

## MOLECULAR DOCKING SENYAWA POTENSIAL ANTICOID-19 SECARA *IN SILICO*

Analekta Tiara Perdana<sup>1)</sup>, Angga Aditya Permana<sup>2)</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Biologi, Fakultas Sains and Teknologi, Universitas Al-Azhar Indonesia, Jl. Singsingamangaraja  
Kebayoran Baru Jakarta Selatan

<sup>2\*</sup> Program Studi Teknik Informatika, Fakultas Teknik, Universitas Muhammadiyah Tangerang, Jl. Perintis  
Kemerdekaan 1/33 Cikokol Kota Tangerang

Co Responden Email: lektatiara@uai.ac.id<sup>1</sup>, anggapermana@ft-umt.ac.id<sup>2\*</sup>

### Article history

Received June 11, 2021

Revised June 26, 2021

Accepted June 30, 2021

Available online June 30, 2021

### Keywords

*Molecular Docking,*

*Covid-19,*

*In Silico*

### Abstract

*COVID-19 pandemic pushed ahead researchers to investigate several compounds that potential to inhibit SARS-CoV-2. The aim of this research was to evaluate compounds using molecular docking approach to inhibit macro domain of SARS-CoV-2 (PDB: 7CZ4). The evaluation was performed based on the docking scores using AutoDock Vina. The best conformation of receptor-ligand complex was indicated by the highest affinity or the most negative Gibbs' free energy of binding/ $\Delta G$ . The results showed that curcumin, rhamnetin, mycophenolic acid and quercetin had the highest affinity. Besides that, these findings implied the highest number of hydrogen bonds with amino acid residues as the stability indicator, respectively: 4S0765P9W8, curcumin, rhamnetin and mycophenolic acid. These results are only early screening of potential compounds as anticovid-19, moreover in vitro and in vivo approaches are still needed to complete these findings.*

### Abstrak

Pandemi COVID-19 memacu peneliti menginvestigasi beberapa senyawa potensial yang dapat menghambat SARS-CoV-2. Tujuan dari penelitian ini adalah mengevaluasi senyawa menggunakan pendekatan molecular docking untuk menghambat domain makro SARS-CoV-2 (PDB: 7CZ4). Evaluasi dilakukan berdasarkan skor docking menggunakan AutoDock Vina. Konformasi terbaik dari kompleks reseptor ligan diindikasikan oleh afinitas tertinggi atau energi bebas Gibbs'/ $\Delta G$  paling negatif. Hasil penelitian menunjukkan bahwa curcumin, rhamnetin, mycophenolic acid dan quercetin memiliki afinitas tertinggi. Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan jumlah ikatan hidrogen dengan residu asam amino tertinggi sebagai indikator stabilitas secara berturut-turut: 4S0765P9W8, curcumin, rhamnetin dan mycophenolic acid. Hasil ini merupakan screening awal potensi senyawa tersebut sebagai anticovid-19 sehingga perlu dilengkapi dengan uji in vitro dan in vivo.

### Riwayat

Diterima 11 Juni 2021

Revisi 26 Juni 2021

Disetujui 30 Juni 2021

Terbit 30 Juni 2021

### Kata Kunci

Docking Molekuler,

Covid-19,

In Silico

## PENDAHULUAN

*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* diidentifikasi sebagai penyebab *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)* yang dapat ditransmisikan dari manusia ke manusia dan terus menyebar secara global. Menurut data *World Health Organization (WHO)* sampai dengan 6 Juni 2021 terdapat sejumlah 172,637,097 kasus

dengan 3,718,944 kasus kematian (WHO, 2020). Salah satu faktor penyebab penyebaran COVID-19 adalah kemampuan SARS-CoV-2 memodifikasi fenomena biologis seperti respons sistem imun inang. Kemampuan ini dilaporkan dipengaruhi oleh domain makro virus dengan berbagai macam fungsi yang relevan terhadap replikasi dan pelepasan virus (Lin et al., 2020).

Beberapa senyawa diprediksi memiliki potensi menghambat proliferasi SARS-CoV-2. Senyawa potensial tersebut masih dalam percobaan klinis berdasarkan studi *in vitro* dengan keterbatasan studi klinis secara *in vivo* (Smith et al., 2020). Keterbatasan strategi pengobatan ini dapat disempurnakan melalui pendekatan komputasional (*in silico*) untuk mengidentifikasi senyawa potensial anticovid-19. Evaluasi senyawa bioaktif pada tumbuhan sebagai anticovid-19 menggunakan pendekatan *molecular docking* berdasarkan skor *docking* yang dihitung menggunakan AutoDock Vina (AV) sebagai *docking engine* berhasil memetakan kompleks protein-ligan dengan afinitas tertinggi yang dapat menghambat protease utama (M<sup>pro</sup>) dan glikoprotein spike (S) dari SARS-CoV-2 (Tallei et al., 2020). M<sup>pro</sup> dan S merupakan protein target yang sering digunakan dalam penelitian ativirus (Purwaniati & Asnawi, 2020).

Domain makro adalah modul protein yang dimiliki oleh eukariot, bakteri dan arkea. Domain makro SARS-CoV-2 memiliki 80 % kesamaan identitas nukleotida dengan SARS-CoV-1 dengan domain makro dalam protein nonstruktural 3 (NSP3) pada *open reading frame* 1ab (ORF1ab). Hasil karakterisasi protein dasar dan fungsi biokimia makro domain SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa makro domain SARS-CoV-2 (kode *Protein Data Bank* (PDB): 7CZ4) dapat membentuk kompleks dengan ADP-ribose (ADPR) yang mempengaruhi respons sistem imun inang sehingga dapat melawan COVID-19 (Lin et al., 2020). *Molecular docking* dapat digunakan untuk memprediksi bagaimana protein (reseptor) berinteraksi dengan senyawa (ligan) (Tallei et al., 2020). *Screening* senyawa potensial anticovid-19 penting untuk menemukan kandidat obat atau pencegahan infeksi virus. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi interaksi 7CZ4 dengan beberapa senyawa potensial anticovid-19 melalui pendekatan *molecular docking* secara *in silico*.

## METODE PENELITIAN

### Penentuan Reseptor

Domain makro SARS-CoV-2 yang dipilih sebagai reseptor adalah domain makro dengan kode PDB 7CZ4.

### Persiapan Reseptor

Struktur tiga dimensi (3D) 7CZ4 diambil dari *Protein Data Bank* (<http://www.rcsb.org/pdb>) dengan format pdb. File tersebut kemudian dibuka menggunakan PyMol versi 2.4.1. Molekul air dan ligan yang masih menempel pada reseptor dihilangkan, kemudian disimpan dengan format pdb. Atom hidrogen polar ditambahkan ke dalam reseptor menggunakan AutoDock Vina (AV) dan disimpan dalam format pdbqt.

### Penentuan Ligan

Pemilihan senyawa sebagai ligan yang digunakan pada proses *docking* dilakukan berdasarkan studi literatur dan diambil dari situs PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Senyawa tersebut, yaitu: (1) quinazolin-4-amina (1LQ), (2) *Curcumin*, (3) 1,2,3,4,5-pentakloro-6-(2,3,4,5-tetraklorofenoksi)benzena (4S0765P9W8), (4) 1,3,3-trimetil-2-oksabisiklo[2.2.2]oktana (CNL), (5) 4-[(3R)-3-floropiperidin-1-yl]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin (W5P), (6) 1-(2-propan-2-iloksietil)-2-sulfanilidena-5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-on (W4Y), (7) *Captopril*, (8) *Rhamnetin* (J8G), (9) *Cineol*, (10) N-(2-feniletil)metanasulfonamida (JFM), (11) *Quercetin*, dan (12) *Mycophenolic Acid*.

### Persiapan Ligan

Struktur 3D ligan diambil dari situs PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). File ligan diunduh kemudian disimpan. File ligan dalam format sdf kemudian diubah menjadi format pdb menggunakan PyMol versi 2.4.1. File tersebut kemudian diubah menjadi format pdbqt menggunakan AV.

### Docking Reseptor-Ligan

*Docking* dilakukan menggunakan AV. Reseptor dan ligan dalam format pdbqt disimpan dalam folder Vina kemudian berkas konfigurasi Vina dimasukkan ke dalam notepad dengan nama "conf.txt". Program Vina dijalankan melalui Command Prompt (cmd)

dengan memasukkan *command* "vina -config config.txt". Hasil penghitungan *docking* ditampilkan dalam format notepad. Konformasi *docking* ditentukan berdasarkan afinitas tertinggi berupa energi ikatan ( $\Delta G$ ).

### Validasi Struktur Kompleks Reseptor-Ligan

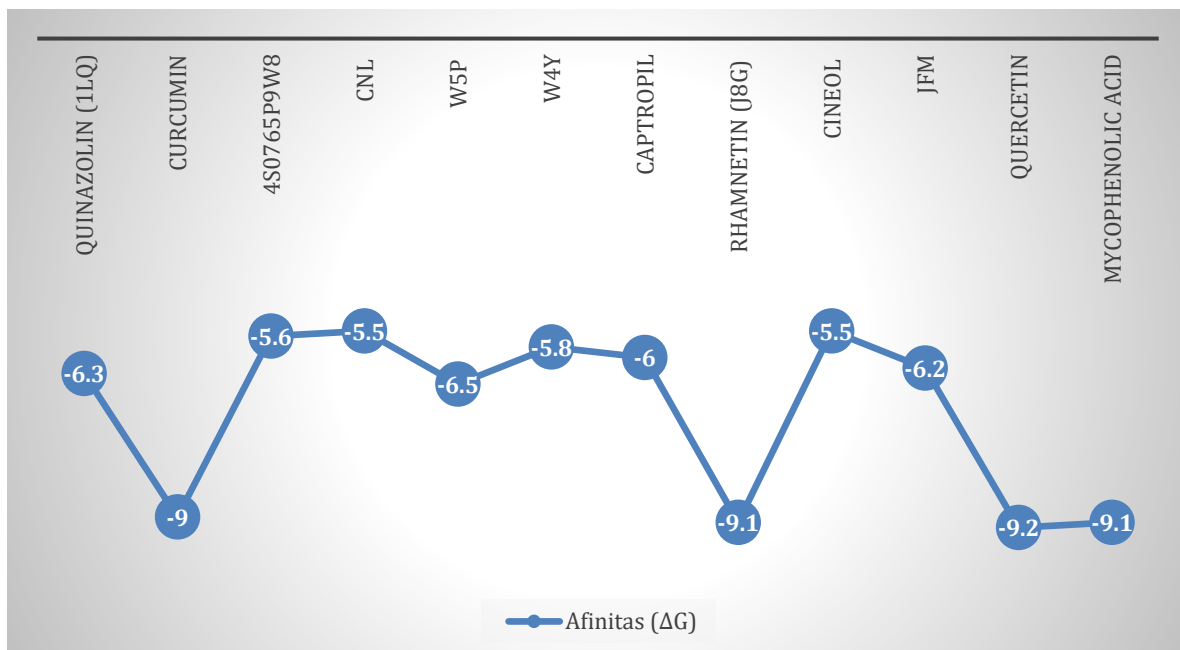
Validasi struktur kompleks reseptor-ligan dilakukan menggunakan PyMol versi 2.4.1 dengan memasukkan file reseptor dan ligan dalam format *pdbqt* untuk menampilkan visualisasi kompleks reseptor-ligan dalam bentuk 3D. Struktur 3D kompleks reseptor-ligan kemudian diekspor dalam format *pdb* untuk proses *redocking*. *Redocking* dilakukan menggunakan LIGPLOT<sup>+</sup> versi 2.2.4. File kompleks reseptor-ligan dalam format *pdb*

dipilih dan diproses untuk menghasilkan hasil *redocking* kompleks reseptor-ligan dalam bentuk dua dimensi (2D).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Docking Reseptor-Ligan

Hasil *docking* reseptor-ligan disajikan pada Gambar 1. Metode *docking* dilakukan untuk memprediksi model penempelan serta afinitas dari protein (reseptor) dan senyawa (ligan). Metode ini merupakan alat komputasi standar dalam pemodelan obat terutama terkait optimasi senyawa melalui *virtual screening* untuk menemukan senyawa aktif baru. Tujuan dari *molecular docking* meliputi *pose prediction*, *virtual screening* dan *binding affinity estimation* (Guedes et al., 2014).



Gambar 1. Hasil *docking* reseptor ligan.

Hasil estimasi afinitas dari masing-masing ligan terhadap reseptor menunjukkan bahwa afinitas tertinggi terdapat pada 4 ligan, yaitu *curcumin*, *rhamnetin*, *mycophenolic acid* dan *quercetin*. Keempat ligan tersebut memiliki afinitas berupa energi ikatan ( $\Delta G$ ) berturut-turut -9.00, -9.10, -9.10, -9.20 (kcal/mol). Ligan dengan nilai  $\Delta G$  lebih rendah dari -5.00 kcal/mol diharapkan merupakan ligan yang aktif (Abouelela et al., 2021). Kedua belas ligan memiliki nilai  $\Delta G$  lebih rendah dari -5.00, namun *curcumin*, *rhamnetin*, *mycophenolic*

*acid* dan *quercetin* menunjukkan interaksi paling kuat dengan sisi aktif dari domain makro SARS-CoV-2.

Hasil analisis *molecular docking* berbagai macam ligan ( $\beta$ -D-fukosa; *mycophenolic acid*; *castanospermine*; *deoxynojirimycin*; 1-[(4-florofenil)metil]pirazol-3,5-asam dikarboksilat; 1-[(2,4-diklorofenil)metil]pirazol-3,5-asam dikarboksilat; 1-[(2 klorofenil) metil]pirazol-3,5-asam

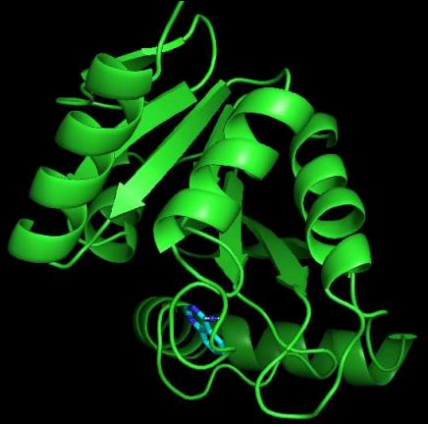
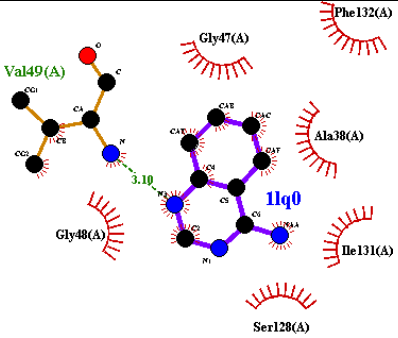

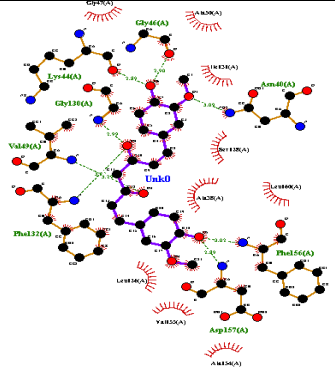

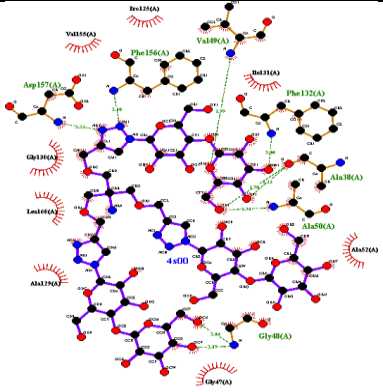
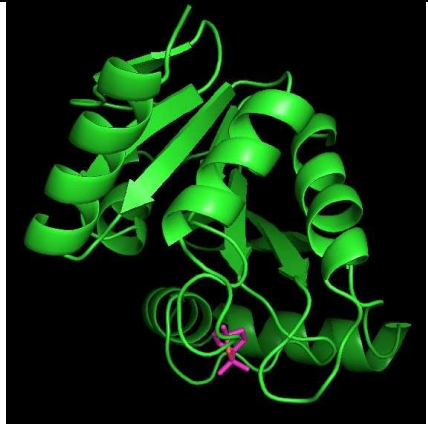
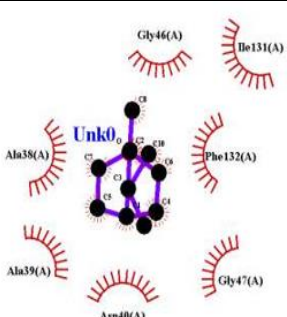
dikarboksilat, dan atom fenilalanin terhadap fosfoprotein SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa *mycophenolic acid* merupakan ligan paling potensial dengan nilai  $\Delta G$  -10.2567 kcal/mol (Azeez et al., 2020). Beberapa senyawa bioaktif potensial dari tanaman (*hesperidin*, *nabiximols*, *pectolarin*, *epigallocatechin gallate* dan *rhoifolin*) menunjukkan afinitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan *nelfinafir* sebagai obat antivirus, *chloroquine* dan *hydroxychloroquine sulfate* sebagai obat antimalaria yang direkomendasikan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sebagai obat darurat (Tallei et al., 2020). Beberapa inhibitor potensial SARS-CoV-2 dari genus *Aloe* berhasil diidentifikasi, yaitu 2'-okso-2'-O-(3,4-dihidroksi-E-sinamoil)-(2'R) aloesinol-7-metil eter, 2'-okso-2'-O-(4-hidroksi-3-metoksi-(E)-sinamoil)-(2'R)-aloesinol-7-metil eter) dan rutin dengan skor *docking* berturut-turut: -7.68, -7.72 dan -7.95 kcal/mol (Abouelela et al., 2021).

#### **Redocking Reseptor-Ligan**

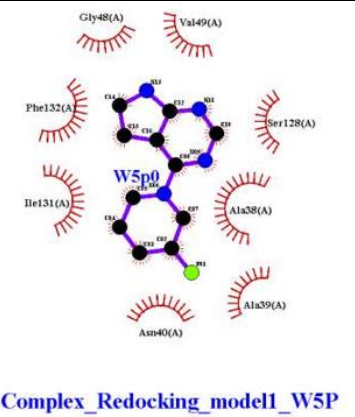
Hasil *redocking* reseptor-ligan dalam 2D dan 3D disajikan pada Tabel 1. Pemodelan

2D dan 3D antara reseptor berupa domain makro SARS-CoV-2 (kode PDB:7CZ4) dengan ligan berupa beberapa senyawa dilakukan untuk memprediksi orientasi dari ligan saat menempel pada reseptor. Hasil penelitian menunjukkan bahwa masing-masing senyawa memiliki afinitas tertentu, namun berikatan secara spesifik pada sisi aktif. Analisis interaksi molekuler dapat menunjukkan interaksi spesifik antara ligan dan reseptor. Interaksi antara ligan dengan reseptor distabilisasi oleh ikatan hidrogen dan reaksi hidrofobik. Terdapat tiga kriteria utama dalam *molecular docking* yaitu intensitas ikatan, pengikatan molekuler dan karakterisasi molekuler. Jumlah ikatan hidrogen dengan residu asam amino tertinggi terdapat pada 4S0765P9W8 (9 ikatan hidrogen dengan 15 residu asam amino), *curcumin* (8 ikatan hidrogen dengan 16 residu asam amino), *rhamnetin* (J8G) (8 ikatan hidrogen dengan 14 residu asam amino) dan *mycophenolic acid* (8 ikatan hidrogen dengan 12 residu asam amino). Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk dengan residu asam amino, maka ikatan akan semakin kuat dan stabil (Tallei et al., 2020)

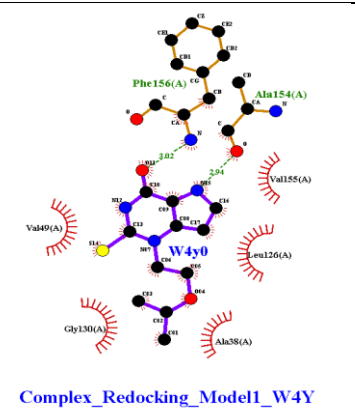
**Tabel 1. Hasil Redocking Reseptor-Ligan**

No	Ligan	Struktur 3D	Struktur 2D
1	Quinazolin-4-amina (1LQ)		 <b>complex_redocking_model1_1LQ</b>
2	Curcumin		 <b>complex_redocking_model1_Curcumin</b>
3	1,2,3,4,5-pentakloro-6-(2,3,4,5-tetraklorofenoksi)benzena (4S0765P9W8)		 <b>Complex_Redocking_model1_4S0</b>
4	1,3,3-trimetil-2-oksabisiklo[2.2.2]oktana (CNL)		 <b>Complex_Redocking_Model1_CNL</b>

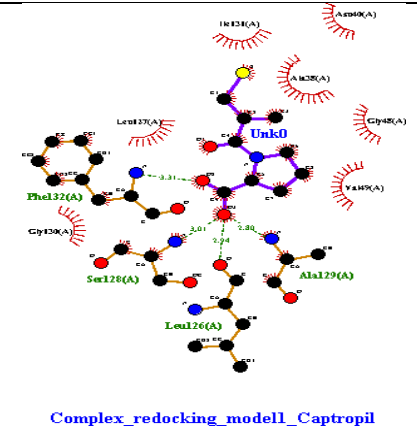
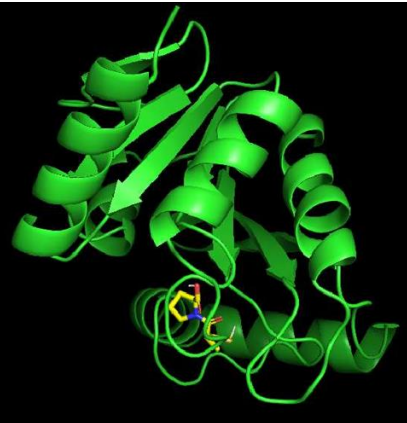
5 4-[(3R)-3-floropiperidin-1-yl]-7H-pirol[2,3-d]pirimidin (W5P)



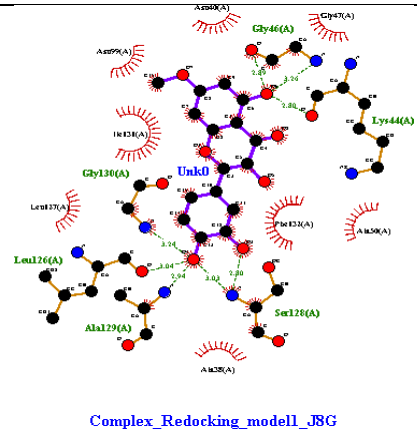
6 1-(2-propan-2-iloksietil)-2-sulfanilidena-5H-pirol[3,2-d]pirimidin-4-on (W4Y)



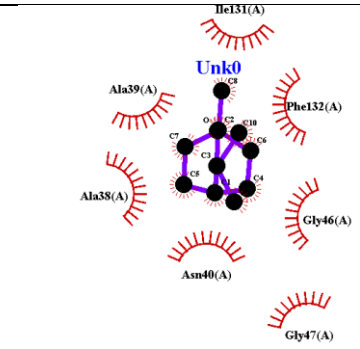
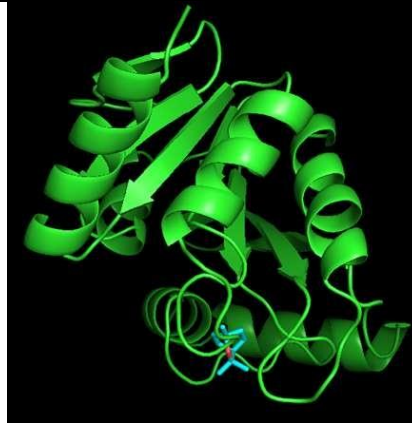
7 Captropil



8 Rhamnetin (J8G)

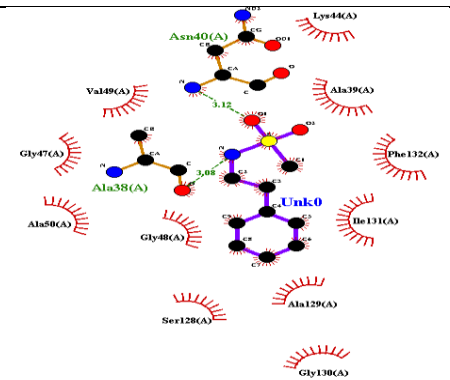
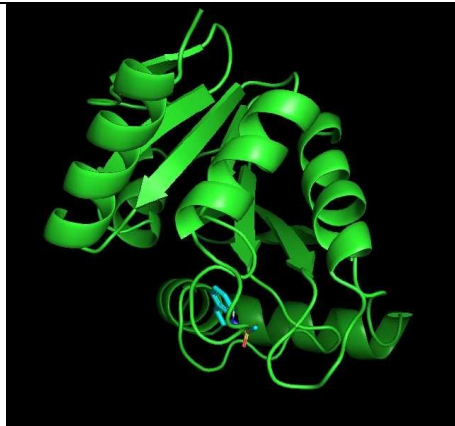


9 Cineol



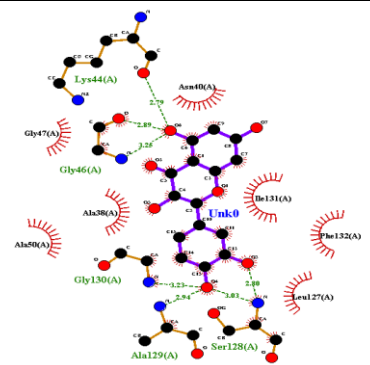
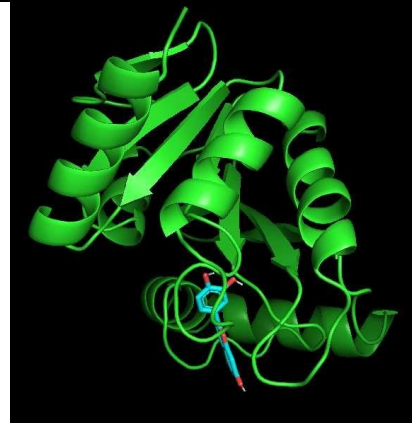
Complex\_Redocking\_model1\_Cineol

10 N-(2-feniletil)metanasulfonamida (JFM)



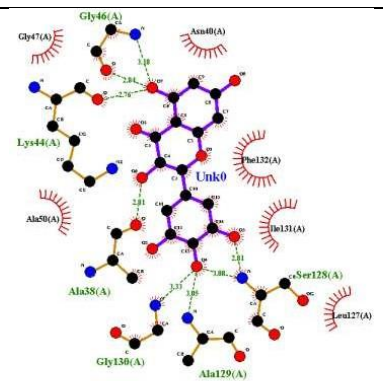
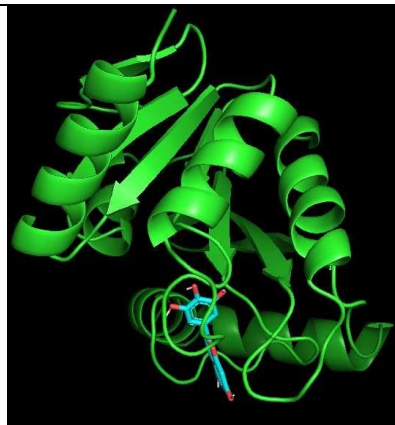
Complex\_Redocking\_model1\_outligan\_JFM

11 Quercetin



Complex\_Redocking\_Model1\_Que

12 Mycophenolic Acid



Complex\_Redocking\_Model1\_MYC

## KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa *curcumin*, *rhamnetin*, *mycophenolic acid* dan *quercetin* memiliki energi ikatan yang lebih baik dengan domain makro SARS-CoV-2 (PDB:7CZ4). Jumlah ikatan hidrogen dengan residu asam amino tertinggi sebagai indikator stabilitas secara berturut-turut: 4S0765P9W8, *curcumin*, *rhamnetin* dan *mycophenolic acid*. Hasil ini merupakan *screening* awal potensi senyawa tersebut sehingga perlu dilengkapi dengan uji *in vitro* dan *in vivo*.

## REFERENSI

- Abouelela, M. E., Assaf, H. K., Abdelhamid, R. A., Elkhyat, E. S., Sayed, A. M., Oszako, T., Belbahri, L., El Zowalaty, A. E., & Abdelkader, M. S. A. (2021). Identification of potential SARS-CoV-2 main protease and spike protein inhibitors from the genus aloe: An *in silico* study for drug development. *Molecules*, 26(6). <https://doi.org/10.3390/molecules26061767>
- Azeez, S. A., Alhashim, Z. G., Al Otaibi, W. M., Alsuwat, H. S., Ibrahim, A. M., Almandil, N. B., & Francis Borgio, J. (2020). State-of-the-art tools to identify druggable protein ligand of SARS-CoV-2. *Archives of Medical Science*, 16(2), 497–507. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94046>
- Guedes, I. A., de Magalhães, C. S., & Dardenne, L. E. (2014). Receptor-ligand molecular docking. *Biophysical Reviews*, 6(1), 75–87. <https://doi.org/10.1007/s12551-013-0130-2>
- Lin, M. H., Chang, S. C., Chiu, Y. C., Jiang, B. C., Wu, T. H., & Hsu, C. H. (2020). Structural, Biophysical, and Biochemical Elucidation of the SARS-CoV-2 Nonstructural Protein 3 Macro Domain. *ACS Infectious Diseases*, 6(11), 2970–2978. <https://doi.org/10.1021/acscinfecdis.0c00441>
- Purwaniati, P., & Asnawi, A. (2020). Target Kerja Obat Covid-19: Review. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 30. <https://doi.org/10.47653/farm.v7i2.172>
- Smith, T., Bushek, J., Leclaire, A., & Prosser, T. (2020). COVID-19 Drug Therapy What 's been updated : Highlights : *Elseivier*, 1–25.
- Tallei, T. E., Tumilaar, S. G., Niode, N. J., Fatimawali, Kepel, B. J., Idroes, R., Effendi, Y., Sakib, S. A., & Emran, T. Bin. (2020). Potential of Plant Bioactive Compounds as SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) and Spike (S) Glycoprotein Inhibitors: A Molecular Docking Study. *Scientifica*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/6307457>
- WHO. (2020). COVID-19 Weekly Epidemiological Update 35. *World Health Organization, December*, 1–3. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly\\_epidemiological\\_update\\_22.pdf](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf)