

PEMODELAN MOLEKUL *MITRAGYNINE* SEBAGAI AGONIS PARSIAL PADA RESEPTOR OPIOID KELAS MU

Enade Perdana Istyastono^{1,2*}

¹Departemen Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya,
Jl. Pluit Raya No. 2, RT. 21/RW. 8, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 14440, Indonesia

²Research Center for Cheminformatics and Molecular Modeling (RCCaMM), Universitas Katolik Indonesia
Atma Jaya, Jl. Pluit Raya No. 2, RT. 21/RW. 8, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 14440, Indonesia

***Email korespondensi:** enade.istyastono@atmajaya.ac.id

Received: 27 05 2026 – Revised: 29 07 2026 - Accepted: 04 08 2026 - Published: 05 08 2026

Abstrak. Senyawa aktif *mitragynine* (MIT) yang terdapat dalam tanaman Kratom (*Mitragyna speciosa*) dilaporkan memiliki aktivitas biologi sebagai agonis parsial reseptor opioid kelas Mu (Mu opioid receptor (MOR)). Hal ini berakibat pada polemik terkait regulasi pemanfaatan tanaman ini, karena pada dosis yang tepat dapat bermanfaat sebagai analgesik maupun untuk penanganan adiksi opioid, namun diduga berpotensi menimbulkan adiksi. Penelitian ini bertujuan meneliti aktivitas biologi di level atomik terutama dinamika interaksi MIT dalam kantung ikatan MOR serta menyediakan target virtual untuk pengembangan protokol uji *in silico* atau penapisan virtual. Titik awal penelitian dengan menggunakan struktur kristal MOR dengan ligan kokristal morfin (<http://rcsb.org/structure/8EF6>). Berbantuan kecerdasan artifisial dan *computational tools* pada *software* YASARA-Structure dilakukan inspeksi visual dan koreksi struktur, yang dilanjutkan dengan validasi protokol *docking* dengan penambatan ulang morfin. Dengan memanfaatkan protokol yang tervalidasi dilakukan penambatan MIT pada MOR yang dilanjutkan simulasi dinamika molekul 0,5 ns. Hasil penelitian menunjukkan bahwa MIT berikatan dengan MOR dengan mempertahankan interaksi-interaksi kunci yang dimiliki oleh morfin.

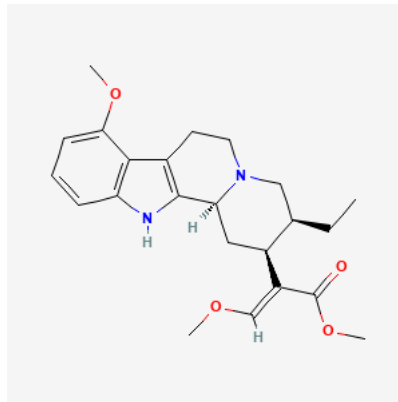
Kata kunci: Mitragynine, Reseptor opioid kelas mu, YASARA-Structure

PENDAHULUAN

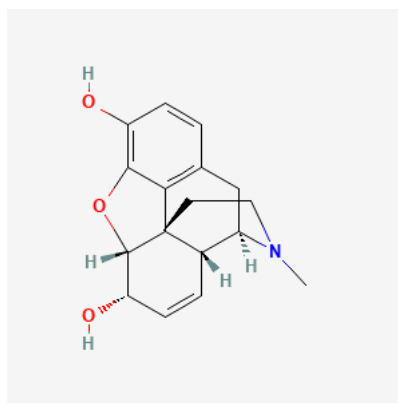
Senyawa *mitragynine* (MIT) merupakan alkaloid utama yang ditemukan pada tumbuhan Kratom (*Mitragyna speciosa*) (Karunakaran et al., 2022), yang seringkali dipublikasikan terkait penyalahgunaan dan mengalami stigmatisasi, meski memiliki potensi terapi (Eastlack et al., 2020). Stigmatisasi tumbuhan Kratom terjadi karena dikaitkan aktivitas senyawa aktif MIT sebagai agonis parsial opioid reseptor kelas mu (MOR), bahkan dimasukkan ke golongan opioid (Swogger et al., 2022). Hal ini berdampak pada munculnya paranoia untuk meneliti dan mengembangkan tumbuhan Kratom dan juga senyawa MIT untuk kesehatan.

Stigmatisasi dan penggolongan Kratom sebagai opioid ini (Swogger et al., 2022) tidak sesuai jika kita bandingkan struktur MIT (Gambar 1) dan opioid morfin (Gambar 2). Kerangka struktur MIT sangat berbeda dengan morfin, dan MIT bukan merupakan turunan

maupun analog dari morfin. Keduanya memiliki farmakofor yang mirip, yaitu memiliki gugusan benzen yang berikatan dengan oksigen dan juga amina yang pada pH fisiologis akan terprotonasi. Benzen dapat berikatan aromatis dengan reseptor, sementara amina terprotonasi akan membentuk ikatan ionik dengan residu asam amino kunci Asp¹⁴⁷ sebagai kation (Zhuang et al., 2022).



Gambar 1. Struktur dua dimensi (2D) MIT.



Gambar 2. Struktur 2D morfin.

Aktivitas senyawa MIT sebagai agonis parsial dan laporan potensi terapi (Swogger et al., 2022) pada dasarnya membuka peluang pengembangan lebih lanjut. Di pasaran terdapat obat keras dengan senyawa aktif naloxone yang merupakan menurut sejarahnya merupakan pengembangan dari struktur morfin (Saari et al., 2024). Senyawa tersebut memiliki aktivitas sebagai antagonis MOR. Senyawa naloxone ini semakin memperkuat argument untuk eksplorasi senyawa MIT maupun pengembangan senyawa-senyawa baru dengan MIT sebagai senyawa penuntun. Dalam hal ini, stigmatisasi dan pengetatan regulasi

hanya akan menghambat inovasi. Tujuan penelitian ini menyediakan model awal untuk pengembangan MIT maupun desain senyawa-senyawa turunan MIT untuk tujuan terapi bertargetkan MOR.

MASALAH

Reseptor MOR merupakan anggota keluarga besar *G-protein coupled receptors* (GPCR) yang pemodelannya memerlukan membran (Istyastono et al., 2011; Zhuang et al., 2022). Saat ini belum tersedia untuk publik struktur MOR dengan MIT sebagai ligan. Oleh karena itu dengan memanfaatkan teknologi termutakhir yang ada pada YASARA-Structure (Istyastono, 2023; Ozvoldik et al., 2023), penelitian ini bertujuan melakukan pemodelan dan menyediakan struktur tersebut untuk dapat digunakan lebih lanjut.

METODE PELAKSANAAN

Alat dan Bahan

Penelitian menggunakan *cloud protein server* (CPS) versi Platinum terinstal YASARA-Structure 25.12.1 yang disediakan oleh PT Molmod Jaya Sejahtera (<https://molmod.id/>) dan pc-client berupa MacBook Pro M1 terinstall YASARA-Structure 25.12.1.

Prosedur Penelitian

Koreksi Struktur Kristal

Struktur kristal dari MOR dengan ligan morfin (8EF6.cif) diunduh dari <https://files.rcsb.org/download/8EF6.cif>. Diunggah ke YASARA-Structure GUI di pc-client untuk dilakukan koreksi dengan menghapus residu dan molekul yang tidak relevan yang merupakan artefak pada proses kristalisasi (Zhuang et al., 2022). Pada *force field* AMBER14 dilakukan penambahan residu yang hilang menggunakan modul SEQRES dan *build loop*, *build N-loop* dan *build C-loop*. Kemudian diset pH fisiologis (7,4) dan dilakukan *Clean All* lalu ditambahkan *cap* pada N- dan C-terminal. Kemudian dilakukan energi minimisasi dengan modul *Energy minimization*. Hasil disimpan sebagai “01-mor-moi-corr-min.sce” dan diunggah ke <https://github.com/enade-istyastono/senam2026>.

Validasi Penambatan Molekul

Validasi penambatan molekul dilakukan dengan penambatan ulang 100 kali di YASARA-Structure GUI secara independen (Istyastono, 2023; Wiranata & Istyastono, 2025).

Penambatan Molekul MIT

Format sdf struktur tiga dimensi (3D) MIT diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mitragynine>. Dipreparasi mengacu pada publikasi sebelumnya dan ditambatkan menggunakan protokol tervalidasi Penambatan molekul dilakukan 100 kali secara independen (Istyastono, 2023).

Simulasi Dinamika Molekul

Kompleks dock_001.yob dengan *docking score* terbaik dipilih sebagai input untuk simulasi dinamika molekul. *Forcefield* yang digunakan adalah AMBER14. Dilakukan *energy minimization* dan disimpan sebagai *MacroTarget* untuk *macro* simulasi dinamika molekul dengan membran. *Macro* dijalankan di GUI sampai mendapat 100 ps pertama dan dilanjutkan di CPS sampai 500 ps. Kemudian dijalankan *macro* analisis hasil simulasi dan *snapshot* terakhir yang telah melalui *energy minimization* disimpan sebagai “02-mor-mit_md-min.sce” diunggah ke <https://github.com/enade-istyastono/senam2026>.

Analisis Hasil

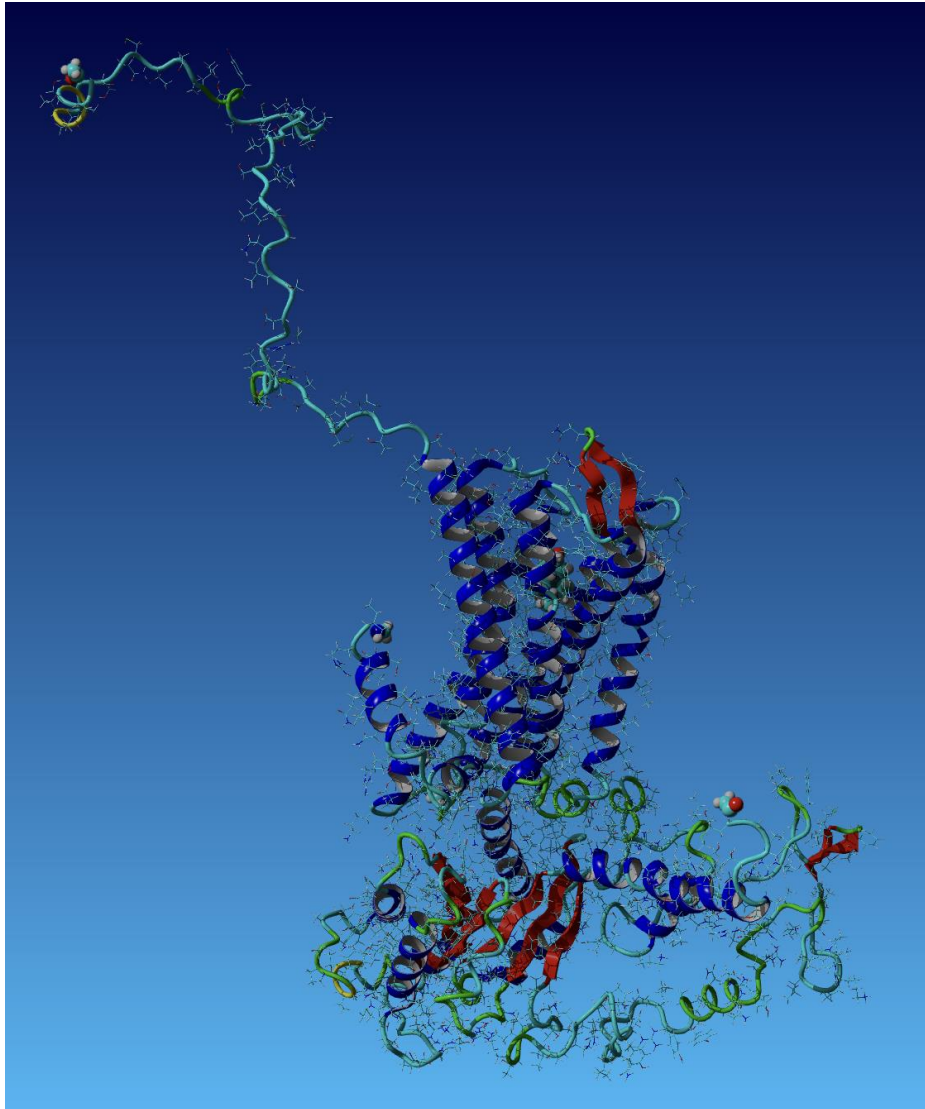
Dilakukan inspeksi visual dan pengecekan terhadap interaksi kunci, berupa ikatan ionik antara ligan dengan residu Asp¹⁴⁷.

HASIL DAN PEMBAHASAN

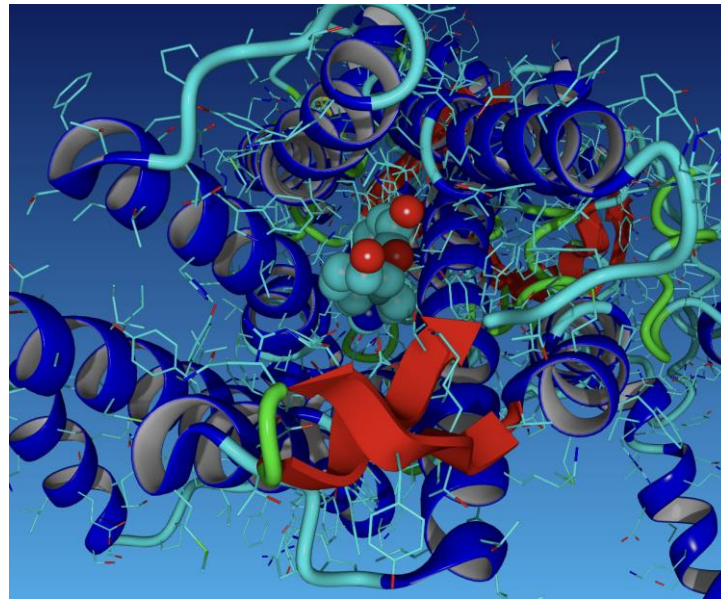
Koreksi struktur MOR dengan ligan kokristal morfin

Hasil koreksi dapat diunduh dari <https://github.com/enade-istyastono/senam2026> dengan nama file dari “01-mor-moi-corr-min.sce” dan dibuka di YASARA-Structure untuk analisis visual. Gambar 3, Gambar 4, dan Gambar 5 secara berturut menampilkan struktur 3D secara utuh dari samping, struktur 3D berfokus pada kantung ikatan dari atas, dan struktur 3D berfokus menunjukkan interaksi ionik dengan Asp¹⁴⁷. Ligan kokristal ligan ditambatkan ulang 100 kali secara independen menggunakan *default setting* (Ozvoldik et al.,

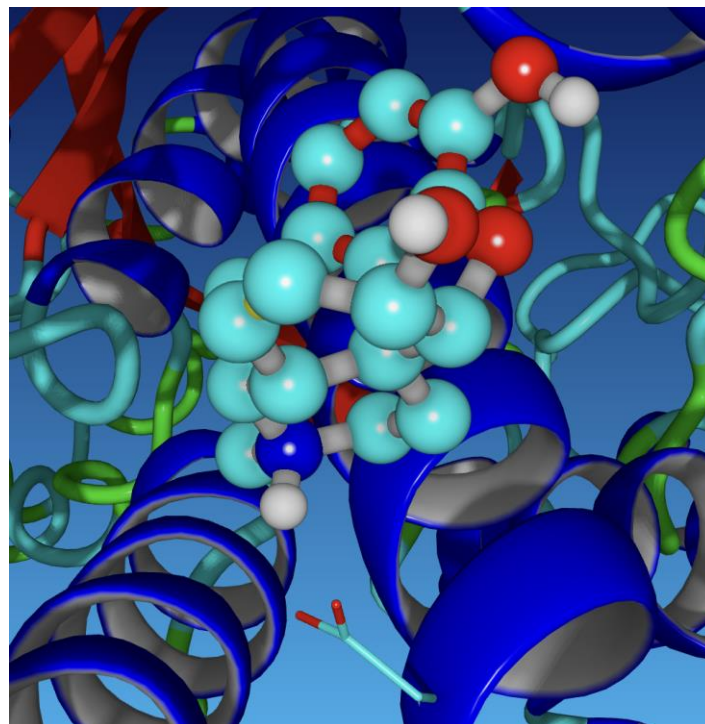
2023) dan semua file dock_001.yob memiliki nilai RMSD di bawah 2,0 Å. Hal ini meningkatkan tingkat kepercayaan untuk menambatkan MIT.



Gambar 3. Struktur MOR dengan kokristal ligan, nampak samping.



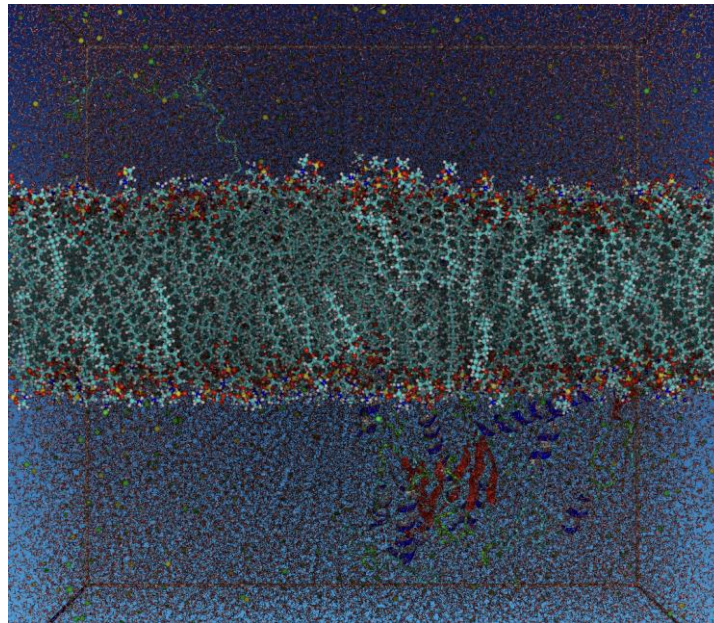
Gambar 4. Struktur MOR dengan kokristal ligan, nampak atas fokus pada kantung ikatan.



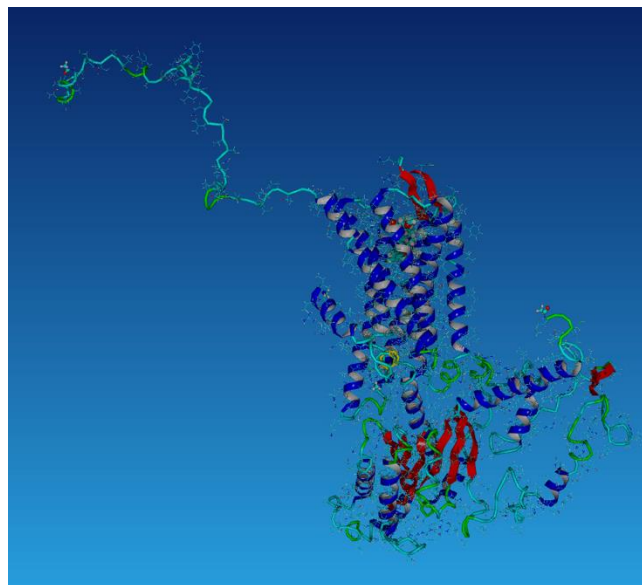
Gambar 5. Struktur MOR dengan kokristal ligan, fokus pada ikatan dengan Asp¹⁴⁷.

Hasil penambatan MIT ke MOR 100 kali secara independen menghasilkan satu klaster yang kemudian ditindaklanjuti dengan simulasi dinamika molekul. Hasil pemodelan MOR dengan ligan MIT pada penelitian ini dapat diunduh dari <https://github.com/enade->

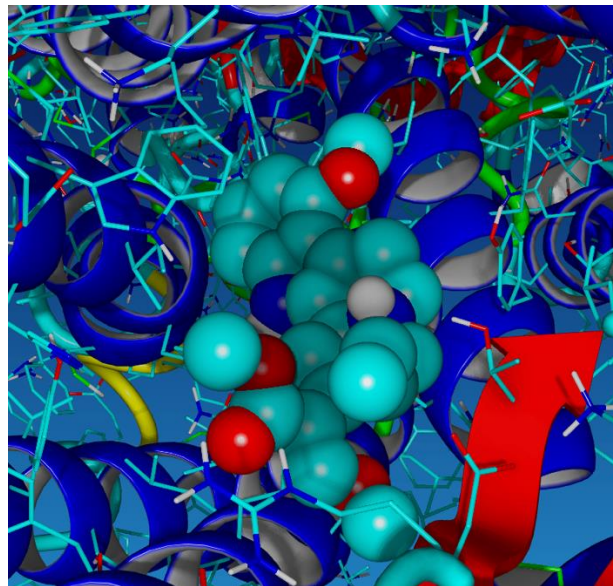
istyastono/senam2026 dengan nama file dari “02-mor-mit_md-min.sce” dan dibuka di YASARA-Structure untuk analisis visual. Gambar 6, Gambar 7, Gambar 8 dan Gambar 9 secara berturut menampilkan struktur 3D secara utuh dari samping dengan membran, struktur 3D secara utuh dari samping tanpa membrane, struktur 3D berfokus pada kantung ikatan dari atas, dan struktur 3D berfokus menunjukkan interaksi ionik dengan Asp¹⁴⁷.



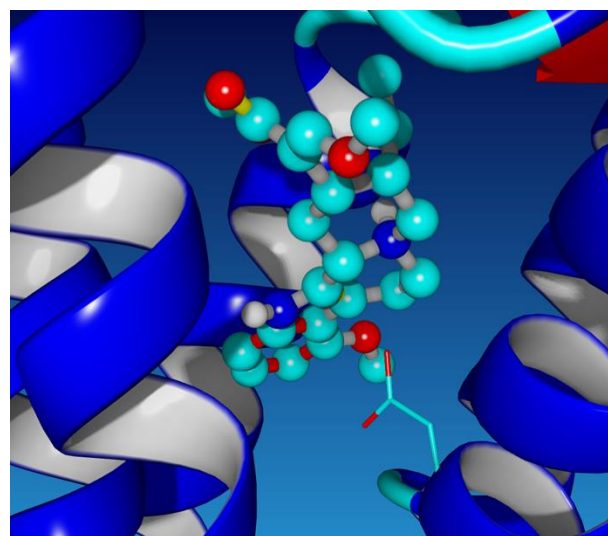
Gambar 6. Struktur MOR dengan ligan MIT, nampak samping dengan membran.



Gambar 7. Struktur MOR dengan ligan MIT, nampak samping dengan membran.



Gambar 8. Struktur MOR dengan ligan MIT, nampak atas fokus pada kantung ikatan.



Gambar 9. Struktur MOR dengan kokristal ligan, fokus pada ikatan dengan Asp¹⁴⁷.

Hasil inspeksi visual, baik morfin maupun MIT dapat membentuk ikatan ionic dengan Asp¹⁴⁷. Namun, MIT tidak dengan tambahan ikatan hidrogen sedangkan morfin sekaligus dengan ikatan hidrogen (Gambar 5). Keberadaan struktur-struktur ini membuka peluang penelitian lebih lanjut berupa eksplorasi stabilitas dan maupun *virtual screening* untuk penemuan ligan-ligan baru.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih ditujukan The Indonesian Center for Drugs Research (ICDR) yang memberikan inspirasi untuk riset ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Eastlack, S. C., Cornett, E. M., & Kaye, A. D. (2020). Kratom-Pharmacology, Clinical Implications, and Outlook: A Comprehensive Review. *Pain Ther.*, 2020(9), 55–69. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.11567916>
- Istyastono, E. P. (2023). *Simulasi dan Validasi Penambatan Molekul dengan Pugasan YASARA-Structure* (F. O. D. Riswanto, Ed.). SDUPress.
- Istyastono, E. P., Nijmeijer, S., Lim, H. D., van de Stolpe, A., Roumen, L., Kooistra, A. J., Vischer, H. F., de Esch, I. J. P., Leurs, R., & de Graaf, C. (2011). Molecular Determinants of Ligand Binding Modes in the Histamine H4 Receptor: Linking Ligand-Based Three-Dimensional Quantitative Structure–Activity Relationship (3D-QSAR) Models to in Silico Guided Receptor Mutagenesis Studies. *J. Med. Chem.*, 54(23), 8136–8147.
- Karunakaran, T., Ngew, K. Z., Zailan, A. A. D., Mian Jong, V. Y., & Abu Bakar, M. H. (2022). The Chemical and Pharmacological Properties of Mitragynine and Its Diastereomers: An Insight Review. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.805986>
- Ozvoldik, K., Stockner, T., & Krieger, E. (2023). YASARA Model – Interactive molecular modeling from two dimensions to virtual realities. *J. Chem. Inf. Model.*, 63(20), 6177–6182. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.3c01136>
- Saari, T. I., Strang, J., & Dale, O. (2024). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Naloxone. In *Clinical Pharmacokinetics* (Vol. 63, Number 4, pp. 397–422). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01355-6>
- Swogger, M. T., Smith, K. E., Garcia-Romeu, A., Grundmann, O., Veltri, C. A., Henningfield, J. E., & Busch, L. Y. (2022). Understanding Kratom Use: A Guide for Healthcare Providers. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.801855>
- Wiranata, B. I., & Istyastono, E. P. (2025). Interaction Dynamics of Caffeine in the Human Acetylcholinesterase Binding Pocket. *J. Food Pharm. Sci.*, 13(1), 1–9. www.journal.ugm.ac.id/v3/JFPS
- Zhuang, Y., Wang, Y., He, B., He, X., Zhou, X. E., Guo, S., Rao, Q., Yang, J., Liu, J., Zhou, Q., Wang, X., Liu, M., Liu, W., Jiang, X., Yang, D., Jiang, H., Shen, J., Melcher, K., Chen, H., ... Xu, H. E. (2022). Molecular recognition of morphine and fentanyl by the human μ -opioid receptor. *Cell*, 185(23), 4361–4375.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.041>



© 2026 by authors. Content on this article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International license. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).