

Analisis Bioinformatika Sekuens Gen ABC2 Pengkode Resistensi Flukonazol pada Jamur *Candida krusei* = Bioinformatics Analysis on Fluconazole Resistance-Coding ABC2 Gene Sequence in *Candida krusei*

Muhammad Farid Ar-Rizq, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=9999920516291&lokasi=lokal>

Abstrak

Latar belakang: Kandidiasis merupakan infeksi yang disebabkan oleh anggota genus jamur *Candida*, dikaitkan dengan morbiditas serta mortalitas tinggi. Telah terjadi peningkatan jumlah isolat spesies non-*albicans* (NAC), salah satunya *C. krusei*. Jamur ini memiliki resistensi alami terhadap flukonazol, dan merespon buruk terhadap terapi antijamur, dengan mortalitas 40–58%. Salah satu mekanisme molekuler terjadinya resistensi adalah penurunan akumulasi obat intraseluler akibat pompa efluks (protein ATP-binding cassette; ABC). Analisis bioinformatika sekuens protein ABC2 *C. krusei* dapat memberikan pemahaman komprehensif terkait mekanisme molekuler yang terlibat. Metode: Penelitian ini merupakan studi eksperimental observasional untuk mengkarakterisasi sekuens gen dan protein ABC2 *Candida krusei*. Sekuens didapatkan dari UniProtKB dan GenBank, lalu dianalisis menggunakan BLAST pada genom 18 sampel *C. krusei* dan spesies *Candida* lainnya. Analisis filogeni dilakukan menggunakan program MEGA11. Pemodelan struktur 3D didapatkan dari I-TASSER, AlphaFold, dan SWISS-MODEL. Prediksi mutasi berefek dicari menggunakan SNAP2. Hasil: Sekuens ABC2 didapatkan pada seluruh spesimen, utamanya pada kromosom 2, dengan panjang 358 bp. ABC2 memiliki homolog pada *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, dan *C. parapsilosis* dengan kemiripan konsisten. Analisis filogenetik menunjukkan kekerabatan terdekat dengan protein pada *C. glabrata*, meski kurang didukung secara statistik. Pemodelan 3D menghasilkan struktur yang tersusun mayoritas oleh alfa-heliks, area pengikatan ligan ADP, dan kemiripan terhadap transporter *Saccharomyces cerevisiae*. Prediksi varian efek oleh SNAP2 mengidentifikasi residu G16 sebagai area berpotensi berpengaruh signifikan pada fungsi protein. Kesimpulan: Sekuens protein ABC2 *C. krusei* menunjukkan divergensi genetik dari homolog-homolognya di spesies *Candida* lain, meski kurang didukung secara statistik; belum dapat ditentukan hubungan kausal antara divergensi dengan peran ABC2 dalam resistensi intrinsik flukonazol *C. krusei*. Profil mutasi yang diprediksi menunjukkan residu G16 sebagai asam amino dengan potensi efek tertinggi terhadap fungsi protein ABC2; hubungannya dengan resistensi flukonazol belum dapat dijelaskan, sebab residu tidak terletak pada area pengikatan ligan. Dari pemodelan 3D, ditemukan variasi struktur alfa heliks ABC2 jika dibandingkan dengan CDR4 *C. albicans*.

.....Background: Candidiasis is an infection caused by members of the genus *Candida*, associated with high morbidity and mortality. There has been an increase in the number of non-*albicans* species (NAC) isolates, among them *C. krusei*. Having a natural fluconazole resistance, *C. krusei* responds poorly to antifungal therapy, with 40–58% mortality. One molecular mechanisms of resistance is intracellular drug accumulation reduction due to efflux pumps (ATP-binding cassette protein; ABC). Bioinformatics analysis of *C. krusei* ABC2 protein sequences could elucidate the mechanisms involved. Methods: This was an observational-experimental study characterizing the gene and protein sequences of *C. krusei*ABC2. Sequences obtained from UniProtKB and GenBank were BLAST-searched in the genomes of 18 *C. krusei*samples and other *Candida*. Phylogeny analysis was done using MEGA11. 3D models were obtained from I-TASSER,

AlphaFold, and SWISS-MODEL. Prediction of effected mutation was searched using SNAP2. Results: ABC2 sequences were obtained in all specimens, especially on chromosome 2, spanning 358 bp. ABC2 has homologs in *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, and *C. parapsilosis* with consistent similarities. Phylogenetic analysis showed closest relationship to a *C. glabrata* protein, although statistically unsupported. 3D-modelling resulted in a structure composed mostly of alpha-helices, ADP-binding areas, and similarity to a *Saccharomyces cerevisiae* transporter. Prediction of effect variance by SNAP2 identified G16 residue as a potentially significant area of effect on protein function. Conclusions: ABC2 protein shows genetic divergence from its homologs in other *Candida*, although not statistically supported; the causal relationship between the divergence and its role of ABC2 in *C. krusei* resistance to fluconazole is undetermined. Predicted mutation profile showed G16 as the residue with the highest potential effect on protein function; its relationship with fluconazole resistance is inconclusive, as it is not located in the ligand binding site. 3D-modelling shows variations in the alpha-helix of ABC2 when compared to *C. albicans* CDR4.