

Daripada tumbuhan kepada ubatan: aplikasi kemoinformatik dalam mengeksploitasi potensi tumbuhan bagi rawatan penyakit

(From plants to drugs: application of chemoinformatics in the exploitation of plant compounds with potential in disease treatment)

Lina Rozano, Muhammad Redha Abdullah Zawawi dan Indu Bala Jaganath

Pengenalan

Bidang kemoinformatik lahir daripada perkembangan pesat teknologi perkomputeran hasil gabungan bidang biologi dan kimia. Kemoinformatik merupakan teknologi yang memanipulasi data kompaun kimia daripada sumber semula jadi atau sintetik bagi memahami tindak balasnya terhadap reseptor tertentu. Reseptor kebiasaannya merupakan protein yang boleh diperolehi daripada pelbagai jenis sampel termasuk manusia, haiwan dan tumbuhan. Tindak balas sesuatu kompaun kimia terhadap reseptor akan mempengaruhi fungsi dan tindakan reseptor tersebut secara biologi sama ada dalam meningkatkan fungsi reseptor itu, ataupun merencatkannya. Perubahan fungsi reseptor yang disebabkan oleh sesuatu kompaun kimia merupakan penentu dalam mengetahui potensi kompaun kimia tersebut bagi merawat penyakit. Maklumat ini penting untuk digunakan dalam kajian penghasilan ubatan baru berasaskan tumbuhan.

Setiap ubatan di pasaran mengandungi kompaun kimia dengan ciri-ciri terapeutik tertentu yang berpotensi untuk merawat penyakit. Contohnya ubat bagi penyakit jantung yang terdiri daripada kompaun kimia statin yang mempunyai ciri perencatan penghasilan kolesterol dalam badan, ataupun kompaun kimia metformin yang merangsang penghasilan insulin dalam ubat bagi pesakit diabetes. Kebanyakan industri farmaseutikal yang mengkomersialkan ubatan moden mengaplikasikan teknologi kemoinformatik bagi menyaring kompaun kimia daripada sumber semula jadi dan sintetik. Peringkat ini merupakan salah satu proses penting dalam penghasilan ubat-ubatan. Syarikat GlaxoSmithKline (GSK) yang merupakan sebuah syarikat farmaseutikal terbesar di dunia telah mengaplikasikan teknologi kemoinformatik sejak tahun 2000 bagi penghasilan ubat merawat diabetes dan influenza-A serta 91 ubatan yang lain. Syarikat farmaseutikal lain seperti Pfizer dan Sigma Aldrich turut mengaplikasikan teknologi kemoinformatik dalam proses pembangunan ubatannya.

Sebelum wujudnya teknologi kemoinformatik, setiap kompaun diuji secara manual melalui pendekatan konvensional yang melibatkan kos yang tinggi dan isu etika dalam penggunaan model haiwan serta mengambil jangka masa yang panjang. Proses

penyaringan kompaun sahaja boleh memakan masa sehingga 5 tahun. Melalui aplikasi kemoinformatik, kompaun kimia daripada pelbagai sumber dapat diramal cirinya dalam masa hanya seminggu sebelum diuji di peringkat seterusnya untuk dijadikan kompaun asas bagi ubat-ubatan.

Potensi kompaun bioaktif daripada tumbuhan dalam merawat penyakit

Secara tradisional, tumbuhan merupakan sumber penting dalam rawatan penyakit. Walaupun perubatan tradisional berasaskan tumbuhan yang diamalkan sejak nenek moyang tidak bersandarkan sebarang bukti saintifik, kebanyakannya telah terbukti berkesan dalam mengubati dan merawat pelbagai penyakit. Contohnya seperti penggunaan pokok sembung (*Blumea balsamifera*) yang digunakan dalam rawatan selesema, pokok bangun-bangun (*Plectranthus amboinicus*) bagi merawat batuk, pokok letup-letup (*Passiflora foetida*) bagi merawat penyakit kulit, malah penyakit kritikal seperti kanser dan diabetes dapat dirawat menggunakan pokok jarum tujuh bilah (*Pereskia scharosa*) dan pokok misai kucing (*Orthosiphon stamineus*).

Keberkesanan penggunaan tumbuh-tumbuhan ini dalam merawat penyakit telah menarik minat para penyelidik untuk memahami ciri perubatan yang terdapat dalam setiap tumbuhan yang digunakan. Berdasarkan kajian saintifik yang dijalankan, didapati kebanyakan fungsi atau ciri perubatan sesuatu tumbuhan bergantung kepada komposisi kompaun bioaktif yang terkandung di dalamnya. Kompaun bioaktif ini adalah dalam kategori metabolit sekunder yang kebiasaannya dihasilkan oleh tumbuhan sebagai perlindungan daripada serangan radikal bebas yang terhasil semasa proses fotosintesis, sebagai agen penarik serangga bagi proses pendebungaan ataupun bagi merencat tumbuhan pesaing lain. Terdapat pelbagai jenis kompaun bioaktif dalam satu-satu tumbuhan dan kompaun kimia tersebut berbeza dalam tumbuhan yang berlainan jenis.

Kebanyakan kompaun kimia tumbuhan yang dipercayai mempunyai nilai terapeutik telah diolah kembali strukturnya bagi dijadikan kompaun utama dalam ubatan moden yang masih digunakan sehingga kini (*Jadual 1*). Contohnya seperti ubat Levodopa yang menggunakan kompaun kimia L-DOPA daripada pokok *Mucuna* sp. bagi rawatan pesakit Parkinson. Kompaun kimia daripada tumbuhan di Malaysia juga menjadi pilihan syarikat farmaseutikal bagi pembangunan ubatan untuk rawatan pelbagai penyakit. Ini terbukti melalui kajian spesies pokok bintangor (*Calophyllum lanigerum*) dari hutan hujan di Sarawak. Pakar botani dari Malaysia dengan kerjasama University of Illinois dan Harvard University's Arnold Arboretum telah mengenal pasti kompaun calanolide daripada pokok bintangor yang didapati efektif terhadap virus HIV/AIDS. Syarikat Medichem Research di Chicago telah diberi mandat bagi menguji dan membangunkan ubat daripada kompaun pokok tersebut. Buat masa ini ubat

Jadual 1. Senarai kompaun kimia daripada tumbuhan yang dijadikan ubatan komersial

Bil.	Kompaun kimia	Nama ubat	Tumbuhan	Fungsi
1	α -tetrahydrocannabinol	Marinol	<i>Cannabis sativa</i> (ganja)	Menyokong kesihatan pesakit AIDS dan kanser
2	Acetyldigoxin	Betagoxin	<i>Digitalis lanata</i> (digitalis)	Merawat penyakit jantung kronik
3	Asiaticoside	Centellase	<i>Centella asiatica</i> (pegaga)	Agen pelindung salur darah
4	Atropine	Atreza	<i>Atropa belladonna</i> (belladonna)	Ubat penahan sakit
5	Berberine	Berberin	<i>Berberis vulgaris</i> (barberry)	Merawat cirit-birit
6	Caffeine	Vivarin	<i>Camela sinensis</i> (teh)	Perangsang sistem saraf
7	Camphor	Vicks	<i>Cinnamomum camphora</i> (medang)	Kelegaan dan meningkatkan peredaran darah
8	Digitoxin	Digitaline	<i>Digitalis purpurea</i> (yellow foxglove)	Merawat penyakit jantung
9	Galanthamine	Razadyne	<i>Lycoris squamigera</i> (bawang rusa)	Merawat dementia (berkaitan Alzheimer)
10	Glycyrrhizin	Epigen	<i>Glycyrrhiza glabra</i> (akar manis)	Merawat penyakit herpes
11	Menthol	Stopain	<i>Mentha</i> sp. (pudina)	Kelegaan dan meningkatkan peredaran darah
12	Noscapine	Capval	<i>Papaver somniferum</i> (kas-kas)	Merawat batuk
13	Papaverine	Papaverine	<i>Papaver somniferum</i> (kas-kas)	Ubat penahan kesakitan
14	Quinine	Qualaguin	<i>Cinchona ledgeriana</i> (kuinina)	Merawat penyakit malaria
15	Rutin	Etat-Pur	<i>Citrus</i> sp. (limau)	Merawat pendarahan kronik
16	Scopolamine	Scopace	<i>Datura</i> sp. (kecubung)	Ubat penenang
17	Sennosides	Senna-Lax	<i>Cassia</i> sp. (gelenggang)	Merawat sembelit
18	Sparteine	Belacodid	<i>Cytisus scoparius</i> (scotch broom)	Ubat kontraksi kelahiran
19	Teniposide	Vumon	<i>Podophyllum peltatum</i> (mayapple)	Agen antitumor
20	Thymol	Flavinol	<i>Thymus vulgaris</i> (thyme)	Agen antifungi (topikal)

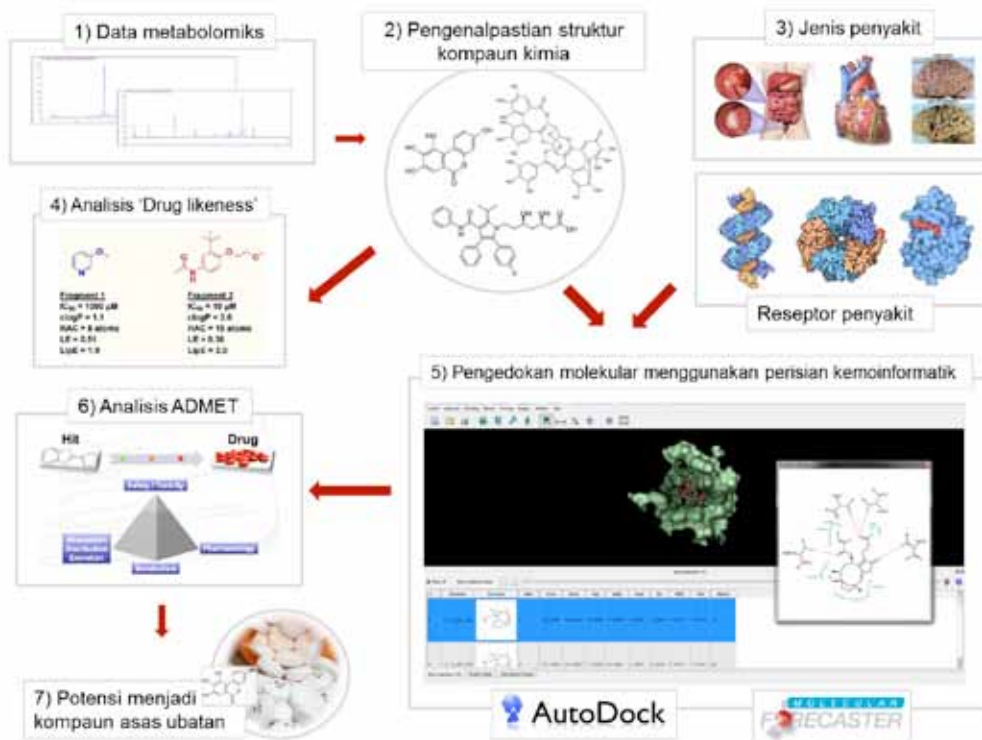
Sumber: Taylor, L. (2005). The healing power of rainforest herbs: A guide to understanding and using herbal medicinals

tersebut masih dalam ujian klinikal di Amerika Syarikat dan Malaysia. Namun begitu, masih terdapat banyak lagi tumbuhan tropika di hutan hujan Malaysia yang masih belum dieksploitasi. Ini merupakan satu kerugian sekiranya sumber tumbuhan ini tidak dikaji untuk kebaikan semua.

Aplikasi kemoinformatik dalam penyaringan kompaun tumbuhan dengan ciri terapeutik

Aplikasi kemoinformatik dalam penyaringan kompaun tumbuhan dengan ciri terapeutik untuk rawatan penyakit banyak bergantung kepada data hasil analisis metabolomiks. Kemoinformatik merupakan teknologi rentetan daripada analisis metabolomiks di mana pengenalpastian kompaun dalam sesuatu tumbuhan akan dijalankan menggunakan peralatan LCMS/MC atau GCMS. Kemoinformatik akan diaplikasikan setelah kompaun kimia dalam sesuatu tumbuhan dikenal pasti (*Gambar rajah 1*).

Analisis kemoinformatik dimulakan dengan pengenalpastian struktur kompaun kimia tumbuhan. Pada kebiasaannya, koleksi struktur kompaun kimia boleh didapati dari pangkalan data awam seperti PubChem, ChemSpider dan DrugBank. Struktur kompaun kimia juga boleh diolah menggunakan perisian seperti ChemDraw dan ChemAxon sekiranya tiada di dalam pangkalan data awam. Daripada maklumat struktur kompaun kimia tumbuhan, analisis



Gambar rajah 1. Langkah analisis kemoinformatik dalam penyaringan kompaun tumbuhan dengan ciri rawatan penyakit

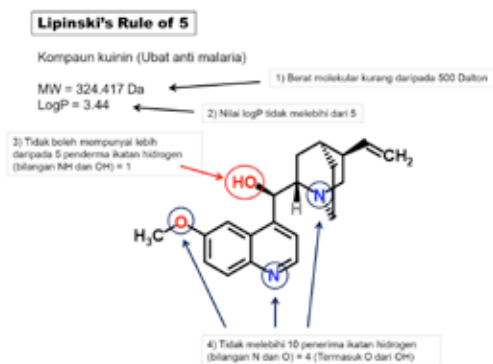
kemoinformatik dijalankan berdasarkan kepada ciri rawatan penyakit yang ingin dikaji, contohnya seperti penyakit jantung, diabetes ataupun kanser. Adalah penting untuk mengetahui jenis penyakit yang ingin dikaji memandangkan setiap penyakit diwakili oleh reseptor-reseptor protein yang berbeza. Reseptor protein bagi penyakit yang terlibat juga harus dikenal pasti dan maklumat berkaitan terutamanya struktur reseptor dan juga tapak aktif bagi setiap reseptor perlu diperolehi terlebih dahulu. Pangkalan data awam bagi maklumat reseptor juga telah sedia ada seperti pangkalan data Protein Data Bank (PDB). Di samping itu, perisian-perisian seperti Swiss Protein Model dan PHYRE2 juga boleh digunakan untuk mendapatkan struktur reseptor daripada jujukan DNA.

Keupayaan dalam menjalankan analisis kemoinformatik bergantung kepada perisian kemoinformatik yang digunakan. Perisian kemoinformatik boleh diperolehi secara percuma di mana ia boleh didapati terus dari sumber internet ataupun memerlukan lesen bergantung kepada peringkat kerumitan analisis kemoinformatik dan kekompleksan algoritma komputer yang digunakan dalam membangunkan perisian tersebut. Contoh perisian yang kerap digunakan ialah Autodock tools iaitu sejenis perisian *open source* yang popular, tetapi agak kompleks untuk digunakan. Perisian-perisian lain adalah seperti LeadIT, GOLD dan Molecular Forecaster.

Analisis kemoinformatik boleh dibahagikan kepada tiga peringkat utama iaitu analisis 'drug-likeness', pengedokan molekular dan analisis ADMET.

Analisis 'drug-likeness'

Analisis 'drug-likeness' merupakan analisis awal dalam menentukan potensi sesuatu kompaun kimia daripada tumbuhan untuk dijadikan asas kompaun dalam ubatan. Terdapat empat kriteria utama yang perlu dipatuhi berdasarkan kepada 'Lipinski's rule of 5' iaitu kompaun kimia itu tidak boleh mempunyai lebih daripada 5 penderma ikatan hidrogen, tidak melebihi 10 penerima ikatan hidrogen, mempunyai berat molekular kurang daripada 500 Dalton dan mempunyai nilai logP tidak melebihi daripada 5 (*Gambar rajah 2*). Bilangan penerima dan penderma ikatan hidrogen dalam kompaun kimia menentukan sama ada kompaun kimia tersebut dapat larut di dalam air atau tidak. Ini penting memandangkan darah atau plasma merupakan medium utama ubat-ubatan di dalam badan. Kompaun kimia yang mempunyai berat molekular yang lebih kecil

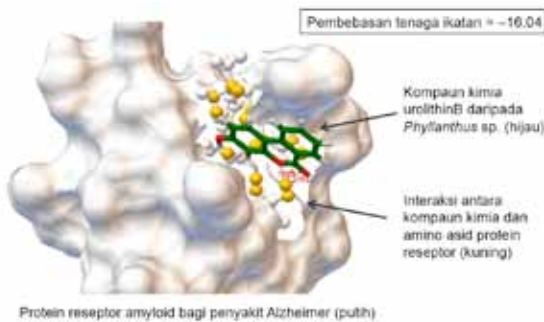


Gambar rajah 2. Analisis 'drug-likeness' bagi kompaun kimia kuinin daripada pokok *Cinchona ledgerian*

nilainya adalah lebih baik kerana ia mempengaruhi keupayaan kompaun tersebut untuk diserap di dalam badan. Lebih 80% ubatan moden mempunyai berat molekul yang kurang daripada 450 Dalton. Nilai logP pula digunakan untuk menentukan keterlarutan kompaun kimia tersebut jika diambil secara oral. Analisis 'drug likeness' dijalankan berdasarkan struktur kompaun kimia dan sekiranya keputusannya tidak mematuhi empat daripada parameter yang ditetapkan, ini akan mengurangkan potensi kompaun kimia tersebut untuk diaplikasikan sebagai ubatan.

Pengedokan molekular (molecular docking)

Kompaun kimia yang memenuhi kriteria 'drug-likeness' akan melalui proses pengedokan molekular, di mana ia akan digabungkan dengan reseptor daripada penyakit tertentu secara *in-siliko* seperti dalam *Gambar rajah 3* di mana analisis ini dijalankan sepenuhnya menggunakan perisian komputer. Pengedokan molekular mengadaptasikan konsep ikatan antara reseptor dan kompaun kimia dalam dunia sebenar yang tidak dapat dilihat dengan mata kasar dan telah diolah melalui pengimejan di dalam komputer. Reseptor kebiasaannya merupakan protein yang terdiri daripada jujukan



*Gambar rajah 3. Hasil pengedokan molekular antara kompaun kimia urolithinB daripada pokok **Phyllanthus** sp. dan protein reseptor amyloid bagi penyakit Alzheimer*

asid amino yang berangkai dan berlipat membentuk struktur 3D yang disokong dengan ikatan kovalen ataupun hidrogen. Semasa proses pengedokan molekular, asid amino daripada reseptor akan berinteraksi dengan kompaun kimia melalui pembentukan ikatan kovalen atau hidrogen. Proses ini melibatkan pembebasan tenaga dan kompaun kimia yang berbeza menghasilkan pembebasan tenaga yang berbeza bergantung kepada darjah sudut pengedokan, jenis ikatan pengedokan, serta reseptor asid amino yang terlibat dalam pengedokan. Semakin rendah nilai pembebasan tenaga ikatan, semakin efektif proses pengedokan molekular. Keputusan pengedokan molekular adalah dalam unit negatif disebabkan pembebasan tenaga yang berlaku.

Analisis ADMET

Peringkat terakhir adalah analisis ADMET (*Adsorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity*) bagi menentukan tahap bioserapan (*bioavailability*), interaksi antara kompaun kimia di dalam badan dan tahap toksisiti kompaun kimia jika diambil sebagai ubatan. Tahap bioserapan menentukan keberkesanan kompaun kimia untuk diserap di dalam badan

tanpa dilupakan dan menentukan kesesuaian kompaun kimia tersebut untuk diambil secara oral. Pada kebiasaannya interaksi antara kompaun kimia mengakibatkan kesan sampingan pada pesakit setelah mengambil sesuatu ubat, dari tahap biasa hingga kritikal. Manakala penilaian toksisiti menekankan tahap toksisiti kompaun kimia terhadap hati dan juga jantung. Setiap analisis yang dijalankan adalah berdasarkan struktur kimia kompaun tersebut. Penilaian ADMET adalah penting bagi mengetahui tahap keselamatan penggunaan kompaun kimia tersebut di dalam ubatan.

Aplikasi kemoinformatik dalam penyaringan kompaun tumbuhan di MARDI

Sebagai sebuah institusi pertanian, aplikasi teknologi kemoinformatik dapat menjadi satu komponen penting bagi memperkembangkan lagi penyelidikan tumbuhan di MARDI. Buat masa ini, Program Agri-Omik dan Bioinformatik bawah Pusat Penyelidikan Bioteknologi dan Nanoteknologi telah mula menjalankan analisis kemoinformatik sebagai salah satu analisis 'downstream' daripada makmal metabolomiks yang banyak menjalankan proses pengekstrakan tumbuhan daripada herba tempatan bagi kajian nutrigenomiks. Antara tumbuhan yang dikaji ialah herba dukung anak (*Phyllanthus* sp.), sambung nyawa (*Gynura procumbens*), brahmi (*Bacopa monnieri*) dan lempoyang (*Zingiber zerumbet*). Kebanyakan kajian yang dijalankan melibatkan penggunaan ekstrak tumbuh-tumbuhan tersebut untuk melihat keberkesannya merawat penyakit seperti arteriosklerosis, kanser kolon, diabetes dan serangan virus melalui eksperimen terhadap model tikus. Teknologi kemoinformatik telah diaplikasikan bagi menyaring potensi kompaun bioaktif tumbuhan-tumbuhan tersebut dalam merawat sesuatu penyakit. Analisis kemoinformatik dijalankan di makmal bioinformatik menggunakan tiga perisian berbeza iaitu Autodock, Molecular Forecaster dan LeadIT.

Kini, terdapat hampir 30 reseptor berkaitan penyakit arteriosklerosis, kanser kolon, diabetes, Alzheimer dan serangan virus yang telah dikaji. Reseptor-reseptor ini menjadi penentu bagi menyaring kompaun kimia tumbuhan yang berpotensi dalam merawat penyakit. Sehingga kini hampir 40 kompaun kimia daripada pelbagai jenis pokok herba dan buah-buahan telah berjaya disaring dan satu pangkalan data khas telah dibangunkan bagi mengumpul maklumat tersebut bagi kegunaan lanjutan analisis kemoinformatik. Proses penyaringan kompaun bioaktif dalam tumbuhan-tumbuhan lain sedang giat dijalankan bagi mengeksploitasi potensi tumbuhan tempatan dalam merawat penyakit.

Kesimpulan

Penggunaan teknologi kemoinformatik dalam bidang penyelidikan terutamanya dalam mengeksploitasi potensi kompaun daripada tumbuh-tumbuhan merupakan salah satu strategi bagi mengembangkan lagi kajian saintifik tumbuh-tumbuhan tempatan. Pengaplikasian pendekatan kemoinformatik pada peringkat awal eksperimen berupaya menjimatkan kos dan masa sesuatu projek penyelidikan serta menjadi penentu bagi hala tuju kajian penyelidikan yang seterusnya. Justeru, pengenalan dan aplikasi teknologi kemoinformatik dapat dimanfaatkan oleh semua bagi mengeksploitasi sumber-sumber berharga yang terkandung dalam tumbuh-tumbuhan di negara ini.

Penghargaan

Penulis ingin merakamkan setinggi-tinggi penghargaan kepada MARDI atas penganugerahan geran penyelidikan Projek Pembangunan RMK-10. Sekalung penghargaan juga ditujukan kepada ahli Makmal Metabolomiks, Pusat Penyelidikan Bioteknologi dan Nanoteknologi terutamanya En. Muhamad Aizuddin Ahmad dan En. Chandradevan Machap yang terlibat dalam menjalankan pengekstrakan dan pengenalpastian kompaun tumbuhan bagi tujuan analisis kemoinformatik.

Bibliografi

- Hanna, L. (1999). Calanolide A: a natural non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *BETA: Bulletin of experimental treatments for AIDS: A Publication of the San Francisco AIDS Foundation* 12(2): 8 – 9
- Lagunin, A.A., Goel, R.K., Gawande, D.Y., Pahwa, P., Glorizova, T.A., Dmitriev, A.V, Ivanov, S.M., Rudik, A.V., Konova, V.I., Pogodin, P.V., Druzhilovsky, D.S. dan Poroikov, V.V. (2014). Chemo- and bioinformatics resources for in silico drug discovery from medicinal plants beyond their traditional use: a critical review. *Natural Product Reports* 31(11): 1585 – 1611
- Leach, A.R. (2011). Cheminformatics and computational chemistry in lead optimisation. *Journal of Cheminformatics* 3(SUPPL. 1):O5
- Hagan, S., Swainston, N., Handl, J. dan Kell, D.B. (2014). A “rule of 0.5” for the metabolite-likeness of approved pharmaceutical drugs. *Metabolomics* 11(2): 323 – 339
- Osborn, A.E. dan Lanzotti, V.(2009). *Plant-derived Natural Products*. New York: Springer US
- Samwald, M., Jentzsch, A., Bouton, C., Kallesoe, C.S., Willighagen, E., Hajagos, J., Marshall, M.S., Prud’hommeaux, E., Hassanzadeh, O., Pichler, E. dan Stephens, S. (2011). Linked open drug data for pharmaceutical research and development. *Journal of Cheminformatics* 3(5): 19
- Sardari, S., Shokrgozar, M.A. dan Ghavami, G. (2009). Cheminformatics based selection and cytotoxic effects of herbal extracts. *Toxicology in vitro: An International Journal Published in Association with BIBRA* 23(7): 1412 – 1421
- Taylor, L. (2005). *The Healing Power of Rainforest Herbs: A Guide to Understanding and Using Herbal Medicinals*. Square One Publishers

Ringkasan

Keluasan biodiversiti tumbuhan di negara ini merupakan kelebihan yang perlu dieksplorasi untuk kebaikan semua. Penemuan kompaun kimia tumbuhan dengan keupayaan merawat penyakit HIV/AIDS di hutan hujan Sarawak membuktikan potensi sumber tumbuhan negara dalam rawatan penyakit kritikal. Namun begitu, masih terdapat banyak lagi tumbuhan dengan potensi merawat penyakit yang masih belum dieksploitasi. Pengenalan bidang kemoinformatik yang telah wujud sejak tahun 1998 digunakan dalam industri farmaseutikal bagi pembangunan ubatan baru telah menjadi teknologi penting dalam mengeksploitasi potensi kompaun kimia tumbuhan untuk rawatan penyakit. Melalui aplikasi kemoinformatik, kompaun kimia daripada tumbuhan dapat disaring bagi mengenal pasti ciri-ciri terapeutik untuk rawatan penyakit seperti penyakit jantung, diabetes, obesiti dan serangan virus. Pendekatan kemoinformatik juga dapat menentukan sama ada sesuatu kompaun kimia tumbuhan sesuai untuk dijadikan kompaun asas dalam ubatan moden dan juga tahap toksisiti yang terkandung dalam kompaun kimia tersebut. Aplikasi teknologi kemoinformatik tidak terhad kepada mana-mana tumbuhan dan ia mampu memperkembangkan lagi penyelidikan tumbuhan dalam mencari penawar penyakit manusia.

Summary

The vast availability of plant biodiversity in this country is an advantage that needs to be utilised for the benefit of all. The discovery of plant bioactive compounds with the ability to treat HIV/AIDS from local the rainforest in Sarawak proves the potential of our local plant source in the treatment of critical diseases. However, there is still an abundance of plants with these healing potential that has not yet been explored. The field of chemoinformatics was introduced in 1998, and since has been widely applied in pharmaceutical industry for drug discovery and development and is an important technology in exploiting the potential of plant bioactive compounds for disease treatment. Through the application of chemoinformatics, bioactive compounds from plants can be screened to identify their properties for the treatment of diseases such as heart disease, diabetes, obesity and viral infection. Chemoinformatics approach can be used to predict if the plant compound is suitable as a lead compound in drug development and also it can be used to predict the toxicity level of the bioactive compound. The application of chemoinformatics is not limited to any specific plant and may expand research in the field of plant bioactive compounds to find better cures for human illnesses.

Pengarang

Lina Rozano

Pusat Penyelidikan Bioteknologi dan Nanoteknologi,

Ibu Pejabat MARDI, Persiaran MARDI-UPM,

43400 Serdang, Selangor

E-mel: rozalina@mardi.gov.my

Muhammad Redha Abdullah Zawawi dan Indu Bala Jagannath

Pusat Penyelidikan Bioteknologi dan Nanoteknologi,

Ibu Pejabat MARDI, Persiaran MARDI-UPM,

43400 Serdang, Selangor