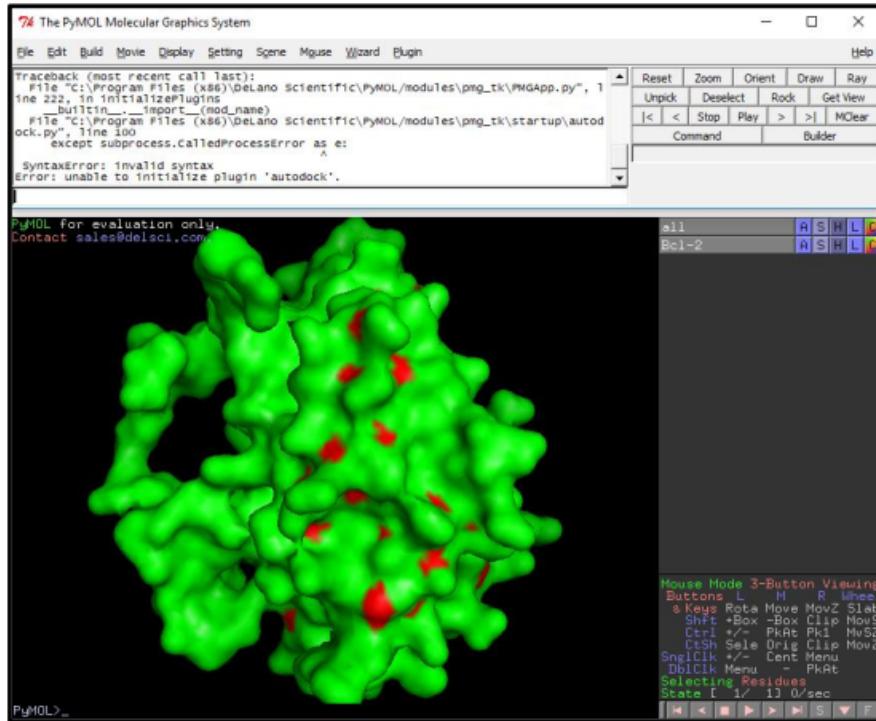
- Berikut merupakan tampilan struktur protein hasil seleksi pewarnaan struktur pada protein Bcl-2. Protein tersusun atas struktur **α -helix (merah)** dan **loop (hijau)**



- Selain itu kita dapat juga menampilkan *surface* dari protein Bcl-2 yaitu dengan cara sebagai berikut yaitu “***all-H-cartoon-S-surface***”, dengan begitu struktur *surface* dari protein target dapat ditampilkan.

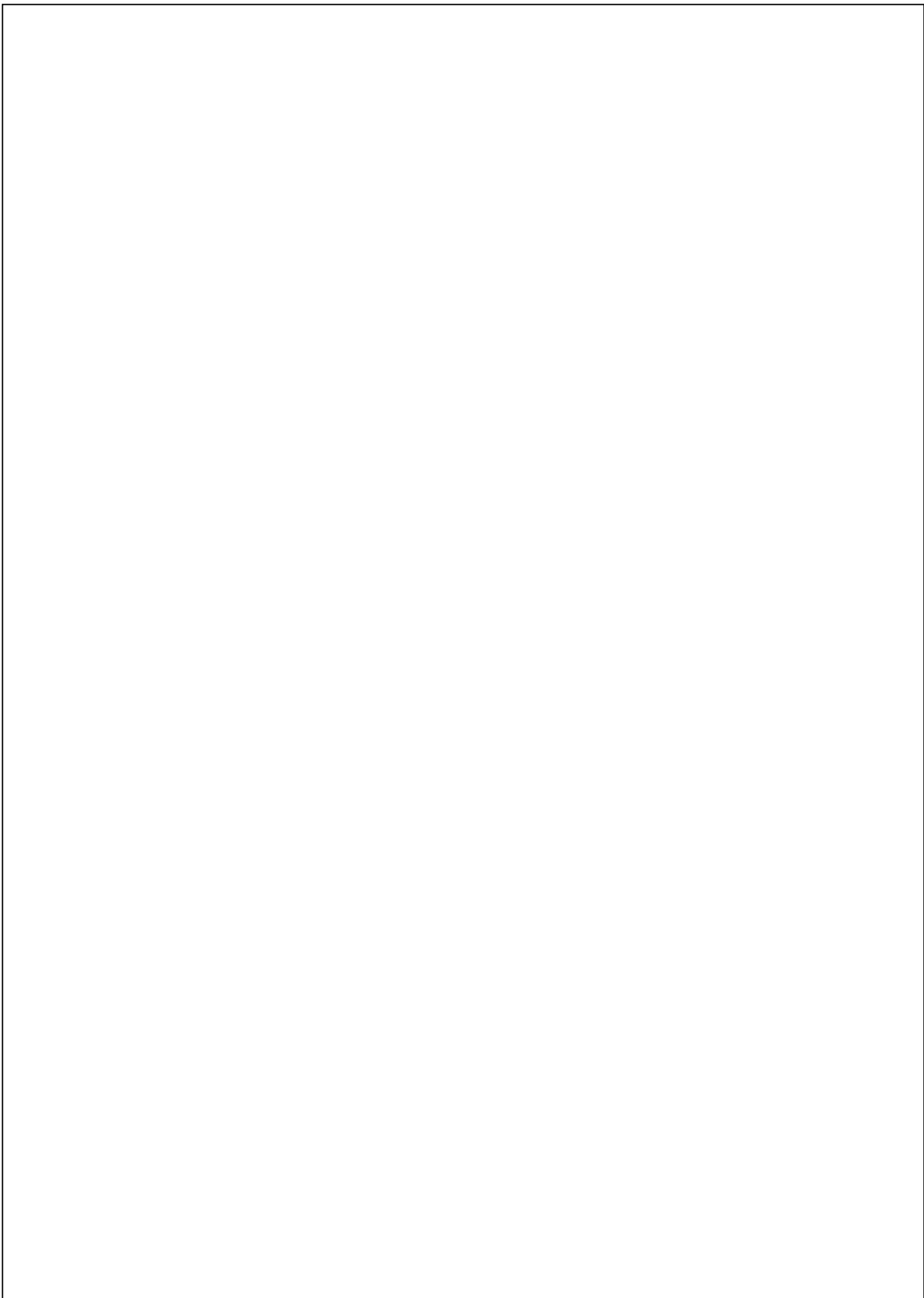


- Berikut merupakan tampilan struktur protein Bcl-2 dalam bentuk *surface*.



Setelah selesai dilakukan pemodelan dan analisis struktur protein sekunder penyusun Bcl-2 maka tahap selanjutnya yaitu molecular docking untuk mengukur aktivitas pengikatan dari senyawa bioaktif terhadap protein target serta dilakukan visualisasi interaksi kimia untuk mengetahui ikatan kimia yang berkontribusi saat senyawa obat berikan dengan protein target.

Pada analisis *molecular docking*, senyawa bioaktif yang dipakai harus lebih dari 1 atau 2, selain daidzein kita juga menggunakan tambahan senyawa murni yaitu **caffeine** (ID 2519), **catechin** (ID 9064), dan **gingerol** (ID 442793)



BAB 5. *Molecular Docking*

5.1 Konsep Dasar

Sebelumnya penelitian Bioinformatika hanya sekadar *sequencing*, analisis kekerabatan, dan pemodelan struktur 3D. Kegiatan tersebut menghasilkan banyak data-data hingga jumlahnya mencapai ratusan ribu, seperti model struktur 3D dari DNA, RNA, dan protein yang diperoleh dari metode NMR, X-Ray, dan Kristalografi, kita dapat memperoleh dengan mudah struktur 3D tersebut di *biological database*. Namun kegiatan yang dilakukan para peneliti di bidang Bioinformatika tidaklah sia-sia, hal tersebut justru memunculkan ide baru yang nantinya dapat mendongkrak perkembangan di bidang Kedokteran. ²⁹Jama ini banyak yang beranggapan bahwa desain obat hanya dapat dilakukan secara *in vitro* maupun *in vivo*, namun seiring dari perkembangan Bioinformatika yaitu melakukan desain obat secara *in silico* ²⁶enggunakan metode *computer-aided drug design*, semuanya dapat dilakukan dengan mudah dan biaya yang sangat murah atau terjangkau.

Desain obat menggunakan *tools* analisis *in silico* secara teknisnya sangatlah lebih mudah daripada kita mendesain obat melalui *wet lab*. Namun perlu diingat bahwa hasil analisis *in silico* merupakan *predicted result*, jadi kita tidak boleh mengeklaim sebagai penemu suatu obat karena hasil *in silico* juga masih harus dibuktikan kembali secara *wetlab*. Belajar mendesain obat dengan metode *in silico* harus mempunyai keterampilan dalam penyusun konsep, hal tersebut menjadikan tantangan tersendiri bagi peneliti di bidang Bioinformatika.

Software yang digunakan untuk desain obat meskipun prabayar ada beberapa software yang sifatnya *open source*, seperti Autodock, Discovery Studio, dan PyRx. Metode analisis *in silico* yang digunakan untuk mempelajari fenomena Medis seperti interaksi antara molekul oba²⁷lengan protein target adalah *docking*. *Molecular docking* itu sendiri merupakan salah satu metode yang digunakan untuk menginteraksikan antara molekul satu dan lainnya yang berbeda jenis untuk mengetahui pengaruh interaksi tersebut secara komputasi. Praktikum ini menggunakan tipe *blind docking* atau *random docking* dimana

tipe ini dapat digunakan untuk *screening* potensi dari senyawa bioaktif, *grid* diarahkan ke seluruh bagian dari protein target sehingga senyawa obat akan menempel di semua bagian.

Hasil dari *molecular docking* yaitu berupa kompleks protein dan ligan, *mode* posisi pengikatan, dan *binding affinity* (kcal/mol). *Mode* posisi pengikatan yaitu letak pengikatan ligan yang menghasilkan *energy binding* yang berbeda pada domain protein target, sedangkan *binding affinity* merupakan tingkatan *affinitas* yang dihasilkan oleh senyawa *query* terhadap protein target, semakin rendah nilai *binding affinity* semakin memungkinkan terbentuknya kompleks protein dan ligan. Software yang digunakan dalam praktikum ini adalah PyRx dimana dalam software ini telah terintegrasi fasilitas software Autodock, Vina, dan OpenBabel. Software ini cocok untuk mensimulasikan *docking* karena mempunyai fitur yang lengkap. Sedangkan untuk analisis interaksi protein dan ligan kita menggunakan webserver Poseview (<http://proteinsplus.zbh.uni-hamburg.de/>) untuk mengetahui posisi dan jenis residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan serta jenis interaksi kimia yang berkontribusi dalam interaksi tersebut.

5.2 PyRx

PyRx salah satu software umum yang digunakan oleh kebanyakan peneliti dalam bidang Bioinformatika untuk melakukan simulasi docking, software ini bersifat *open source* meskipun begitu terdapat pula yang prabayar. Software ini merupakan hasil integrasi dari *plugin* Autodock dan Vina sehingga software dapat digunakan untuk 2 jenis *docking* yaitu general dan spesifik.

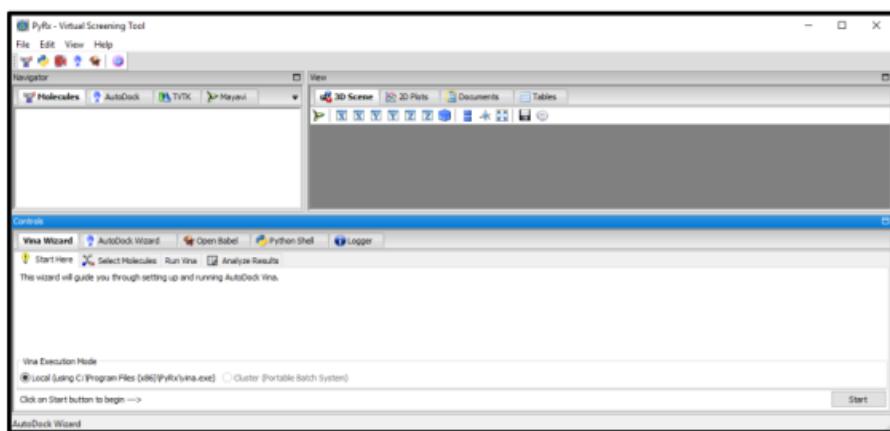
Namun dalam buku ini kita akan belajar terkait *docking* general terlebih dahulu karena hanya sekadar untuk screening potensi senyawa bioaktif dengan mengabaikan sisi fungsional pada protein target. Sehingga kita hanya berfokus terhadap nilai energi pengikatan yang dihasilkan oleh senyawa-senyawa tersebut.

Docking merupakan peristiwa suatu molekul membentuk kompleks makromolekul karena terjadi interaksi antara satu dengan lainnya. Simulasi molecular docking bertujuan untuk mengetahui energi ikatan yang terjadi ketika suatu molekul berikatan dengan molekul lainnya, dalam workshop ini peserta akan diajari mengenai docking yang digunakan sebagai screening potensi senyawa bioaktif.

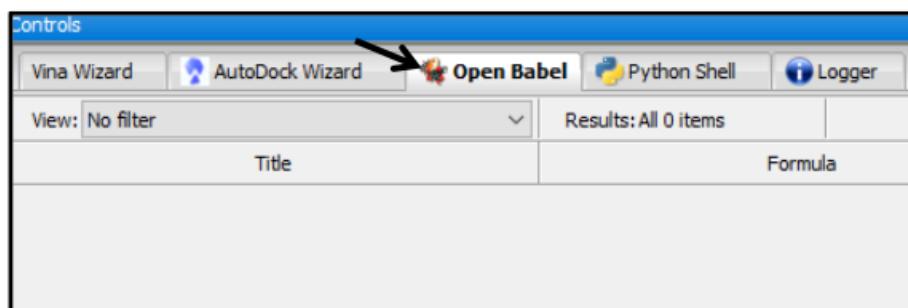
5.2.1 Simulasi docking

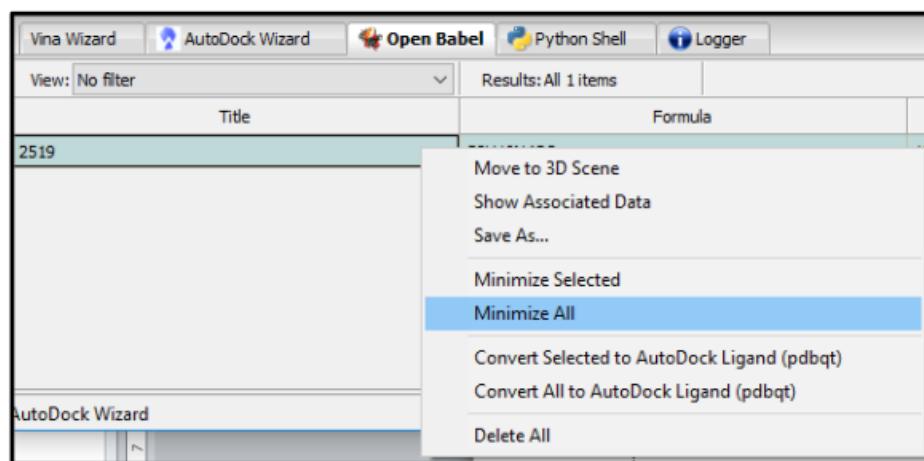
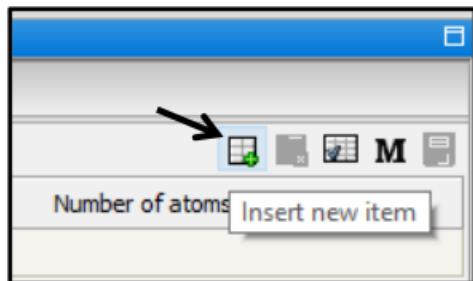
Senyawa target yaitu daidzein, gingerol, catechin, dan *caffeine* yang diunduh dari database PubChem masih dalam format .sdf sehingga perlu dilakukan proses minimasi atau konversi menjadi .pdb terlebih dahulu.

- Software PyRx dibuka.
- Berikut merupakan tampilan *splash screen* PyRx

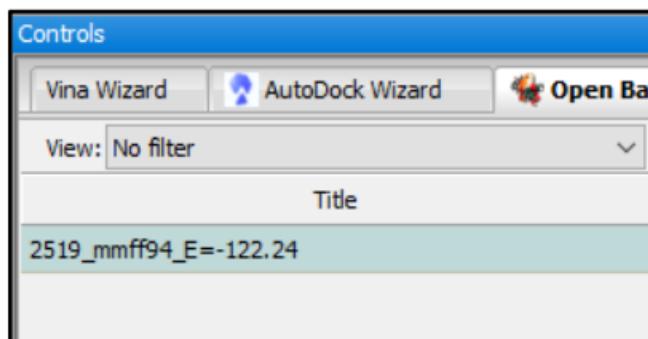


- Minimasi senyawa kimia atau ligand dilakukan dengan cara pertama pilih "**Open Babel - Insert New Item - senyawa target**", setelah itu sorot senyawa target kemudian "**Klik kanan - pilih minimize all**".

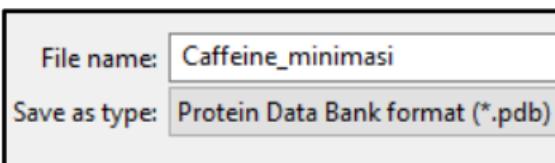
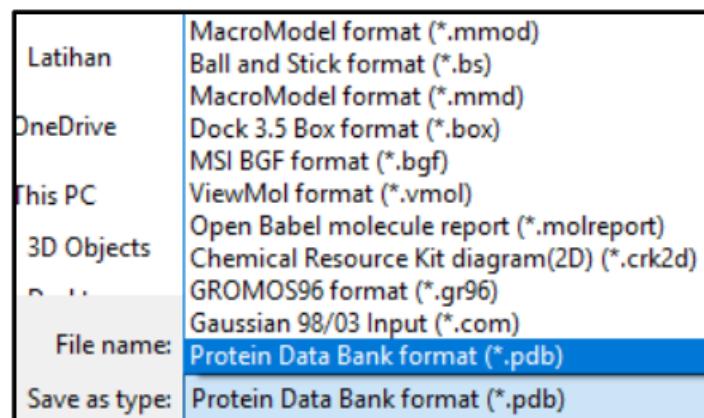
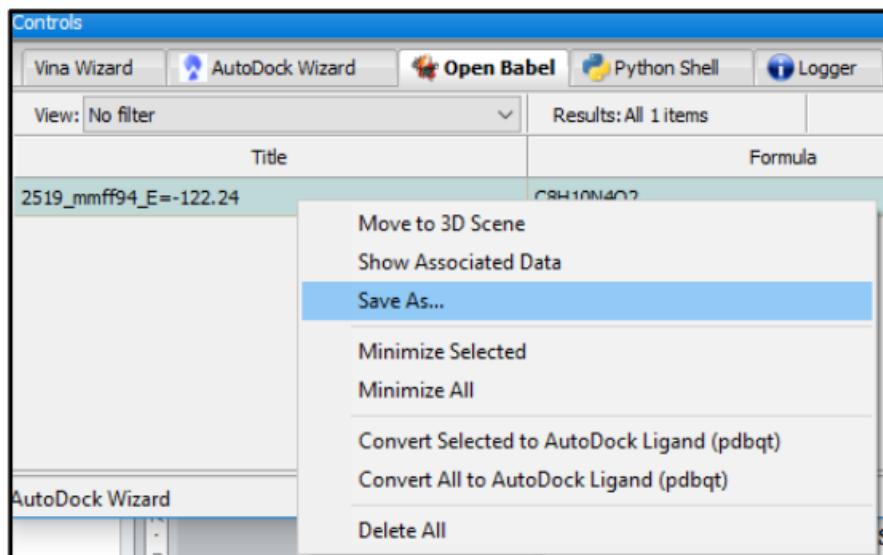




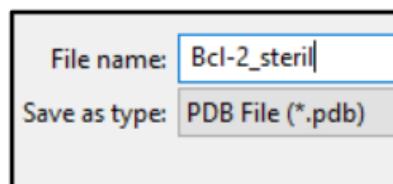
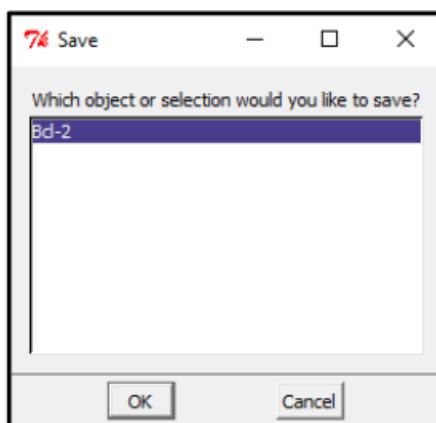
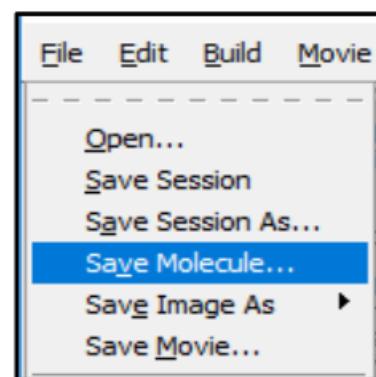
- Minimasi ligan telah selesai jika terdapat tampilan seperti gambar dibawah ini. E= -122,4 Kj/mol merupakan energi terendah yang memungkinkan ligan hasil minimasi dapat menjadi fleksibel dan siap masuk tahap docking.



- Setelah melakukan minimasi, ligan dapat disimpan dengan cara sorot sampel tersebut kemudian “**Klik kanan- save as - pilih format .pdb - masukkan nama ligan - save**”.

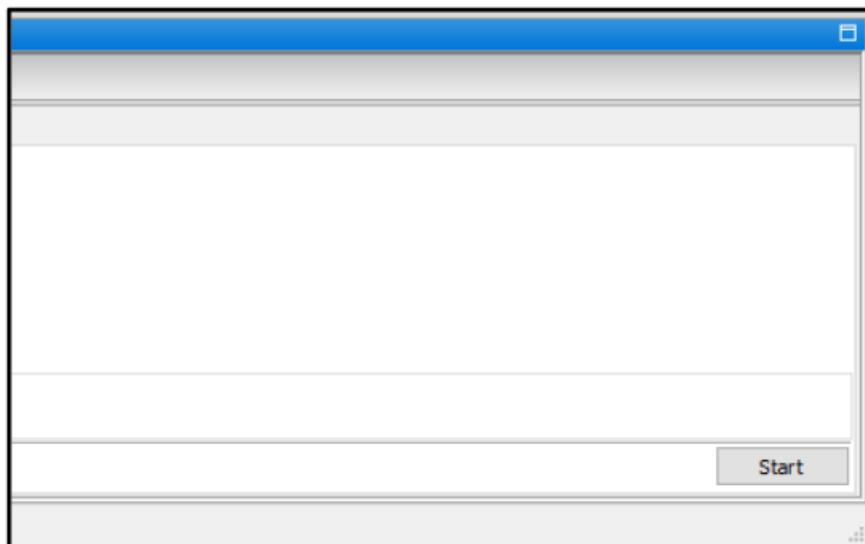
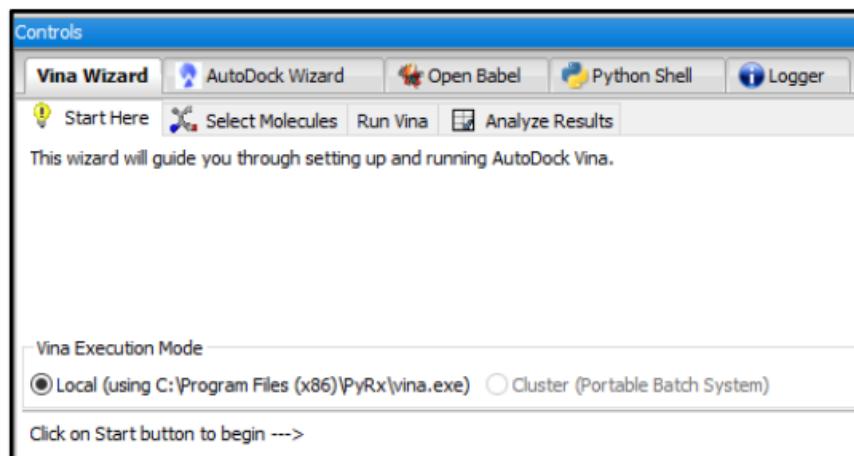


- Selanjutnya merupakan proses sterilisasi protein target Bcl-2 agar terhindar dari kontaminan air ataupun ligan yaitu dilakukan pada software PyMol, dengan cara pilih “*A - remove waters*”. Setelah itu protein steril akan disimpan dengan nama **Bcl-2_steril** untuk membedakan dengan kontam dengan cara “**File - save molecule - pilih Bcl-2-Oke - beri nama - save**”, sterilisasi ligan tidak dilakukan karena tidak terdapat kontaminan ligan pada protein Bcl-2 hasil pemodelan.

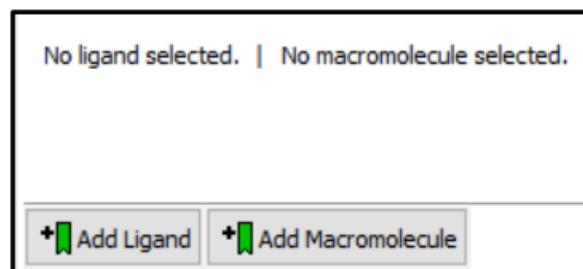


Setelah proses minimasi ligan dan sterilisasi protein selesai maka dilakukan proses simulasi *docking* yaitu dengan cara sebagai berikut :

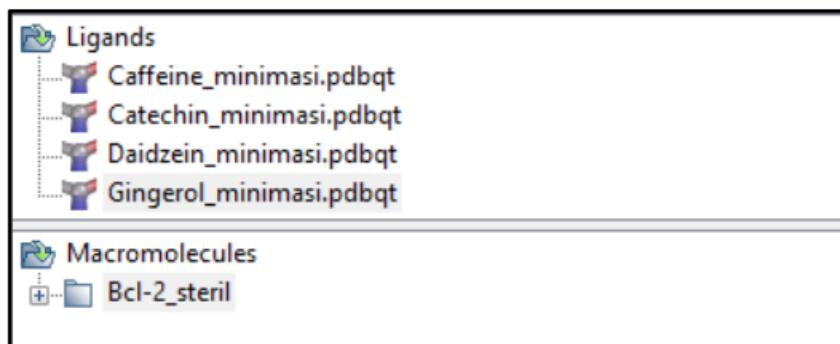
- Buka kembali software PyRx, pilih “**Vina Wizard**” kemudian start.



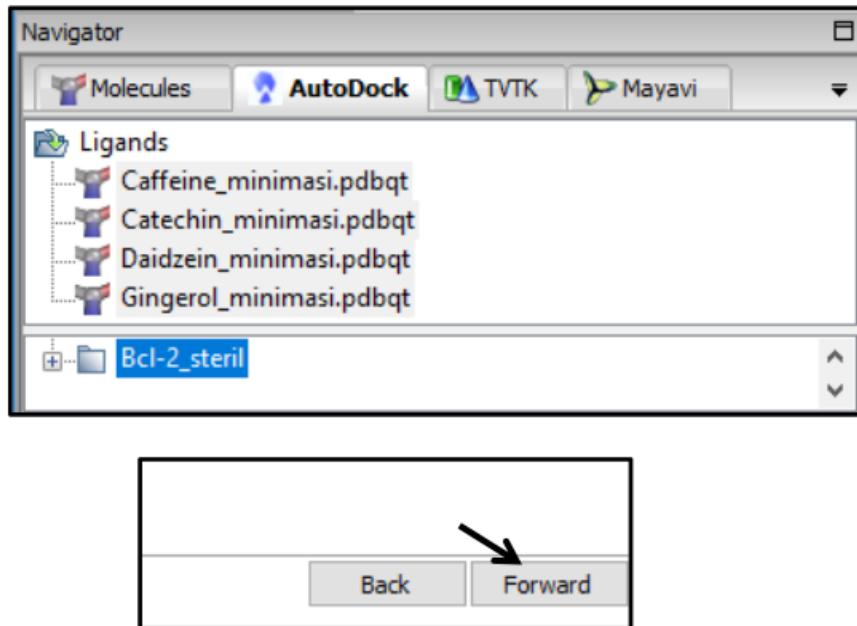
- Pilih “**Add Ligand**” untuk memasukkan ligan atau senyawa targt dan “**Add Macromolecule**” untuk protein Bcl-2 (**harus yang steril**), tentu semua sampel yang dimasukkan telah berformat **.pdb**. Setelah itu blok semuanya dan pilih “**Forward**”.
- Biasanya software akan *eror* ketika kita mengeblok semua sampel, tetapi jangan khawatir setelah membuka PyRx lagi kita tidak akan melakukan proses pemasukkan sampel kembali dan kita dapat langsung masuk ke tahap selanjutnya.



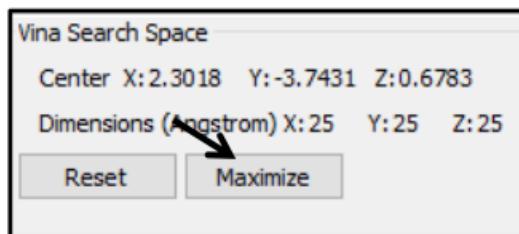
- Tampilan bila semua sampel protein dan ligan telah berhasil dimasukkan, namun belum diblok.



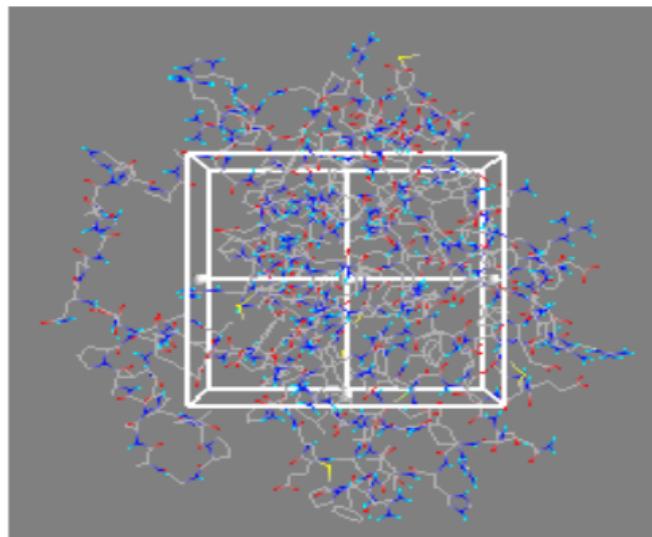
- Tampilan bila semua sampel protein dan ligan telah diblok.



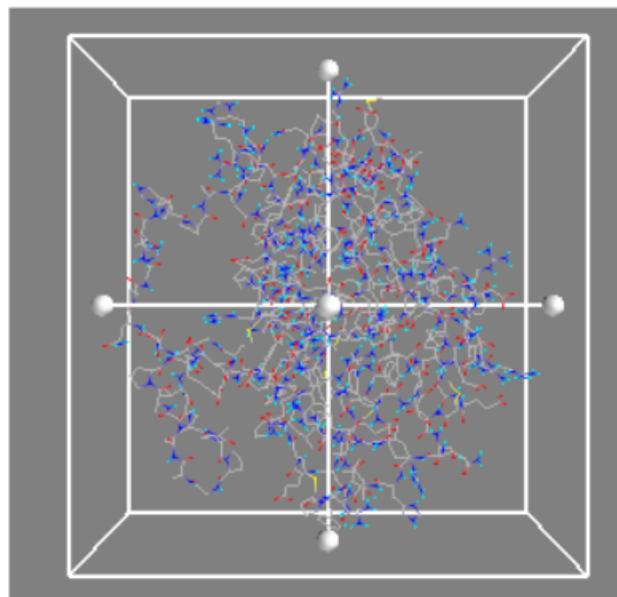
- Setelah itu dilakukan proses pengaturan grid (kotak *docking*), karena tujuan kita dari awal ingin melakukan *docking* general maka grid dapat diatur menjadi maksimal dengan cara memilih “**maximize**”.



- Tampilan posisi *grid* awal.

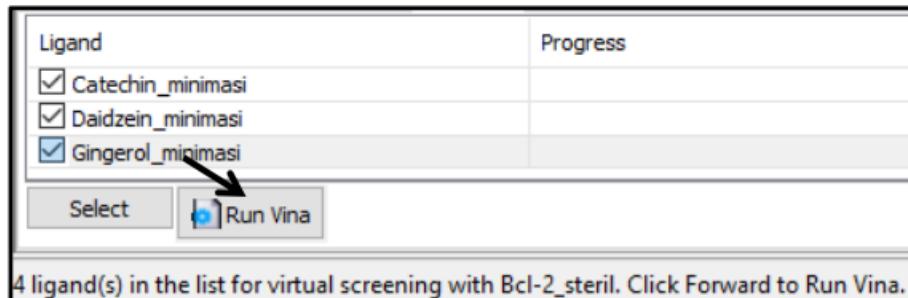


- Posisi akhir *grid* setelah diatur maksimum.

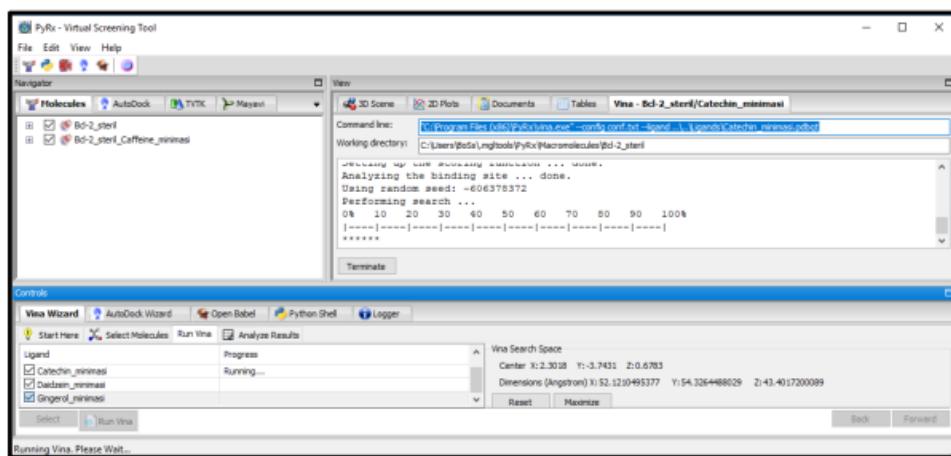


- Pengaturan **posisi *grid*** bertujuan untuk mengarahkan semua sampel ligan agar berikatan pada domain protein, jika spesifik maka *grid* diarahkan pada sisi tertentu.

- Setelah itu pilih “**Run Vina**”, untuk memulai proses *running docking*.



- Tunggu beberapa saat.



- Berikut merupakan hasil skor energi pengikatan senyawa bioaktif yang telah dilakukan *docking* terhadap protein Bcl-2.

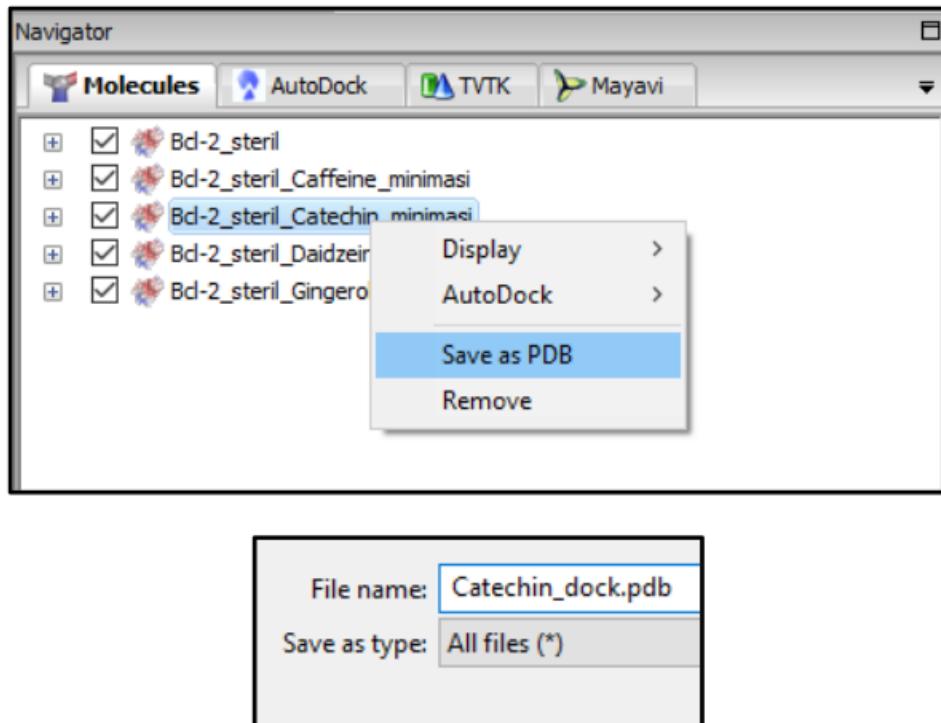
Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)
Bcl-2_steril_Caffeine_minimasi	-5.3
Bcl-2_steril_Caffeine_minimasi	-5.1
Bcl-2_steril_Caffeine_minimasi	-5.1
Bcl-2_steril_Caffeine_minimasi	-4.9
Bcl-2_steril_Caffeine_minimasi	-4.8
Bcl-2_steril_Caffeine_minimasi	-4.8
Bcl-2_steril_Caffeine_minimasi	-4.7
Bcl-2_steril_Caffeine_minimasi	-4.7
Bcl-2_steril_Caffeine_minimasi	-4.7

Bcl-2_steril_Catechin_minimasi	-6.9
Bcl-2_steril_Catechin_minimasi	-6.5
Bcl-2_steril_Catechin_minimasi	-6.4
Bcl-2_steril_Catechin_minimasi	-6.4
Bcl-2_steril_Catechin_minimasi	-6.3
Bcl-2_steril_Catechin_minimasi	-6.3
Bcl-2_steril_Catechin_minimasi	-6.2
Bcl-2_steril_Catechin_minimasi	-6.2
Bcl-2_steril_Catechin_minimasi	-6.2

Bcl-2_steril_Daidzein_minimasi	-6.4
Bcl-2_steril_Daidzein_minimasi	-6.3
Bcl-2_steril_Daidzein_minimasi	-6.3
Bcl-2_steril_Daidzein_minimasi	-6.2
Bcl-2_steril_Daidzein_minimasi	-6.2
Bcl-2_steril_Daidzein_minimasi	-6.2
Bcl-2_steril_Daidzein_minimasi	-6.1
Bcl-2_steril_Daidzein_minimasi	-6.0
Bcl-2_steril_Daidzein_minimasi	-6.0

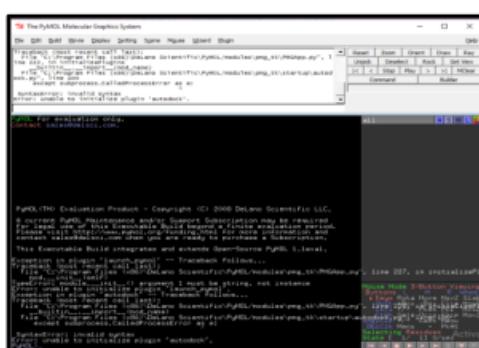
Bcl-2_steril_Gingerol_minimasi	-4.9
Bcl-2_steril_Gingerol_minimasi	-4.8
Bcl-2_steril_Gingerol_minimasi	-4.8
Bcl-2_steril_Gingerol_minimasi	-4.6
Bcl-2_steril_Gingerol_minimasi	-4.5

- Hasil *docking* pada software PyRx menunjukkan bahwa senyawa *catechin* memiliki energi pengikatan yang lebih kuat dibandingkan senyawa lainnya.
- General *docking* dilakukan dengan tujuan untuk melakukan *screening* potensi dari sebuah senyawa bioaktif tertentu tanpa membandingkan dengan molekul obat kontrol.
- Jadi senyawa tersebut diprediksikan lebih berpengaruh terhadap protein Bcl-2 dibandingkan senyawa lainnya ketika berikatan (untuk menentukan sifat pengaruhnya misal menghambat aktivasi Bcl-2 harus dilakukan *docking* spesifik dengan dibandingkan energi pengikatannya pada molekul obat kontrol atau meninjau daerah autotoforifikasi yang merujuk pada literatur).
- Jadi senyawa yang akan memasuki tahap analisis selanjutnya adalah *catechin*, untuk menyimpan senyawa hasil *docking* yaitu dengan cara **“Sorot nama senyawa - klik kanan - Save as PDB - beri nama, misalnya catechin_dock - Save”**.

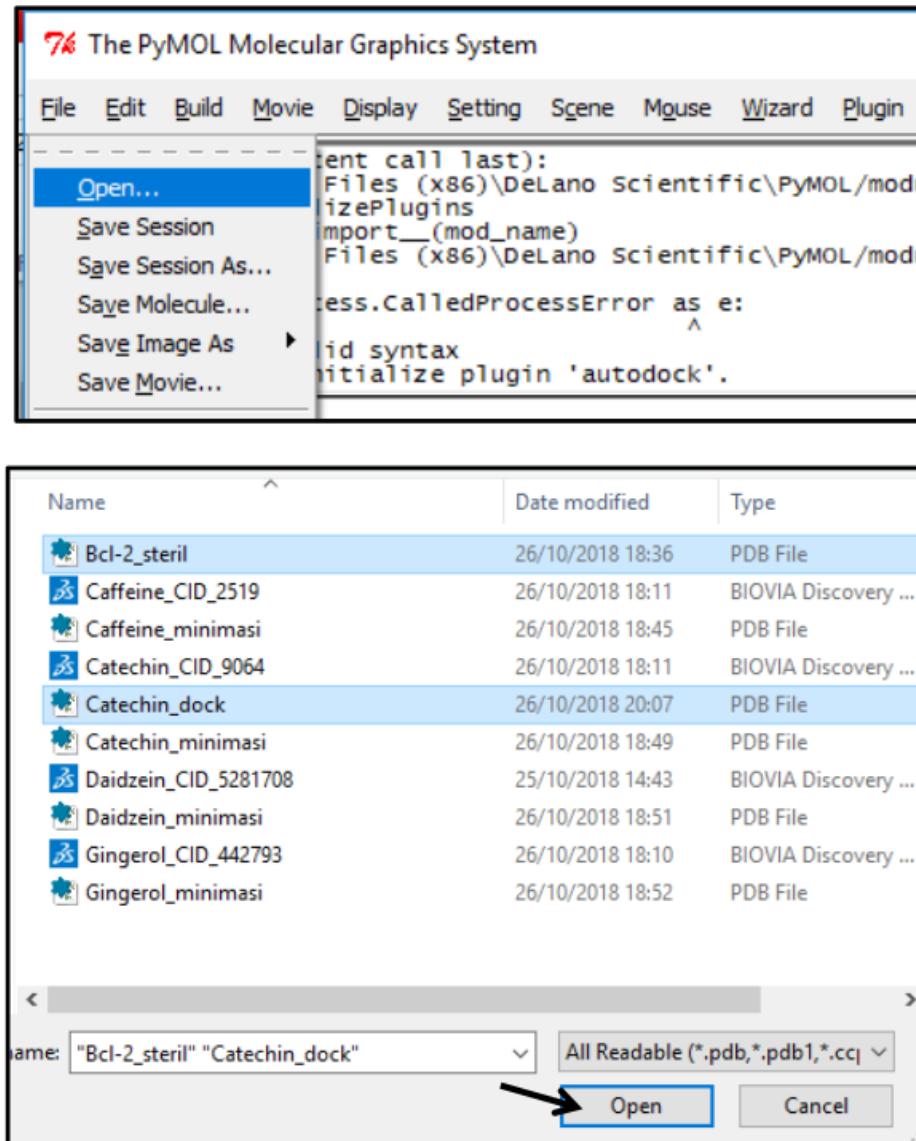


5.2.4 Visualisasi hasil *docking*

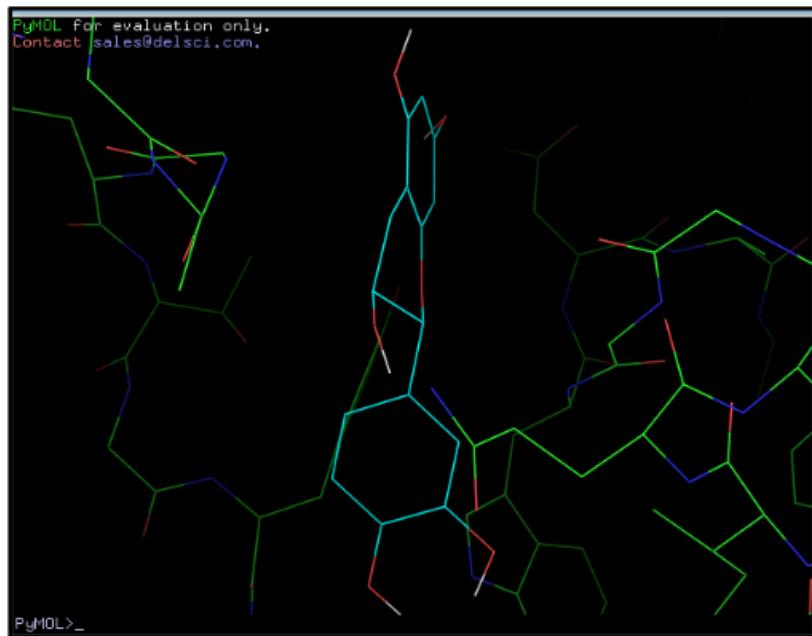
- Setelah senyawa hasil *docking* disimpan maka diperlukan tahap lanjutan untuk melakukan visualisasi hasil dengan tampilan lebih menarik pada software PyMol.
- Software PyMol dibuka



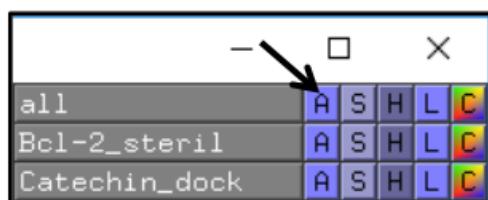
- Buka dua sampel secara langsung yaitu hasil *docking* dan protein steril.

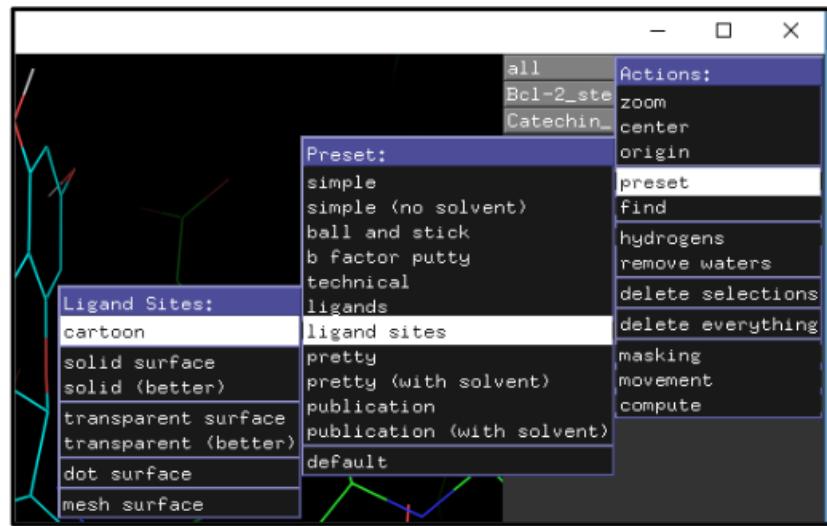


- Sehingga akan muncul tampilan seperti gambar dibawah.

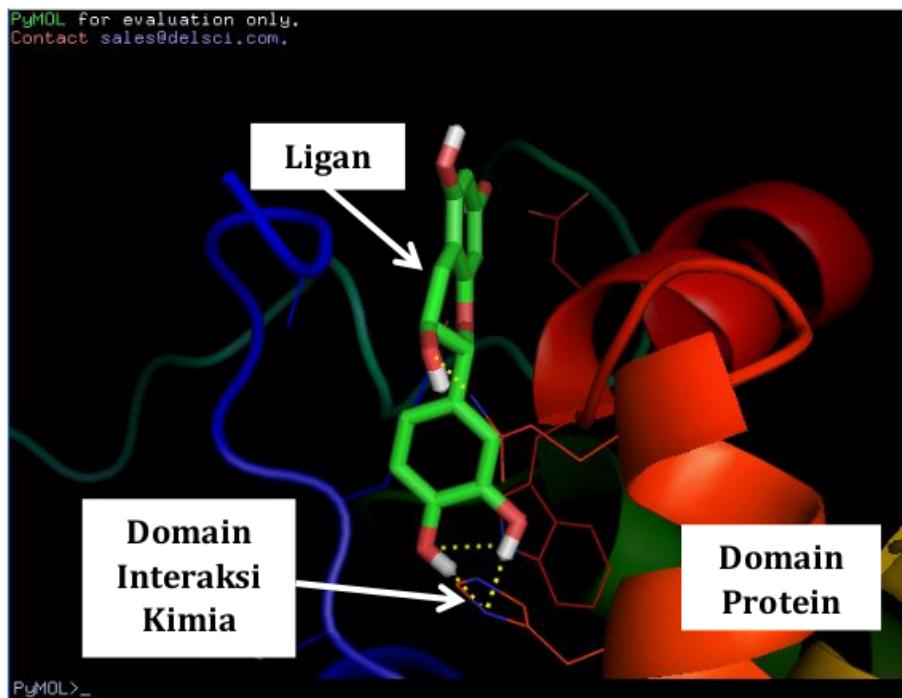


- Jadi selanjutnya, untuk memperjelas tampilan visualisasi agar kita mengetahui daerah interaksi antara ligan dengan protein target pada software PyMol dapat dilakukan dengan cara pilih menu "**All - A - preset - ligand site- cartoon**".

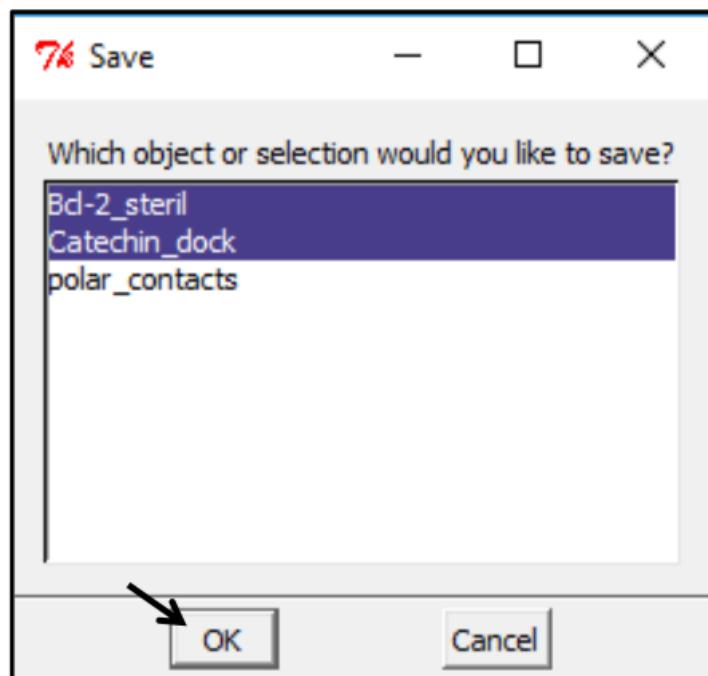




- Berikut merupakan hasilnya.



- Meski tampilan tersebut tergolong menarik tetapi kita tidak dapat melihat jenis-jenis atom penyusun ligan yang berinteraksi dengan residu asam amino posisi spesifik pada protein target oleh karena itu harus dilakukan analisis lanjutan untuk mengetahui interaksi antara protein dengan ligan.
- Sampel harus disimpan dengan penyimpanan yang mirip diajarkan pada langkah sebelumnya namun saat “**save molecule**” nama senyawa ligan dan protein target keduanya harus disorot dengan menekan tombol “**ctrl**”

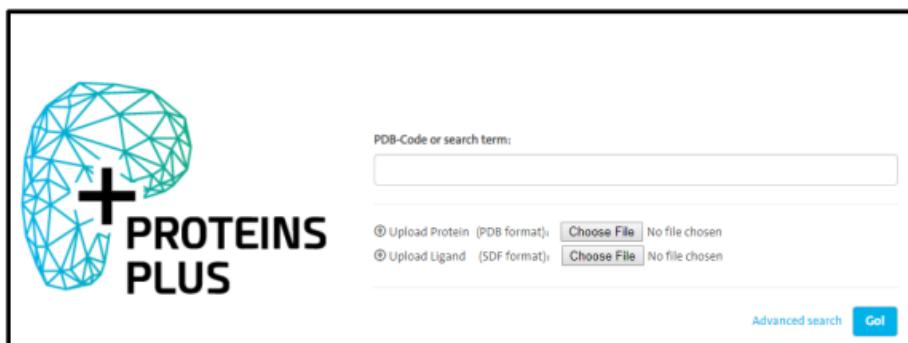


5.3 PoseView

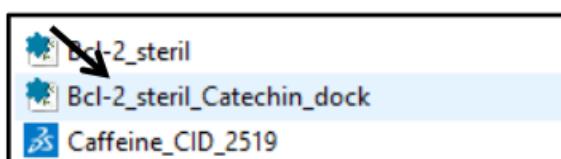
PoseView sebenarnya sebuah tools dari webserver *ProteinsPlus* yang digunakan untuk memprediksi dan melakukan visualisasi interaksi kimia antara protein dengan ligan secara 2D, interaksi kimia yang ditampilkan oleh pada PoseView yaitu hidrogen, hidrofobik, dan kovalen.

5.2.5 Interaksi protein-ligan

- Akses webserver ProteinPlus pada laman <http://proteins.plus>
- Berikut merupakan tampilan halaman depan.



- Upload sampel dengan cara memilih "**Choose File**", pada bagian "**Upload Protein**".
- Sampel yang di-upload harus berisi protein dan ligan yang telah berikatan.
- Berikut contoh format sampelnya.



- Berikut contoh jika sampel telah berhasil di-upload pada webserver. Kemudian pilih “**Go**”.

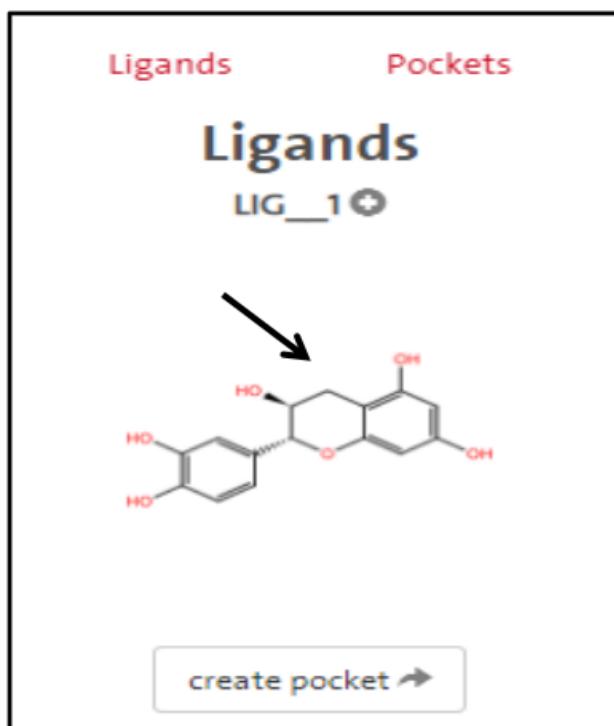
PDB-Code or search term:

④ Upload Protein (PDB format): Bcl-2_steril_C...chin_dock.pdb

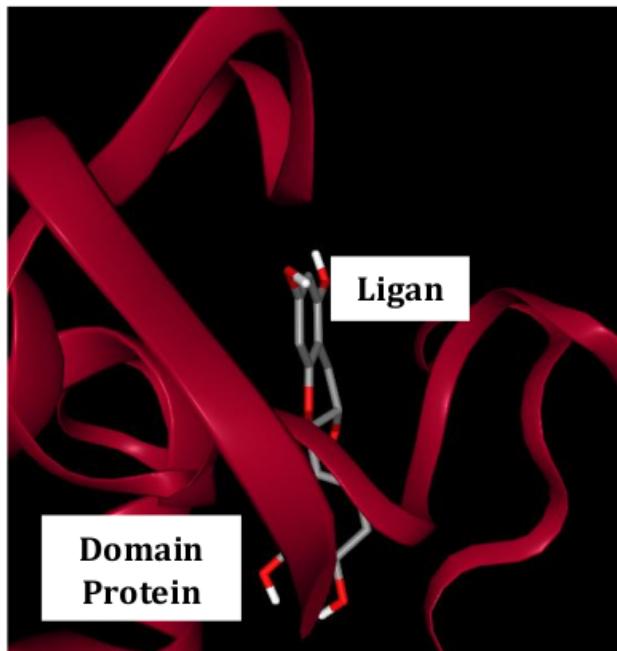
④ Upload Ligand (SDF format): No file chosen

[Advanced search](#)

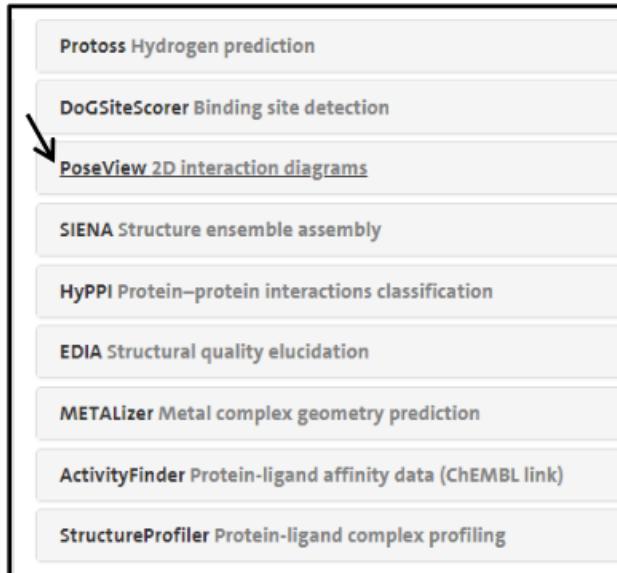
- Klik gambar struktur 2D senyawa, agar memudahkan webserver untuk mendeteksi letak posisi ligan kita.



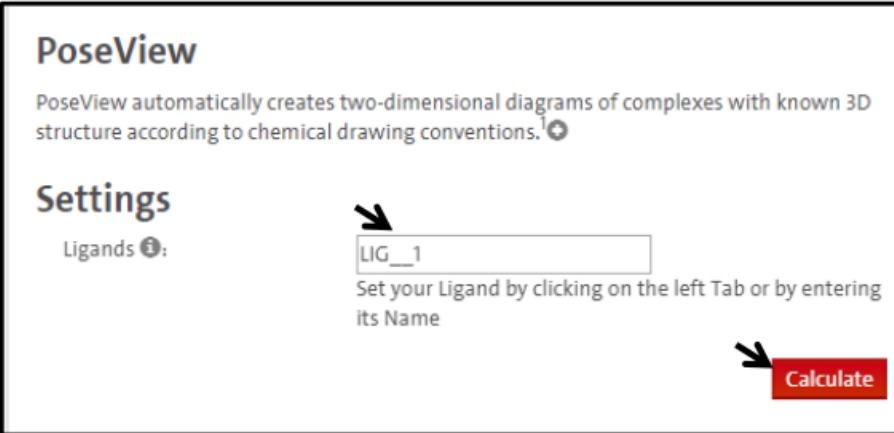
- Contoh tampilan visualisasi jika kita telah mengklik gambar 2D dari senyawa yang akan diprediksi interaksi kimianya dengan protein target.



- Pilih PoseView.



- Klik kembali gambar struktur 2D senyawa.
- Jika sudah maka akan muncul nama senyawa tersebut pada kotak yang awalnya kosong, untuk melakukan *running* pilih “calculate”.

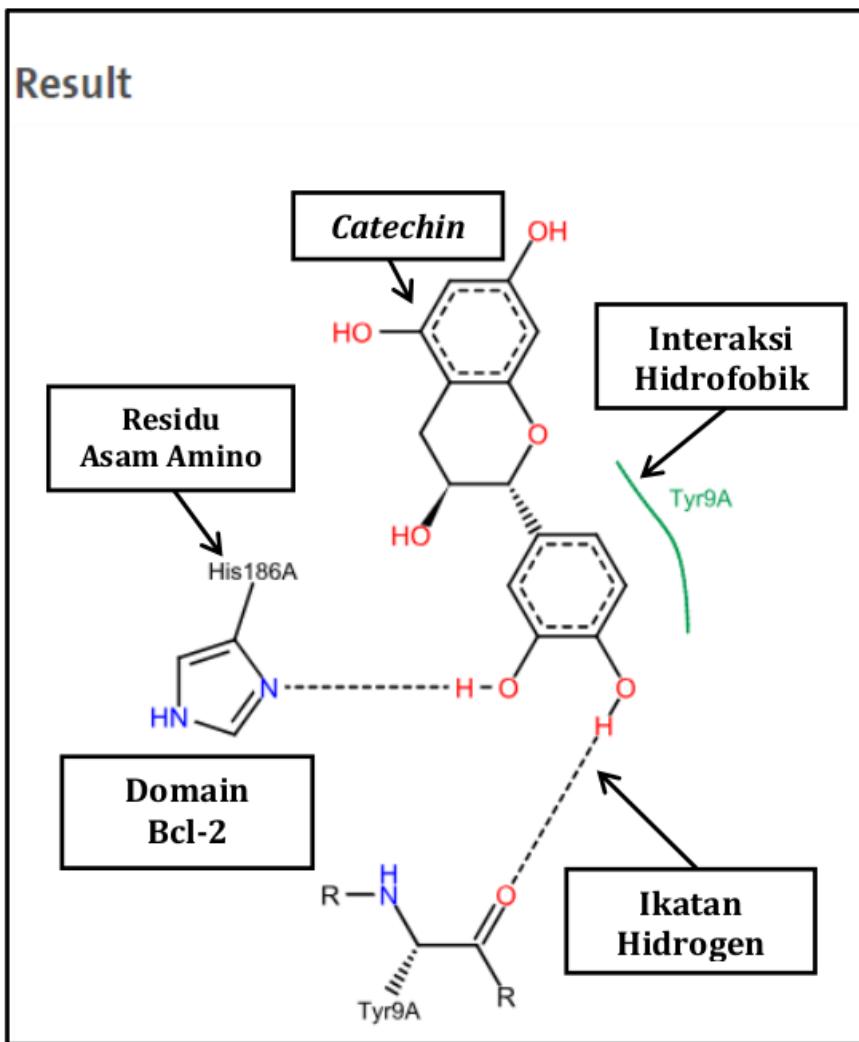


- Tunggu sebentar.

Calculation in progress...

When the job is finished, the results will be shown automatically. The typical computing time for this job is about 4 seconds. If you want to leave the page now and access your results later, you can copy [this link](#).

- Hasil analisis pada PoseView.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdulhe¹⁵m, Y., Hayrullah, Y., Mehmet, A., & Suleyman, K. (2014). A New Approach; Free Radicals, Eye Diseases And Dietary Relationship. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences, 5(4), 1271-1274
- Baxevanis, A., ²⁴ Quellette, B. F. (2001). BIOINFORMATICS (Vol. 43). New York: A JOHN WILEY & SONS, INC., PUBLICATION.
- ¹⁷ Capasso, A. (2013). Antioxidant Action and Therapeutic Efficacy of Allium sativum L. Molecules, 18, 690-700.
- ¹³ Nadendla, R. R. (2004, Mei). Molecular Modeling: A Powerful Tool for Drug Design and Molecular Docking. RESONANCE, 9(5), 51-60.
- ⁹ Zhang, S., Shan, L., Li, Q., Wang, X., Li, S., Zhang, Y., & Zhang, W. (2014, November 30). Systematic Analysis of the Multiple Bioactivities of Green Tea through a Network Pharmacology Approach. Hindawi, 2014, 1-11.
- ¹² Zhang, Z. 2002. An Overview of Protein Structure Prediction: From Homology to Ab Initio. Final Project For Bioc218, Computational Molecular Biology.
- ³ Altschul, S. F., Gish, W., Miller, W., Myers, E. W., Lipman, D. J. 1990. Basic local alignment search tool. J. Mol. Biol. 215, 403.
- ⁵ Duhovny, D., Nussinov, R., Wolfson, H. J. (2002). Efficient Unbound Docking of Rigid Molecules. In Gusfield et al., Ed. Proceedings of the 2'nd Workshop on Algorithms in Bioinformatics(WABI) Rome, Italy, Lecture Notes in Computer Science 2452, pp. 185-200, Springer Verlag.

- 14
- Kingsford, C. L., Chazelle, B., dan Singh, M. (2005). Solving and analyzing sidechain positioning problems using linear and integer programming. *Bioinformatics*, 21(7):1028-1036.
- 10
- Leach, A.R., Shoichet, B.K dan Peishoff, C.E. (2006): Prediction of protein-ligan interactions. Docking and scoring: successes and gaps, *J. Med. Chem.* 49: 5851-5855
- 3
- Brenner, S. E., Chothia, C., dan Hubbard, T. J. P. 1998. Assessing sequence comparison methods with reliable structurally identified distant evolutionary relationships. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 6073.
- 6
- Xu, Y., Xu, D., Crawford, O. H., dan Einstein J. R. 2000. A computational method for NMR-constrained protein threading. *J. Comp. Biol.* 7, 449.
- 6
- Xu, Y., dan Xu, D. 2000. Protein threading using PROSPECT: design and evaluation. *Proteins: struct., Funct., and Genetics*. 40, 343.

BIOINFORMATIKA DASAR Seri Uji Potensi Senyawa Aktif Tanaman Secara In Silico

ORIGINALITY REPORT



PRIMARY SOURCES

1	core.ac.uk Internet Source	1 %
2	sayurankita.com Internet Source	1 %
3	biochem.stanford.edu Internet Source	1 %
4	andhika999.blogspot.com Internet Source	1 %
5	repositorio.unesp.br Internet Source	1 %
6	1filedownload.com Internet Source	1 %
7	gun2gunanto.blogspot.com Internet Source	1 %
8	commintech.wordpress.com Internet Source	1 %
9	berkalahayati.org Internet Source	1 %
10	www.frontiersin.org Internet Source	

<1 %

-
- 11 hilmanzuhdie.blogspot.com <1 %
Internet Source
- 12 assets.researchsquare.com <1 %
Internet Source
- 13 ir.mu.ac.ke:8080 <1 %
Internet Source
- 14 Stefan Canzar, Nora C. Toussaint, Gunnar W. Klau. "An exact algorithm for side-chain placement in protein design", Optimization Letters, 2011 <1 %
Publication
- 15 makdогan.sakarya.edu.tr <1 %
Internet Source
- 16 rumahpengetahuan.web.id <1 %
Internet Source
- 17 www.anadoluborvakfi.org.tr <1 %
Internet Source
- 18 id.wikipedia.org <1 %
Internet Source
- 19 text-id.123dok.com <1 %
Internet Source
- 20 download.garuda.ristekdikti.go.id <1 %
Internet Source
- 21 id.scribd.com <1 %
Internet Source

<1 %

22 sinichinet.blogspot.com <1 %
Internet Source

23 daftarjazz.com <1 %
Internet Source

24 etheses.uin-malang.ac.id <1 %
Internet Source

25 patents.google.com <1 %
Internet Source

26 reachoutmydreams.wordpress.com <1 %
Internet Source

27 sttgarut.ac.id <1 %
Internet Source

28 www.ncbi.nlm.nih.gov <1 %
Internet Source

29 www.neliti.com <1 %
Internet Source

Exclude quotes Off
Exclude bibliography Off

Exclude matches Off