

Pengaruh Fraksi dengan Manotriosia dari *Streptomyces* sp. GMY02 terhadap Apoptosis Jalur BCL-2 dan MCL-1

Metamalik Pasala^{1*}, Mustofa², Ema Damayanti³

¹Mahasiswa Program Pascasarjana Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

²Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

³Balai Penelitian Teknologi Bahan Alam, Badan Riset dan Inovasi Nasional, Yogyakarta

**Corresponding author*

email: metamalik.pasala@mail.ugm.ac.id

INTISARI

Latar Belakang: Kanker serviks memiliki angka kematian tertinggi ketiga di Indonesia sehingga diperlukan pencarian obat baru kanker yang menarget protein regulator apoptosis, di antaranya BCL-2 dan MCL-1. Bahan baku obat dapat berasal dari banyak sumber, salah satunya Manotriosia dari biomassa sel *Streptomyces* sp. GMY02.

Tujuan: Mengetahui apakah ekstrak metanol dan fraksi metanol bebas n-heksan dari biomassa sel *Streptomyces* sp. GMY02 yang diduga mengandung Manotriosia dapat menginduksi apoptosis sel kanker melalui penghambatan BCL-2 dan MCL-1.

Metode: Uji *in-vitro* viabilitas dengan MTT Assay dilakukan pada lini sel HeLa dan C2C12, sedangkan uji apoptosis dilakukan dengan Flowcytometry Annexin V-PI. Uji *in-silico* berupa docking manotriosia dengan BCL-2 (PDB-ID: 4IEH, &LHB, 6O0K, 4LVT) dan MCL-1 (PDB-ID: 6OQB, 6FS0) dilakukan menggunakan AutoDockTools v1.5.7.

Hasil: Fraksi metanol bebas n-heksan memiliki IC₅₀ pada sel HeLa yang lebih rendah, meskipun tidak signifikan (78,813 dibanding 93,746 µg/ml); indeks selektivitas yang lebih tinggi relatif terhadap C2C12 (117,036 dibanding 6,232); namun memiliki indeks apoptosis yang lebih rendah, meskipun tidak signifikan, dibandingkan ekstrak metanol (2,318±0,479 dibanding 2,330±0,440 pada kadar 0,5xIC₅₀, serta 2,995±0,265 dibanding 4,003±0,393 pada kadar 1xIC₅₀). Uji *in-silico* menunjukkan bahwa manotriosia berikatan dengan BCL-2 dan MCL-1 dengan afinitas tertinggi berturut-turut -1,10 dan -1,33 kcal/mol.

Kesimpulan: Fraksi metanol bebas n-heksan memiliki efek sitotoksitas pada sel HeLa dan indeks selektivitas yang lebih baik, namun indeks apoptosis yang lebih rendah dibandingkan ekstrak metanol. Selain itu, manotriosia dapat berikatan dengan BCL-2 dan MCL-1 pada uji *in-silico*.

Kata kunci: Manotriosia, Ekstrak metanol, Fraksi metanol bebas n-heksan, Biomassa sel *Streptomyces* sp. GMY02, BCL-2, MCL-1

Effect of Fraction with Mannotriose of *Streptomyces* sp. GMY02 towards Apoptosis Through BCL-2 and MCL-1 Pathway

Metamalik Pasala^{1*}, Mustofa², Ema Damayanti³

¹Master Student of Magister of Biomedical Sciences Faculty of Medicine, Public Health and Nursing Gadjah Mada University, Yogyakarta Indonesia

²Department of Pharmacology and Therapy, Faculty of Medicine, Public Health and Nursing Gajah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

³Research Division for Natural Product Technology, Indonesian Institute of Sciences, Yogyakarta, Indonesia

**Corresponding author*

email: metamalik.pasala@mail.ugm.ac.id

ABSTRACT

Background: Cervical cancer has the third highest mortality rate in Indonesia, so it is necessary to find new cancer drugs that target apoptosis regulatory proteins, including BCL-2 and MCL-1. Drug raw materials can come from many sources, one of which is mannotriose from the cell biomass of *Streptomyces* sp. GMY02.

Objective: To determine whether the methanol extract and the n-hexane free methanol fraction from the cell biomass of *Streptomyces* sp. GMY02 which is thought to contain Mannotriose can induce cancer cell apoptosis through inhibition of BCL-2 and MCL-1.

Methods: In vitro viability test with MTT Assay was performed on HeLa and C2C12 cell lines, while apoptosis test was performed using Flowcytometry Annexin V-PI. In-silico test with molecular docking mannitol with BCL-2 (PDB-ID: 4IEH, &LHB, 6O0K, 4LVT) and MCL-1 (PDB-ID: 6OQB, 6FS0) was performed using AutoDockTools v1.5.7.

Results: The free n-hexane methanol fraction had a lower IC₅₀ in HeLa cells, although not significant (78.813 compared to 93,746 µg/ml); higher selectivity index relative to C2C12 (117.036 versus 6.232); but lower apoptotic index, although not significant, than the methanol extract (2.318±0.479 compared to 2.330±0.440 at 0.5xIC₅₀ concentration, and 2.995±0.265 compared to 4.003±0.393 at 1xIC₅₀ concentration). The in-silico test showed that mannitol binds to BCL-2 and MCL-1 with the highest affinity of -1.10 and -1.33 kcal/mol, respectively.

Conclusion: The free n-hexane methanol fraction had better cytotoxic effect on HeLa cells as well as selectivity index, but a lower apoptotic index than the methanol extract. In addition, mannitol can bind to BCL-2 and MCL-1 in the in-silico assay.

Keywords: Mannitol, methanol extract, n-hexane free methanol fraction, *Streptomyces* sp. GMY02 cell biomass, BCL-2, MCL-1