

Analisis Mekanisme Interaksi Senyawa Turunan Ftalosianin terhadap Reseptor HasAp pada *Pseudomonas aeruginosa* dengan Metode *in Silico*

Nurfadillah Hazar, Anggi Arumsari, Taufik M. Faqih

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,

Bandung, Indonesia

email: nurfadillah.hazar@gmail.com, anggiarumsari@yahoo.com, taufikmuhammadf@gmail.com

ABSTRACT: The prevalence of infectious diseases is still quite high despite increasing treatment and prevention of infectious diseases. The purpose of this research is to compare the mechanisms of Fe-Pc and Ga-Pc to the HasAp receptors on the *Pseudomonas aeruginosa* bacteria performed using the docking molecular method. The docking results are evaluated from gibbs-free energy (G_{bind}), inhibition constant (KI), and ligands interaction with amino acid residues formed between Fe-Pc and Ga-Pc with HasAp. The lower value of gibbs-free energy (G_{bind}) and inhibition constant (KI) between Fe-Pc and Ga-Pc with HasAp, it shows the better level of stability between ligands and receptors. The results showed Fe-Pc mechanism in inhibiting growth of *Pseudomonas aeruginosa* bacteria in the heme system is better than Ga-Pc because it has a lower value G_{bind} and KI, and there is a metal bond on the Fe metal in the binding site with amino acid residues HIS32 and TYR75. The results showed that Fe-Pc can be used as a reference structure of phthalocyanine (Pc) for the development of PDT-based antimicrobial therapy (Photodynamics therapy)

Keywords: Infectious disease, photodynamic therapy, phthalocyanine, molecular docking

ABSTRAK: Prevalensi penyakit infeksi masih cukup tinggi meskipun terapi pengobatan dan pencegahan terhadap peyakit infeksi semakin berkembang. Tujuan penelitian ini untuk membandingkan mekanisme dari Fe-Pc dan Ga-Pc terhadap reseptor HasAp pada bakteri *Pseudomonas aeruginosa* yang dilakukan dengan menggunakan metode *molekular docking*. Hasil *docking* dinilai dari energi bebas gibbs (G_{bind}), konstanta inhibisi (KI), dan interaksi ligan dengan residu asam amino yang terbentuk antara Fe-Pc dan Ga-Pc dengan HasAp. Semakin rendah nilai energi bebas gibbs (G_{bind}) dan konstanta inhibisi (KI) antara Fe-Pc dan Ga-Pc dengan HasAp, maka menunjukkan tingkat kestabilan semakin baik antara ligan dan reseptor. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mekanisme Fe-Pc dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pada sistem heme lebih baik dibandingkan Ga-Pc karena memiliki nilai G_{bind} dan KI lebih kecil, dan terdapat ikatan logam pada logam Fe di binding site dengan residu asam amino HIS32 dan TYR75. Hasil tersebut memperlihatkan bahwa Fe-Pc dapat digunakan sebagai struktur acuan dari ftalosianin (Pc) untuk pengembangan terapi antimikroba berbasis PDT (terapi fotodinamika)

Kata kunci: Penyakit infeksi, terapi fotodinamik, ftalosianin, *molekular docking*

1 PENDAHULUAN

Prevalensi penyakit infeksi cenderung masih cukup tinggi meskipun terapi pengobatan dan pencegahan terhadap kejadian infeksi semakin berkembang. Penyakit infeksi setiap tahunnya membunuh 3,5 juta orang yang sebagian besar adalah anak-anak kurang mampu dan anak yang tinggal di negara berkembang berpenghasilan menengah ke bawah (WHO, 2014). Lebih dari 60-70%, prevalensi terbesar ditemukan pada anak balita dan anak usia sekolah dasar (Judarwanto, 2015). Penelitian di beberapa negara menunjukkan penggunaan antibiotik semakin meningkat namun masih banyak dijumpai penggunaan yang belum

rasional (Tunger, dkk., 2009).

Penggunaan fotosensitizer dengan cahaya saling melengkapi sebagai metode alternatif dengan cara konvensional untuk melawan mikroba patogen. Protein yang dikeluarkan oleh *Pseudomonas aeruginosa* (HasAp) dapat menangkap beberapa kompleks logam sintetis selain heme. Struktur kristal dari HasAp yang berikatan dengan kompleks logam sintetis menunjukkan gangguan pada struktur HasAp keseluruhan. HasAp yang berikatan dengan besi ftalosianin (Fe-Pc) menghambat penerimaan heme pada reseptor HasR (Shirataki, dkk., 2014). Fe-Pc dan Ga-Pc merupakan dua struktur kristal dari ftalosianin. Sebelumnya penelitian tentang

mekanisme dari Fe-Pc dan Ga-Pc telah diperoleh (Shirataki dkk., 2014; Shisaka dkk., 2019).

2 LANDASAN TEORI

Menurut *Pseudomonas aeruginosa* banyak resisten terhadap antimikroba tertentu. Mekanisme pada bakteri *Pseudomonas aeruginosa* yang dapat mengubah antimikroba menjadi resisten antara lain adalah penurunan permeabilitas membran sel luar sehingga mencegah antimikroba untuk masuk ke dalam sel, penggunaan pompa penghabisan mekanik yang aktif memompa antimikroba keluar dari sel, dan memproduksi enzim yang dapat mendegradasi antimikroba (Moore dan Flaws, 2011). *Pseudomonas aeruginosa* membutuhkan zat besi untuk pertumbuhan. Berbagai mekanisme untuk memperoleh zat besi dari lingkungan telah dikembangkan. Salah satunya disebut sistem akuisisi heme (Has), yang mengambil heme (kompleks besi) dari protein heme (misalnya, hemoglobin) yang dimiliki oleh inang seperti manusia dan digunakan sebagai sumber zat besi.

Ftalosianin (Pc) merupakan fotosensitizer yang memiliki sifat terapeutik fotodinamik antimikroba. Efektivitas fotosensitizer ini ditentukan oleh sifat fotofisika dan fotokimia seperti masa hidup singlet / triplet, hasil kuantum oksigen singlet, dan hasil kuantum fluoresens (Nyamu, dkk., 2018). Kompleks besi ftalosianin (Fe-Pc) secara struktur terkait dengan kompleks porfirin; ftalosianin telah digunakan sebagai katalis alternatif karena lebih murah dan lebih stabil terhadap degradasi. Menariknya, struktur protein HasAp dalam konjugat Fe-Pc-HasAp hampir sama dengan holo-HasAp yang diikat dengan heme alami. Fe-Pc-HasA juga dapat berikatan dengan reseptor HasR khusus dari *Pseudomonas aeruginosa* (HasAp). Selanjutnya, ketika Fe-Pc-HasAp ditambahkan ke *Pseudomonas aeruginosa* dalam kondisi pembatasan zat besi, diamati hambatan pertumbuhan *Pseudomonas aeruginosa* (Shirataki et al., 2014). Ga (III) dapat membentuk fotosensitizer dengan hasil kuantum triplet tinggi dan umur triplet panjang-waktu (Güzel, dkk., 2017).

Salah satu alternatif untuk pengobatan infeksi yang disebabkan oleh bakteri ini adalah Terapi Fotodinamik Antimikroba (PDT) karena efek memamatkannya; yang didasarkan pada pengaktifan fotosensitizer (PS) dengan cahaya penglihatan, memungkinkan pembentukan oksigen spesies

reaktif (ROS) sebagai oksigen tunggal, menghasilkan efek toksik foto pada sel. Selain itu, ROS tidak perlu masuk ke dalam sel untuk menghambat atau membunuh, menghindari perkembangan mekanisme resistensi (Dougherty et al., 1998).

3 METODOLOGI PENELITIAN

Pada penelitian ini dilakukan studi interaksi antara HasAp dengan Fe-pc dan Ga-pc serta membandingkan aktivitas penghambatan pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* menggunakan senyawa turunan ftalosianin yang dilabeli logam besi (Fe) dan logam gallium (Ga) terhadap reseptor HasAp menggunakan metode *in silico*.

Tahap pertama yang dilakukan adalah pengunduhan struktur 3D HasAp pada protein data bank (PDB) di rcsb.org dengan kode PDB Fe-Pc-HasAp (3W8O) dan Ga-Pc-HasAp (5XHL). Struktur 2D dibuat dengan menggunakan chemdraw 2016. Selanjutnya dihilangkan molekul air yang ada. Pada struktur 3D dipisahkan antara protein (HasAp) dan ligan (Fe-Pc dan Ga-Pc). Protein dan ligan dipreparasi dengan penambahan atom hidrogen dan muatan parsial. Validasi metode *docking* dilakukan dengan menentukan konformasi menggunakan mglttools 1.5.6 dan autodock 4. Selanjutnya protein dan ligan dilakukan simulasi *docking* pada setiap struktur kristal yaitu Fe-Pc dengan HasAp dan Ga-Pc dengan HasAp. Analisis hasil *docking* yang diperoleh adalah energi (G_{bind}), ikatan konstanta inhibisi (K), dan interaksi residu asam amino antara HasAp dengan Fe-Pc dan Ga-Pc dengan menggunakan biovia discovery studio 2019. Hasil akhir dapat ditarik kesimpulan perbandingan mekanisme Fe-Pc dan Ga-Pc terhadap HasAp pada bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dan sehingga diperoleh struktur acuan dengan mendesain senyawa fotosensitizer untuk antibakteri berbasis terapi fotodinamik (PDT).

4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Pencarian Data Aktivitas Biologis

Jurnal yang menjadi acuan dalam penelitian ini adalah jurnal yang berjudul *Inhibition of heme uptake in pseudomonas aeruginosa by its hemophore (HasAp) bound to synthetic metal complexes* (Shirataki, dkk., 2014) menyimpulkan bahwa struktur kristal HasAp yang berikatan

dengan Fe-Pc sama dengan ikatan antara HasAp dengan heme dan jurnal *Hijacking the Heme Acquisition System of Pseudomonas aeruginosa for the Delivery of Phthalocyanine as an Antimicrobial* menyimpulkan bahwa Ga-Pc dapat ditangkap oleh HasAp dan secara selektif dikirim ke ruang intraseluler pada *Pseudomonas aeruginosa* melalui HasR dengan cara yang sama seperti heme (Shisaka, dkk., 2019).

Preparasi Molekul Senyawa Uji

Struktur dua dimensi dari ftalosianin diunduh pada web <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Struktur ftalosianin yang dibuat adalah 2 struktur yaitu struktur Fe-Pc dan Ga-Pc menggunakan software ChemDraw Professional 16.0. Struktur Fe-Pc dan Ga-Pc merupakan ligan (senyawa uji) pada penelitian ini. Struktur Fe dan Ga disimpan pada bagian tengah atau atom pusat dari ftalosianin. Atom logam yang disisipkan pada atom pusat ftalosianin dapat mengubah bentuk molekul dari ftalosianin. Perubahan bentuk molekul dari ftalosianin berupa perubahan morfologi, sifat kristal, dan sifat optik (Elghandour et al., 2018).

Penggunaan software ChemDraw Professional 16.0. dalam menggambar senyawa karena pada software ini dapat menentukan sifat fisika-kimia dari senyawa. Parameter sifat fisikokimia yang ditentukan adalah nilai *calculated log P* (koefisien partisi) yang mempresentasikan sifat lipofilik, *calculated molar refractivity* (CMR) yang mempresentasikan sifat sterik, dan berat molekul (BM) (Nugroho et al., 2012).

Tabel 1. Hasil penentuan nilai sifat fisikokimia senyawa Fe-Pc dan Ga-Pc

Nama senyawa	ClogP	CMR (A)	Mol.wt (Da)
Fe-Pc	5,65184	14,88	568,38
Ga-Pc	5,65184	14,88	582,25

Preparasi Makromolekul Protein HasAp Pengunduhan Struktur Kristal

Struktur tiga dimensi yang digunakan adalah dua struktur kristal (Fe-Pc-HasAp dan Ga-Pc-HasAp). Struktur kristal diunduh dari *Protein Data Bank* dengan situs <http://www.rcsb.org/pdb/>. Kedua struktur kristal tersebut merupakan makromolekul (reseptor) dan ligan (senyawa)

yang akan diteliti pada penelitian ini. Kode identitas dari struktur kristal Fe-Pc-HasAp adalah 3W8O dan untuk Ga-Pc-HasAp adalah 5XHL. Kedua struktur kristal tersebut diunduh dengan format .pdb sedangkan data makromolekul diunduh dalam format text.

Pemisahan makromolekul dengan ligan alami

Struktur kristal berformat .pdb dibuka menggunakan software BIOVIA Discovery Studio. Pada struktur kristal tersebut dihilangkan molekul air. Penghilangan molekul air ini bertujuan agar tidak mempengaruhi hasil pada proses *docking* karena molekul air dapat mengganggu proses *docking*, sehingga dapat dipastikan yang berinteraksi hanya makromolekul dengan ligan (Tjahjono & Hamzah, 2013). Tahap selanjutnya adalah ligan alami (Fe-Pc dan Ga-Pc) dan makromolekul (HasAp) dipisahkan.

Penambahan atom hidrogen dan muatan parsial kollman

Preparasi makromolekul dilakukan dengan penambahan atom hidrogen dan muatan parsial Kollman. Penambahan hidrogen bertujuan untuk menyesuaikan suasana *docking* agar mendekati suasana pH di dalam tubuh (Chen et al., 2009). Penambahan muatan parsial Kollman dilakukan karena digunakan dalam melakukan perhitungan atau *scoring* pada saat melakukan *redocking* (Zuchrian, 2010).

Validasi Metode Molecular Docking

Validasi metode *docking* dengan cara *redocking*-kan kembali (*redocking*) ligan pada makromolekul menggunakan program Autodock tools. Validasi bertujuan untuk memastikan kebenaran dari senyawa yang akan diuji dengan ligan alami sebagai pembanding. Validasi yang dilakukan adalah memvalidasi antara ligan alami dan reseptornya. Pada validasi metode *molecular docking* dilakukan pengaturan *grid box* yang merupakan ruang yang berikatan dengan ligan untuk membentuk suatu konformasi ketika *redocking*-kan dengan makromolekul.

Ketika validasi telah selesai diperoleh parameter validasi dalam *molecular docking* berupa nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), nilai energi bebas gibbs (G_{bind}), konstanta inhibisi (KI), dan interaksi ligan dengan residu protein (residu asam amino). RMSD

menunjukkan perbandingan nilai konformasi dari ligan hasil *redocking* dengan konformasi ligan hasil pengukuran kristalografi (Saputri et al., 2016). Nilai RMSD yang diperoleh untuk ligan Fe-Pc dan Ga-Pc terhadap protein HasAp berturut-turut yaitu 1,3 dan 1,57. Kedua senyawa tersebut memiliki nilai RMSD yang memenuhi persyaratan. Nilai RMSD untuk kesejajaran konformasi struktur yang masih dapat diterima adalah kurang dari 3 namun yang paling optimal adalah kurang dari 2 (Sjöblom et al., 2008), semakin mendekati nilai 0 maka nilai kesejajaran semakin baik (Saputri et al., 2016).

Docking Senyawa Uji

Docking senyawa Fe-Pc dan Ga-Pc pada HasAp dilakukan menggunakan program Autodock 4.2 menggunakan prosedur yang sama dengan validasi akan tetapi terdapat perbedaan pada ukuran *grid box* dan *grid center* yang digunakan.

Analisis Hasil Docking

Nilai energi bebas gibbs (G_{bind}) dan nilai konstanta inhibisi (KI)

Pada *docking* senyawa uji Fe-Pc dan senyawa uji Ga-Pc dengan reseptor pada kode PDB 3W80 dan 5XHL diperoleh nilai energi bebas Gibbs (G_{bind}) dan Nilai konstanta inhibisi (KI) sebagai berikut:

Tabel 2 Nilai energi bebas Gibbs (G_{bind}) senyawa uji dengan reseptor 3W80

Kode PDB	Nama Senyawa	Energy of Binding (G_{bind}) (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (KI)
3W80	Fe-Pc	-16,26	1,21 pM
	Ga-Pc	-9,64	86,57 nM
5XHL	Fe-Pc	-16,45	869,41 fM
	Ga-Pc	-12,96	318,35 pM

Pada **Tabel 2** dapat dilihat bahwa nilai G_{bind} dan KI dari senyawa Fe-Pc lebih kecil dibandingkan senyawa Ga-Pc. Nilai G_{bind} yang semakin negatif menunjukkan hasil yang semakin baik dan ikatan yang terbentuk antara ligan dan reseptor akan semakin kuat (Syahputra et al., 2014). Nilai KI yang semakin kecil menunjukkan hasil yang semakin baik karena memiliki afinitas ikatan yang baik (Mardiningrum et al., 2015).

Interaksi senyawa dengan residu protein (residu asam amino)

Tabel 3 Hasil residu asam amino pada senyawa uji dengan protein HasAp pada reseptor 3W80

Reseptor	Fe-Pc			Ga-Pc		
	Nama Residu Asam Amino	Jenis Ikatan	- Jarak ikatan	Nama Residu Asam Amino	Jenis Ikatan	Jarak ikatan
3W80	TYR75	Ikatan Hidrogen	2,73569	HIS134	Ikatan Hidrogen	3,77841
	TYR75	Ikatan Hidrogen	2,6273	ARG129	Elektrostatik	3,2624
	HIS32	Ikatan Logam	2,05079	ARG129	Elektrostatik	4,59998
	TYR75	Ikatan Logam	2,03627	GLY35	Ikatan Hidrogen	4,17832
	ARG129	Elektrostatik	4,21246	MET141	Ikatan Sulfur	3,64895
	VAL37	Hidrofbolik	3,91429	TYR75	Hidrofbolik	5,31794
	VAL37	Hidrofbolik	3,97458	TYR75	Hidrofbolik	4,79114
	MET141	Hidrofbolik	3,83748	HIS83	Hidrofbolik	5,01854
	MET141	Ikatan Sulfur	3,48316	HIS83	Hidrofbolik	3,41938
	TYR75	Hidrofbolik	5,17287	HIS83	Hidrofbolik	4,61965
	TYR75	Hidrofbolik	5,35215	TYR138	Hidrofbolik	5,03567
	HIS83	Hidrofbolik	3,99922	TYR75	Hidrofbolik	4,65285
	HIS83	Hidrofbolik	4,7462	TYR75	Hidrofbolik	4,34957
	HIS83	Hidrofbolik	5,37314	TYR138	Hidrofbolik	5,22256
	TYR138	Hidrofbolik	5,08298	HIS32	Hidrofbolik	5,22321
	TYR75	Hidrofbolik	4,02485	VAL37	Hidrofbolik	5,45021
	TYR75	Hidrofbolik	4,12736	LEU77	Hidrofbolik	4,97111
	PHE78	Hidrofbolik	5,40602	VAL37	Hidrofbolik	4,68819
	LEU85	Hidrofbolik	4,11105	LEU77	Hidrofbolik	5,4614
	VAL137	Hidrofbolik	5,35533	MET141	Hidrofbolik	5,46919
PRO34	Hidrofbolik	5,06433	LEU85	Hidrofbolik	4,97355	
			PRO34	Hidrofbolik	5,26313	
			PRO34	Hidrofbolik	5,02626	
			PRO34	Hidrofbolik	5,43444	
			VAL37	Hidrofbolik	4,78411	
			PRO34	Hidrofbolik	5,30582	

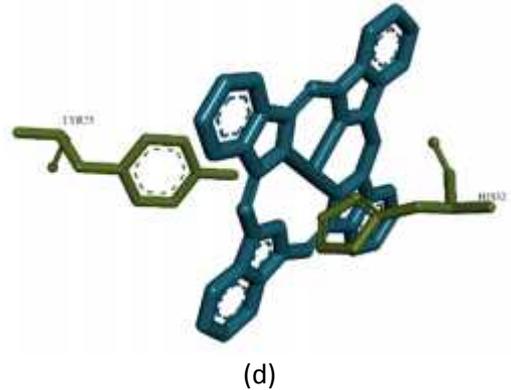
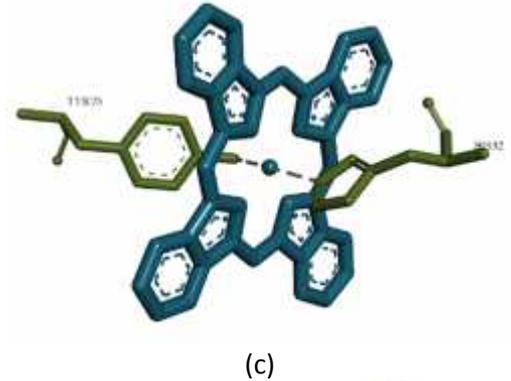
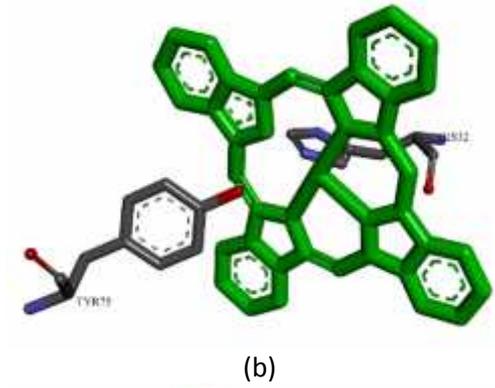
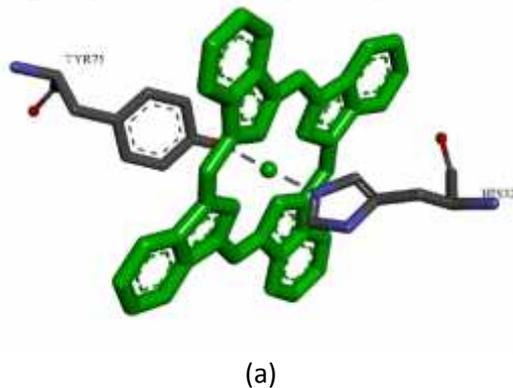
Tabel 4 Hasil residu asam amino pada senyawa uji dengan protein HasAp pada reseptor 5XHL

Reseptor	Fe-Pc			Ga-Pc		
	Nama Residu Asam Amino	Jenis Ikatan	-Jarak ikatan	Nama Residu Asam Amino	Jenis Ikatan	Jarak ick
5XHL	TYR75	Ikatan Hidrogen	2,76165	ARG129	Elektrostatik	3,2127
	TYR75	Ikatan Hidrogen	2,64701	ARG129	Elektrostatik	4,7496
	HIS32	Ikatan Logam	2,22137	TYR75	Ikatan Hidrogen	3,0629
	TYR75	Ikatan Logam	2,30166	TYR138	Ikatan Hidrogen	4,0044
	ARG129	Elektrostatik	4,51791	MET141	Ikatan Sulfur	3,7478
	VAL37	Hidrofobik	3,91922	TYR75	Hidrofobik	5,3705
	VAL37	Hidrofobik	3,5257	TYR75	Hidrofobik	4,8889
	VAL37	Hidrofobik	3,99537	HIS83	Hidrofobik	4,9434
	MET141	Ikatan Sulfur	3,50435	HIS83	Hidrofobik	3,6609
	TYR75	Hidrofobik	5,42196	HIS83	Hidrofobik	4,8073
	TYR75	Hidrofobik	5,70795	TYR138	Hidrofobik	5,0008
	HIS83	Hidrofobik	4,40728	TYR75	Hidrofobik	4,7336
	HIS83	Hidrofobik	5,05871	TYR75	Hidrofobik	4,4641
	HIS83	Hidrofobik	5,03025	TYR138	Hidrofobik	5,1996
	TYR138	Hidrofobik	5,23644	HIS32	Hidrofobik	5,3676
	TYR75	Hidrofobik	4,24019	LEU77	Hidrofobik	5,199
	TYR75	Hidrofobik	4,41993	VAL37	Hidrofobik	4,7337
	PHE78	Hidrofobik	5,29196	MET141	Hidrofobik	5,4662
	MET141	Hidrofobik	4,96509	LEU85	Hidrofobik	5,0690
	LEU85	Hidrofobik	4,27538	PRO34	Hidrofobik	5,2474
VAL137	Hidrofobik	5,24219	PRO34	Hidrofobik	4,9310	
PRO34	Hidrofobik	5,14189	VAL37	Hidrofobik	4,4807	
			PRO34	Hidrofobik	5,4415	
			VAL37	Hidrofobik	5,184	

Hasil residu asam amino pada *docking* senyawa uji Fe-Pc dan senyawa uji Ga-Pc dengan protein HasAp pada reseptor 3W8O dan 5XHL terdapat perbedaan pada asam amino yang terlibat dapat dilihat pada **Tabel 3** dan **Tabel 4**. Perbedaan terdapat pada jumlah ikatan logam, ikatan elektrostatik dan ikatan hidrofobik pada kedua senyawa uji. Ikatan elektrostatik dan ikatan hidrofobik senyawa uji Ga-Pc lebih banyak dibandingkan senyawa uji Fe-Pc. Akan tetapi, pada senyawa uji Fe-Pc terdapat ikatan logam dengan logam Fe sedangkan senyawa Ga-Pc tidak terdapat ikatan logam dengan logam Ga.

Visualisasi senyawa uji Fe-Pc dan senyawa uji Ga-Pc

Ada tiga jenis interaksi penting untuk menstabilkan protein yang terdiri atas: interaksi hidrogen, interaksi hidrofobik dan interaksi elektrostatik (Gromiha, 2010). Berikut visualisasi ikatan logam pada setiap senyawa uji:



Gambar 1 Visualisasi ikatan logam

Keterangan:

- (a) Visualisasi ikatan logam senyawa uji Fe-Pc reseptor HasAp kode PDB 3W8O.
- (b) Visualisasi ikatan logam senyawa uji Ga-Pc reseptor HasAp kode PDB 3W8O.
- (c) Visualisasi ikatan logam senyawa uji Fe-Pc reseptor HasAp kode PDB 5XHL.
- (d) Visualisasi ikatan logam senyawa uji Ga-Pc reseptor HasAp kode PDB 5XHL

Dapat dilihat pada Gambar 1 senyawa uji Fe-Pc dengan makromolekul HasAp kode PDB 3W8O dan 5XHL membentuk ikatan logam dengan logam Fe. Residu asam amino yang terlibat meliputi residu TYR75 dan HIS32. Logam berperan banyak selama reaksi berlangsung untuk meningkatkan stabilitas konformasi struktur protein yang diperlukan untuk fungsi biologis, untuk mengambil bagian dalam proses katalitik enzim, dapat mengaktifkan ikatan kimia dan

membuatnya lebih bisa menerima reaksi, serta menjadi pemicu dan sebagai mekanisme kontrol secara khusus dengan mengubah atau menstabilkan konformasi makromolekul pada binding site (Glusker, 1991). Sedangkan pada senyawa uji Ga-Pc dengan makromolekul HasAp kode PDB 5XHL tidak membentuk ikatan logam dengan logam gallium.

5 KESIMPULAN

Berdasarkan Dari hasil nilai energi ikatan (G_{bind}), konstanta inhibisi (KI), dan interaksi residu asam amino dapat disimpulkan bahwa mekanisme senyawa uji Fe-Pc dalam menghambat pertumbuhan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* pada sistem heme lebih baik dibandingkan senyawa uji Ga-Pc karena memiliki ikatan logam pada logam Fe pada sisi aktif dengan residu asam amino HIS32 dan TYR75. Senyawa uji Fe-Pc dapat digunakan sebagai struktur acuan dari ftalosianin (Pc) untuk pengembangan terapi antimikroba berbasis PDT (terapi fotodinamika).

6 SARAN

Disarankan untuk melakukan penelitian lebih lanjut secara dinamika molekular untuk merepresentasikan interaksi molekul-molekul atom dalam jangka waktu tertentu sehingga jika hasilnya memenuhi maka dapat dilanjutkan *docking* Fe-Pc-HasAp dengan reseptor HasR pada permukaan bakteri *Pseudomonas aeruginosa* dengan metode *in silico* untuk memastikan bahwa kompleks Fe-Pc-HasAp dapat menjadi terapi antimikroba berbasis PDT.

DAFTAR PUSTAKA

Chen, Z., Li, H. L., Zhang, Q. J., Bao, X. G., Yu, K. Q., Luo, X. M., Zhu, W. L., & Jiang, H. L. (2009). Pharmacophore-based virtual screening versus docking-based virtual screening: A benchmark comparison against eight targets. *Acta Pharmacologica Sinica*, 30(12), 1694–1708.

Dougherty, T. J., Gomer, C. J., Henderson, B. W., Jori, G., Kessel, D., Korblik, M., Moan, J., & Peng, Q. (1998). Photodynamic Therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 90(12), 889–905.

El-ghandour, A., Hameed, M. F. O., & Obayya, S.

S. A. (2018). Thermal and electrical characterization of indium phthalocyanine chloride bulk structure. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 29(20), 17750–17763.

Glusker, J. P. (1991). Structural aspects of metal liganding to functional groups in proteins. In *Advances in Protein Chemistry*.

Gromiha, M. M. (2010). Protein Stability. In *Protein Bioinformatics* (pp. 209–245). Elsevier.

Günsel, A., Güzel, E., Bilgiçli, A. T., i man, .., & Yarasir, M. N. (2017). Synthesis of non-peripheral thioanisole-substituted phthalocyanines: Photophysical, electrochemical, photovoltaic, and sensing properties. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 348, 57–67.

Mardiningrum, R., Herlina, T., & Supratman, U. (2015). Isolasi dan Molecular Docking Senyawa 6,7-Dihidro-17- Hidroksierisotrin dari Daun Dadap Belendung (*Erythrina Poeppigiana*) Terhadap Aktivitas Sitotoksik Antikanker Payudara Mcf-7. *Chimica et Natura Acta*, 3(3), 90–93.

Moore, N. M., & Flaws, M. L. (2011). Antimicrobial resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Laboratory Science : Journal of the American Society for Medical Technology*, 24(1), 47–51.

Nugroho, T., Siswandono, & Prajogo, B. (2012). Studi *In Silico* Gendarusin A, B, C, D dan E Untuk Prediksi Aktivitas Terhadap Enzim Cyp17a1 Sebagai Afrodisiaka. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 2, 10–15.

Nyamu, S. N., Ombaka, L., Masika, E., & Ng'ang'a, M. (2018). Antimicrobial Photodynamic Activity of Phthalocyanine Derivatives. *Advances in Chemistry*, 2018, 1–

Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., & Santoso, B. (2016). Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-Vina. *Chimica et Natura Acta*, 4(1), 16–20.

Shirataki, C., Shoji, O., Terada, M., Ozaki, S. I., Sugimoto, H., Shiro, Y., & Watanabe, Y. (2014). Inhibition of heme uptake in *pseudomonas aeruginosa* by its hemophore

- (HasAp) bound to synthetic metal complexes. *Angewandte Chemie - International Edition*, 53(11), 2862–2866.
- Shisaka, Y., Iwai, Y., Yamada, S., Uehara, H., Tosha, T., Sugimoto, H., Shiro, Y., Stanfield, J. K., Ogawa, K., Watanabe, Y., & Shoji, O. (2019). Hijacking the Heme Acquisition System of *Pseudomonas aeruginosa* for the Delivery of Phthalocyanine as an Antimicrobial. *ACS Chemical Biology*, 14(7), 1637–1642.
- Sjöblom, B., Salmazo, A., & Djinovi -Carugo, K. (2008). -Actinin structure and regulation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 65(17), 2688–2701.
- Syahputra, G., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. (2014). Simulasi Docking Kurkumin Enol , Bismetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1), 55–67.
- Tjahjono, D. H., & Hamzah, N. (2013). Studi Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas , Fitur Farmakofor , dan Inhibitor Mer Tirosin Kinase. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, XXXVIII(1), 1–10.
- Zuchrian, M. R. (2010). *Penambatan Molekuler Beberapa Senyawa Xanton Dari Tanaman Garcinia mangostana Linn. Pada Enzim Plasmepsin Dan Reduktase Protein Pembawa Enoil Asil Plasmodium falciparum* [Skripsi]. Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam, Departemen Farmasi, Depok.