



Review Artikel

Studi Literatur : Molekular Docking Senyawa

Anti Covid-19 terhadap Enzim 3c-Like Protease

Cantila Dewi Berliana*¹, Nurma Dwi Rahmawati¹, Regita Nailuvar¹, Sridevi Anggraini¹, Syfa Dwi Andini¹, Lina Nurfadhila¹

Email : 1910631210061@student.unsika.ac.id

Abstrak

Latar Belakang : Organization (WHO) menyatakan COVID-19 sebagai pandemi pada 11 Maret 2020 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). COVID-19 menyebar dengan cepat melalui transmisi kontak, aerosol, dan droplet). SARS-CoV-2 adalah virus beta-korona yang menginfeksi saluran pernapasan bagian atas (yaitu sinus, hidung, dan tenggorokan) dan saluran pernapasan bagian bawah (yaitu tenggorokan dan paru-paru). Pasien biasanya mengalami gejala mulai dari ringan hingga berat yang mengancam jiwa, termasuk batuk, sakit tenggorokan, demam, dispnea, kelelahan, diare, sindrom gangguan pernapasan akut, sepsis dan syok septik Tujuan: mengetahui interaksi senyawa anti virus dengan enzim papain-like protease pada covid-19 melalui penambatan molecular untuk memprediksi sifat makromolekul protein Metode: studi literatur. Hasil: beberapa tumbuhan memiliki sifat anti covid, 9 senyawa uji anti virus yang di docking dengan enzim Papain-like protease menghasilkan senyawa uji terbaik yaitu umifenovir. Catechin gallat (CG) memiliki score docking -11,407 dan epicatechin gallat (ECG) memiliki score docking -111.391. Kedua senyawa ini memiliki potensi sebagai alternative pengganti remdesivir dalam menghambat main protease SARS-CoV-2.

Kata Kunci : Anticovid-19, Molecular docking, covid.

Molecular Docking of Anti Covid-19 on 3c-Like Protease Enzyme: Literature Review

Abstract

Background : The Organization (WHO) declared COVID-19 a pandemic on 11 March 2020 (Ministry of Health of the Republic of Indonesia, 2020). COVID-19 spreads rapidly via contact, aerosol and droplet transmission). SARS-CoV-2 is a beta-coronavirus that infects the upper respiratory tract (i.e. sinuses, nose and throat) and lower respiratory tract (i.e. throat and lungs). Patients usually experience symptoms ranging from mild to life-threatening, including cough, sore throat, fever, dyspnea, fatigue, diarrhea, acute respiratory distress syndrome, sepsis and septic shock. Aim : to determine the interaction of anti-viral compounds with papain-like protease enzymes in COVID-19 through molecular tethering to predict the properties of protein macromolecules. Method: a literature review system. Result: several plants have anti-covid properties, 9 anti-virus test compounds that are boiled with the enzyme papain-like protease produces the best test compounds namely umifenovir. Catechin Gallat (CG) has a Docking Score -11,407 and Epicatechin Gallat (ECG) has a Docking Score -111.391. Both of these compounds have the potential as an alternative to remdesivir in inhibiting the SARS-COV-2 protease.

Keywords: Anticovid-19, Molecular docking, covid.

Pendahuluan

World Health Organization (WHO) menyatakan COVID-19 sebagai pandemi pada 11 Maret 2020 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). COVID-19 menyebar dengan cepat melalui transmisi kontak, aerosol, dan droplet). Virus corona baru (2019- nCoV) sekarang ditetapkan sebagai SARS-CoV-2 dikenal sebagai organisme penyebab. Pengurutan generasi ketiga telah mengungkapkan bahwa SARS-CoV-2 termasuk dalam keluarga Coronaviridae, sub keluarga Orthocoronavirinae dan ordo Nidovirales yang merupakan virus RNA positive-sense dan single-stranded yang dapat dibagi lagi menjadi empat genera: alpha, beta, gamma, dan delta coronavirus . SARS-CoV-2 adalah virus beta-korona yang menginfeksi saluran pernapasan bagian atas (yaitu sinus, hidung, dan tenggorokan) dan saluran pernapasan bagian bawah (yaitu tenggorokan dan paru-paru). Pasien biasanya mengalami gejala mulai dari ringan hingga berat yang mengancam jiwa, termasuk batuk, sakit tenggorokan, demam, dispnea, kelelahan, diare, sindrom gangguan pernapasan akut, sepsis dan syok septik. Selanjutnya, infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan disfungsi

atau kerusakan paru-paru, jantung, otak, ginjal, hati, epidermis, dan usus karena peningkatan yang signifikan dalam kadar plasma sitokin dan kemokin pro-inflamasi, berkembang menjadi kegagalan dan kematian multi-organ. Untuk mengobati infeksi SARS-CoV-2 saat ini, dan yang lebih penting untuk mempersiapkan virus corona baru yang tidak terduga di masa depan, para ilmuwan dari dunia merespons dengan cepat dalam upaya mengidentifikasi solusi yang sesuai seperti molekul kecil untuk terapi potensial atau vaksin untuk pencegahan. Dalam situasi sensitif seperti itu, harapan dari proses penemuan obat tradisional tampak menipu karena waktu dan biaya yang terlibat. Dengan demikian, strategi aplikasi obat yang cepat seperti skrining senyawa untuk penghambatan molekul yang telah terbukti penting untuk perlekatan, pematangan, dan replikasi SARS-CoV-2.

Indonesia memiliki 30.000 spesies tumbuhan medisinal atau sekitar 80% dari tumbuhan medisinal di seluruh dunia. Sekitar 6.000 tumbuhan memiliki berbagai aktivitas biologis dan 1.000 spesies umumnya digunakan sebagai jamu. Jamu merupakan obat herbal asli Indonesia yang telah

digunakan secara empiris untuk menjaga kesehatan dan menangani berbagai penyakit.

Tumbuhan telah menjadi sumber utama obat-obatan pada bidang kesehatan karena adanya bahaya atau efek samping penggunaan obat kimia sintetik. Permintaan global meningkat untuk obat berbahan herbal yang memungkinkan, untuk itu ulasan ini menekankan pada tanaman lokal Indonesia sebagai tanaman obat yang berpotensi untuk digunakan dalam pencegahan penyebaran COVID-19 baik yang memiliki kemampuan sebagai imun booster.

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui interaksi senyawa anti virus dengan enzim papain-like protease pada covid-19 melalui penambatan molecular untuk memprediksi sifat makromolekul protein dalam mengidentifikasi struktur gugus fungsi yang aktif agar berinteraksi dengan gugus fungsi lainnya dengan membentuk ikatan yang stabil.

Metode penelitian

Metode yang digunakan dalam review jurnal ini menggunakan metode *contrast* yaitu teknik melakukan review dengan cara membandingkan antara literatur satu dengan literatur lainnya kemudian diambil kesimpulannya. Pencarian literatur referensi menggunakan database akademik yaitu Google Scholar, dan Research Gate. Pencarian literatur dengan menggunakan kata kunci "Molekuler Docking Covid-19" dan jurnal yang berkaitan dengan Analisis molekuler docking senyawa anti covid-19. Literatur artikel yang masuk dalam dalam penelitian merupakan literatur yang terbit dalam kurun waktu 10 tahun terakhir (2012-2022). Berdasarkan pencarian literatur artikel, banyak ditemukan literatur yang dapat dikatakan cukup mendukung penelitian ini.

Hasil

Berikut hasil dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil studi literatur

Sitasi Jurnal	Sampel	Metode	Keterangan
Amin Saeful,. Et al. 2021.	Enzim Papain –Like Protease	<ul style="list-style-type: none"> • Preparasi enzim • Validasi metode docking • Preparasi ligan • Pengujian lipinski 	9 senyawa uji anti virus yang di docking dengan enzim Papain-like protease menghasilkan senyawa uji terbaik yaitu umifenovir dengan energi bebas -8,74

Sitasi Jurnal	Sampel	Metode	Keterangan
		(Drug Scan) <ul style="list-style-type: none"> • Docking senyawa uji terhadap enzim target • Visualisasi hasil docking • Simulasi molecular dinamucs 	
Perdana Analekta Tiara,. Et al. 2021	Senyawa bioaktif pada tumbuhan	<ul style="list-style-type: none"> • Penentuan reseptor • Persiapan reseptor • Penentuan ligan • Persiapan ligan • Docking reseptor-ligan • Validasi struktur kompleks reseptor-ligan 	Menunjukkan bahwa curcumin, rhamnetin, mycophenolic acid dan quarcetin memiliki energi ikatan yang lebih baik. Jumlah ikatan hidrogen dengan residu asam amino tertinggi sebagai indikator stabilitas berturut-turut: curcumin, rhamnetin dan mycophenolic
Manalu Rosario Trijuliamos. 2021.	Senyawa aktif buah dan daun jambu biji (<i>Psidium guajava L.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Preparasi struktur protein • Preparasi struktur ligan • Validasi docking molekuler • Penambatan molekul dengan PLANTS • Analisis dan visualisasi docking 	Score docking dari senyawa terbaik yang dimiliki jambu biji berturut-turut dari Hyperin, Kuersetin dan kaempferol adalah -92.231, -92.399, 92.012
Julianus Jeffry,. Et al. 2021	Molekul fitokimia	<ul style="list-style-type: none"> • Persiapan struktur kristal • Persiapan ligan • Simulasi docking molekuler • Visualisasi dan interaksi hasil docking 	Struktur kristal 6VSB, karoten merupakan senyawa yang paling potensial untuk mengobati Covid-19
Manalu et al., 2021	Senyawa aktif teh hijau (Camelia sinensis)	<ul style="list-style-type: none"> • Persiapan Struktur Protein • Preparasi Struktur Ligan • Validasi Docking Molekuler • Penambatan Molekul dengan PLANTS 	Catechin gallat (CG) dengan rumus struktur C22H18O10 memiliki score docking -11,407 dan epicatechin gallat (ECG) dengan rumus struktur C22H18O10 memiliki score docking -111.391. Kedua senyawa ini memiliki potensi sebagai alternative pengganti remdesivir dalam menghambat main protease SARS-CoV-2

Hagar et al., 2020	Antivirus Heterocycles	N-	<ul style="list-style-type: none"> • Metode perhitungan DFT • Docking Molekuler 	Amodiakuin memiliki energi pengikatan terendah (-7,77 Kkal/mol) dan ribavirin memiliki energi pengikatan (-4,69 Kkal/mo yang menunjukkan afinitas terbaik dengan reseptor target, meskipun perilaku ini tidak diverifikasi secara eksperimental
Rena et al., 2022	Garcinia mangostana L		<ul style="list-style-type: none"> • Preparasi protein dan ligan • Validasi • Redocking • Visualisasi hasil • Analisis hasil 	beta-mangostin yaitu ligan uji paling berpotensi sebagai anti SARS-CoV-2
Bare et al., 2022	Senyawa Quinic Acid, Gluconic Acid, dan Ferulic Acid pada Kulit Kopi		<ul style="list-style-type: none"> • Pengambilan struktur senyawa dan protein • Preparasi struktur 3D protein • Simulasi docking senyawa dan protein 3CLpro 	Dalam penelitian ini ditemukan bahwa senyawa yang terkandung pada kulit kopi memiliki aktivitas sebagai inhibitor aktivitas 3Cl-Pro, yang menghambat replikasi SARS-CoV-2.
Fakih et al., 2022	Senyawa <i>zizyphine</i> dari bidara arab (<i>Zizyphus spina-christa</i>)		<ul style="list-style-type: none"> • Prediksi aktivitas biologis senyawa <i>zizyphine</i> • Identifikasi profil ADME senyawa <i>zizyphine</i> • Optimasi geometri senyawa <i>zizyphine</i> • Validasi metode <i>docking</i> reseptor 3 Clpro • Simulasi <i>docking</i> senyawa <i>zizyphine</i> • Prediksi toksisitas senyawa <i>zizyphine</i> 	Pada penelitian ini senyawa <i>zizyphine</i> C dengan nilai energi bebas ikatan -9,32 kcal/mol dan konstanta inhibisi 146,89 nm, sehingga senyawa tersebut dapat berpotensi sebagai terapi COVID-19 yang bekerja terhadap reseptor 3Clpro.
Hidayat et al, 2021	Senyawa bahan alam		<ul style="list-style-type: none"> • Akuisisi struktur kimia • Simulasi penambatan molekuler 	Hasil yang diperoleh dari sepuluh senyawa uji, asam maslinat memiliki potensi afinitas dan aktivitas paling tinggi terhadap enzim Mpro pada SARS-CoV-2. Asam maslinat memiliki energi bebas Gibbs sebesar -8,73 kkal/mol dan konstanta inhibisi 0,40 μ M yang menunjukkan potensi ikatan dan farmakologis yang tinggi terhadap Mpro.

Shofi, M. 2021	Senyawa α -spinasterol Pada Biji Trembesi (Samanea saman (jacq.) Merr)	<ul style="list-style-type: none"> • Penentuan reseptor • Persiapan reseptor • Penentuan ligan • Docking reseptor ligan • Prediksi fisikokimia 	Hasil penelitian pada senyawa α -spinasterol biji trembesi, diperoleh hasil energi ikatan bebas (ΔG) sebesar -8.4 kcal/mol dan lebih kecil dengan senyawa pembanding lopinavir (-8.2 kcal/mol). Residu asam amino pada α -spinasterol yang memiliki residu asam pada lopinavir dalam pembentukan ikatan hidrogen pada pengikatan senyawa pada protein 3CL Protease dari SARS-CoV-2.
Jannah Roikhatul, Laila Et al 2020.	Tanaman Tempuyung	<ul style="list-style-type: none"> • Penambatan molekul • Prepasi ligan • Visualisasi hasil 	Penambatan molekuler energi ikatan dari yang terendah taraxasterol, kaemoferol, apegenin, glukosida, kumarin, luteolin, glukosida dapat ditemukan dalam tanaman daun tempuyung

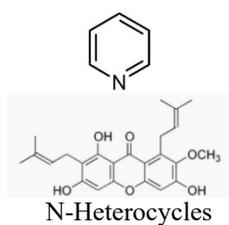
Pembahasan

Corona virus merupakan salah satu jenis mikroorganisme yang menginfeksi sistem pernapasan manusia dengan gejala ringan hingga berat yang disebabkan oleh infeksi dari severe acute respiratory penyakit yang penularannya langsung antar manusia (human to human) (Shofi, M. 2021). Terdapat tujuh genom virus corona yang telah ditemukan dapat menginfeksi manusia. Empat diantaranya, HcoV-NL63, HcoV-229E, HcoV-OC43 dan HKU 1 (Shofi, M. 2021). Genom virus ini mengkode protein-protein nonstruktural (sebagian protein ini dibutuhkan untuk membentuk kompleks transkriptase replikasi, virus ini menempel pada reseptor enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2) untuk memasuki sel (Manalu et al., 2021). SARS-Cov-2 main protease

merupakan salah satu target obat terbaik dalam aksi farmakologis antiviral terhadap COVID-19. Inhibisi enzim ini akan menghentikan replikasi virus SARS-Cov-2. Sehingga perlu dilakukan penghambatan protein virus tersebut sebagai salah satu penemuan kandidat obat baru (Manalu et al., 2021).

Perancangan obat merupakan salah satu upaya untuk mengembangkan obat yang sudah ada. Desain obat sering digambarkan sebagai proses pengembangan sistematis yang tujuannya untuk mengembangkan lebih lanjut obat yang sudah ada. Hal ini bertujuan untuk memperoleh obat baru dengan aktifitas yang lebih baik dan untuk mengurangi atau menghilangkan efek samping yang ada melalui metode rekayasa molekuler (Shofi, M. 2021).

Menggunakan metode untuk memprediksi struktur kompleks protein-senyawa disebut docking protein-ligan. Metode pada penelitian sebelumnya yang direview menggunakan docking molekuler dimana tahap - tahap nya yang digunakan yaitu dilakukan preparasi protein terlebih dahulu lalu preparasi ligan dilakukan simulasi docking dan dilakukan visualisasi hasil docking. Sampel yang digunakan nya yaitu Enzim papain-like protease, senyawa aktif buah dan daun jambu biji, senyawa aktif pada tumbuhan, molekul fitokimia, senyawa aktif teh hijau, antivirus N-Heterocycles, garcinia mangostana L, pada kulit kopi, senyawa Zizyphine dari bidara Arab, senyawa bahan alam, senyawa - spinasterol pada biji trembesi dan pada daun tempuyung.



Garcinia mangostana

Hasil dari penelitian sebelumnya yang direview menghasilkan senyawa docking dengan enzim papain-like protease menghasilkan senyawa terbaik, penelitian selanjutnya menghasilkan score docking dari

senyawa terbaik, penelitian lainnya menunjukkan memiliki energi ikatan yang lebih baik, penelitian lainnya menghasilkan struktur kristal karoten merupakan senyawa yang paling potensial mengobati Covid-19, penelitian lainnya menunjukkan afinitas terbaik dengan reseptor target, penelitian lainnya menghasilkan mangostin yaitu ligan uji berpotensi sebagai anti SARS-COV-2, dan penelitian lainnya berpotensi sebagai terapi Covid-19 yang bekerja terhadap reseptor 3Clpro (Shofi, M. 2021).

Terapi farmakologi yang diharapkan dapat mengatasi infeksi SARS-Cov-2 salah satunya adalah dengan pemberian antivirus, antivirus yang dapat bekerja aktif dalam sel inang sangat berpotensi membunuh virus (Yuliana Anna., et al 2022). Pencegahan infeksi COVID-19 merupakan hal penting untuk dilakukan dalam mengurangi penyebaran dari virus ini. Meningkatkan sistem imun tubuh dapat dilakukan sebagai tindakan pencegahan salah satunya dengan mengonsumsi tumbuh-tumbuhan alami (Gandu Ingrid V., et al 2021).

Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terimakasih kepada para peneliti sebelumnya serta atas partisipasi

dan bimbingan dari dosen Farmasi Universitas Singaperbangsa Karawang.

Pendanaan

Review artikel ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dengan pihak manapun, juga tidak terlibat potensi konflik dalam segi finansial maupun nonfinansial.

Daftar Pustaka

1. Khayati, F. N. F. S. N. Wulan A. D. R. T. Status Gizi Pada Balita Di Desa Sidorejo Kemalang Klaten; *Urecol Journal Part G. Multidisciplinary Research*, 2021. Vol. 1 No.(1).
2. Apriluana, G. Dan S. F. Analisis Faktor-Faktor Risiko Terhadap Kejadian Stunting Pada Balita (0-59 Bulan) Di Negara Berkembang dan Asia Tenggara; *Media Litbangkes*. 2018. Vol. 28 No, 247-256.
3. Dewi Sri Sumardilah, A. R. Risiko Stunting Anak Baduta (7-24 Bulan) ; *Jurnal Kesehatan*. 2019. 12.
4. Mulazimah. Hubungan Pendapatan Keluarga dengan Status Gizi Balita Desa Ngadiluwih Kecamatan Ngadiluwih Kabupaten Kediri. *Jurnal Kebidanan UNP Kediri*. 2017. 18-21.
5. Komalasari,E.S. Faktor- Faktor Penyebab Kejadian Stunting Pada Balita. *Majalah Kesehatan Indonesia*. 2020. 1-6.
6. Afiska Prima Dewi, T. N. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Stunting Pada Balita 24-36 Bulan Di Wilayah Kerja Upt Puskesmas Gadingrejo Kabupaten Pringsewu. *Wellness And Healthy Magazine*. 2019. 1-9.
7. Lidia Fitri, E. Hubungan Pemberian Asi Eksklusif Dan Mp Asi Dini Dengan Kejadian Stunting Pada Balita. *Al-Insyirah Midwifery (Journal Of Midwifery Sciences)*. 2019. 1-6.
8. Dewi Purnama Windasari, I. S. Faktor Hubungan Dengan Kejadian Stunting Di Puskesmas Tamalate Kota Makassar. *Jurnal Action: Aceh Nutrition Journal*., 2020. 1-8.
9. Sampouw, N. L. Hubungan Antara Status Sosial Ekonomi Dengan Status Gizi Balita Di Kelurahan Buha Kecamatan Mapenget Kota Manado. *Klabat Journal Of Nursing*. 2021. 1-7.
10. Dorsinta Siallagan, D.R. Determinan Stunting pada Balita di Puskesmas Wilayah Kabupaten Tangerang Tahun 2020. *Indonesian Journal of Midwifery*. 2021. 1-16.
11. Grace K.L. Langi, V. T. Asupan Zat Gizi Dan Tingkat Pendapatan Keluarga Terhadap Kejadian Stunting Pada Anak Usia 3-5 Tahun . *Gizido*. 2019. 1-7.
12. Astutik, M. Rahfiludin, Z. & Aruben, R. Faktor Risiko Kejadian *Stunting* Pada

- Anak Balita Usia 24-59 Bulan. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2018.
13. Asweros Umbu Zogara, M. G. Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Stunting. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*. 2020. 1-8.
 14. Ayuningtias, Simbolon, D., & Rizal, A. Asupan Zat Gizi Makro Dan Mikro Terhadap Kejadian Stunting Pada Balita . *Jurnal Kesehatan*, 444-449.19 Wiwin Barokhatul Maulidah, 2019.
 15. Elly Trisnawati, D. A. Faktor Yang Mempengaruhi Perkembangan Motorik Pada Anak Stunting Usia 3-5 Tahun (Studi Kasus Di Wilayah Kerja Puskesmas Kedukul Kabupaten Sanggau) . *Jumantik "Jurnal Mahasiswa Dan Penelitian Kesehatan"*. 2017. 1-10.
 16. Chairunisa, E. Asupan Vitamin D, Kalsium Dan Fosfor Pada Anak Stunting Dan Tidak Stunting Usia 12-24 Bulan Di Kota Semarang. *Skripsi S1 Gizi Universitas Diponegoro*. 2017. 1-59.
 17. Wiwin Barokhatul Maulidah, N. R. Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Stunting Pada Balita Di Desa Panduman Kecamatan Jelbuk Kabupaten Jember. *Ilmu Gizi Indonesia* . 2019. 1-12.
 18. Nur Amaliah Ramadhani Nur, B. B. Relationship Of Macro And Micro Nutrition Intake With Stunting In Children 24-59 Months In Puskesmas Kabere Kecamatan Cendana Enrekang Regency . *Jgmi: The Journal Of Indonesian Community Nutrition Vol. 8 No. 2, 2019* , 1-8.