



Jurnal Pharmacia Mandala Waluya Vol.1 No.6
ISSN : 2829-6850
<https://jurnal-pharmaconmw.com/jpmw/index.php/jpmw>
DOI : <https://doi.org/10.54883/jpmw.v1i6.49>



Pemodelan Farmakofor dan Skrining Virtual dari Database Senyawa Bahan Alam Sebagai Inhibitor Sars-CoV-2 RNA-dependent RNA Polimerase

Ayuni Dhita Widyasari¹, La Ode Ahmad Nur Ramadhan², Citra Dewi¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Mandala Waluya

²Jurusan Kimia FMIPA, Universitas Halu Oleo

ABSTRAK

Virus corona merupakan jenis virus yang dapat berjangkit pada manusia yang disebabkan oleh sindrom pernafasan akut (SARS-CoV-2). Dalam usaha penemuan obat baru dapat dilakukan dengan mengeksplorasi bahan alam aktif sebagai antivirus terus dilakukan. Salah satu reseptor yang memiliki peran penting untuk mereplikasi virus adalah reseptor RNA-dependent RNA Polimerase. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui aktivitas hit dari senyawa bahan alam terhadap inhibitor RNA-dependent RNA Polimerase sebagai obat virus corona. Penelitian ini adalah penelitian deskriptif yang dilakukan secara komputasi, metode pemodelan farmakofor berbasis struktur menggunakan *LiganScout*, skrining virtual menggunakan pharmit dan penambatan molekul menggunakan *Autodock Tools* dengan parameter penambatan dilihat berdasarkan nilai *root mean squad deviation* (RMSD) terendah. Kode reseptor RNA Polimerase yaitu (PDBID 7BV2), sedangkan ligan pembanding adalah remdesivir. Hasil penelitian pada validasi model farmakofor yaitu nilai AUC= 0,52 dengan total senyawa hit sebanyak 65, yang terdiri dari satu fitur negative ionizable, satu fitur H bond acceptor, dan satu fitur H bond donor. Penapisan berbasis farmakofor terhadap database coconut menghasilkan 7,211 senyawa hit. Hasil penambatan molekul menunjukkan bahwa senyawa CNP0441757 memiliki nilai binding energi bebas Gibbs (ΔG) yang lebih baik yaitu -3,77 kcal/mol dan konstanta inhibisi (K_i) 1,72 mM, dapat disimpulkan bahwa senyawa CNP0441757 memiliki nilai afinitas pengikatan yang lebih baik bila dibandingkan dengan ligan alami, sedangkan analisis interaksi dilihat berdasarkan ikatan hidrogen, ikatan van der Waals, dan ikatan hidrofobik.

Kata kunci: Antivirus SARS CoV-2, RNA Polimerase, Skrining Virtual, Penambatan Molekul

Pharmacophore Modeling and Virtual Screening From Compound Database Of Natural Material as Sars-CoV-2 RNA-dependent RNA Polymerase Inhibitors

ABSTRACT

Corona virus a type of viruses that can infect humans caused by acute respiratory syndrome. In an effort to find new drugs, it can be made by exploring active natural ingredients as antiviral. One of the important receptors in viral replication is the RNA Polymerase receptor. This study aimed to determine the hit activity of natural materials towards the RNA-dependent RNA Polymerase inhibitors as a Corona virus drug. This study was a descriptive study carried out computationally, with structure-based pharmacophore modeling using Ligan Scout software, virtual screening using pharmit, and molecular docking using Autodock Tools software docking parameter seen based on the lowest Root Mean Squad Deviation (RMSD) value. The receptor code for RNA Polymerase was (PDBID 7BV2), while the comparison ligand was remdesivir. The results of this study obtained that the validation of the pharmacophore model was the AUC value = 0.52 with a total of 65 hits compounds, which consisted of one negative ionizable feature, one H bond acceptor feature, one H bond donor. Pharmacophore-based screening of the coconut database resulted 7.211 hits compound. Molecular docking results showed the compound CNP0441757 had better binding Gibbs free Therefore, it can be concluded that the compound CNP0441757 has a better binding affinity value when compared to natural ligands, while the interaction analysis was based on hydrogen bonds, van der Waals bond, and hydrophobic bonds.

Keywords: Sars-CoV-2 Antivirus, RNA Polymerase, Virtual Screening, Penambatan Molekul

Penulis Korespondensi :

Ayuni Dhita Widyasari

Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Mandala Waluya

E-mail : Ayunidhitawidyasari0109@gmail.com

Info Artikel :

Submitted : 9 September 2022

Revised : 5 Oktober 2022

Accepted : 15 November 2022

Published : 30 Desember 2022

PENDAHULUAN

Virus Corona merupakan jenis virus dapat menular kemanusia. Virus Corona adalah jenis virus yang terdeteksi pada sel epitel saluran pernapasan. Virus Corona Bernama 2019-nCov (Zhu et al., 2020) dan pada tanggal 11 Februari 2020 berubah nama menjadi sindrom pernapasan akut parah Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Di penghujung tahun 2019, dunia dikejutkan dengan epidemi pneumonia jenis baru yang bermula dari Wuhan, Provinsi Hubei yang kemudian menyebar dengan cepat ke banyak negara, yang terdiri dari 190 negara. Epidemi ini diberi nama virus corona atau disebut *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19). Virus ini menyerang sistem pernapasan yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 adalah jenis baru dari virus corona yang berjangkit ke manusia. Virus ini mempunyai ukuran partikel 120-160 nm dan mampu menyerang siapa saja, anak kecil, orang dewasa, lansia, ibu hamil, maupun ibu menyusui (Handayani et al., 2020).

Salah satu protein yang mempunyai potensi menjadi target adalah *RNA-dependent Rna Polimerase* (RdRp) yang termasuk dalam *nucleic acid polimerase*. Fungsi dari RNA Polimerase adalah mengkatalisis sintesis virus RNA yang diperlukan untuk mereplikasi virus. Oleh karena itu, pernargetan *RNA-dependent RNA Polimerase* (RdRp) dinilai berpotensi tinggi untuk menghambat siklus hidup virus corona (Arba et al., 2020).

Dalam upaya penemuan dan pengembangan obat, bahan alam dinilai mempunyai potensi untuk pengembangan obat

antivirus, karena mampu menghasilkan berbagai senyawa dengan keragaman struktural dan keanekaragaman kimia yang unik seperti alkaloid, flavanoid, fenol, kalkon, lignand, poliketida, alkana, alkena, aromatik, peptida, terpen, dan steroid yang memiliki fungsi sebagai metabolit obat (Mathur & Hoskins, 2017).

Salah satu senyawa yang berpotensi sebagai antivirus adalah senyawa turunan catechin yang banyak terdapat dalam tanaman teh. Senyawa turunan catechin memiliki kemampuan sebagai inhibitor pada protein S dan RNA Polimerase pada SARS-CoV-2 yang akan menghambat proses infeksi dan replikasi dari virus corona (Nallusamy et al., 2021). Namun demikian, senyawa turunan catechin hanya mempunyai lima senyawa yang memiliki aktivitas sebagai antivirus selain itu senyawa turunan catechin juga masih berada dalam database zinc yang masih mengandung campuran antara senyawa sintetis dan bahan alam, sehingga dilakukan pencarian senyawa menggunakan database *coconut natural product*. Database *coconut natural product* adalah database yang mempunyai 407,270 senyawa bahan alam yang dapat berpotensi sebagai obat seperti senyawa golongan guanidine.

Untuk melakukan penemuan suatu obat baru digunakan model pendekatan *in silico*. Model pendekatan *in silico* dipercaya dapat mempercepat proses penemuan kandidat obat baru, salah metode *in silico* adalah skrining virtual. Metode skrining virtual dikelompokkan menjadi pendekatan berbasis struktural dan skrining berbasis ligan (Kothandan et al., 2017). Penapisan berbasis struktur adalah penambatan molekuler, molekuler dinamik, skrining virtual

dan pemodelan farmakofor (Arba, 2019). Penelitian ini menggunakan Pemodelan farmakofor menggunakan farmakofor pembanding remdesivir, karena remdesivir adalah senyawa kimia golongan analog nukleotida yang digunakan sebagai terapi antivirus.

Pemodelan farmakofor memiliki fungsi yang sama yang dapat mempertahankan pengaturan spasial yang sama, mengarah pada aktivitas biologis pada target yang sama. Pemodelan farmakofor mampu menciptakan interaksi antara ligan dan reseptor dengan posisi geometris seperti pola, bidang dan vektor. Jenis fitur farmakofor yang paling penting adalah: akseptor ikatan hidrogen (HBA), donor ikatan hidrogen (HBD), daerah hidrofobik (H), gugus terionisasi positif dan negatif (PI/NI), gugus aromatik (AR) dan daerah koordinasi logam, sedangkan model farmakofor yang diperoleh dari validasi akan dilakukan penyaringan virtual berdasarkan model farmakofor (Choudhury & Sastry, 2019).

Berdasarkan hasil orientasi pendahuluan tentang pemodelan dan skrining virtual menggunakan *zinc natural product* sebagai database (Arba et al., 2020). Hasil penelitian menunjukkan hanya terdapat 2 senyawa hit dari database zinc yang memiliki potensi untuk menghambat target penyakit virus corona, sehingga peneliti melakukan pencarian senyawa hit menggunakan database *coconut natural product*, untuk mencari lebih banyak senyawa memiliki potensi untuk menghambat virus corona.

Berdasarkan uraian diatas dan mengingat pentingnya suatu pengembangan obat baru pada virus corona dari bahan alam, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian

mengenai pemodelan farmakofor dan skrining virtual dari database senyawa bahan alam sebagai inhibitor RNA Polimerase pada target penyakit virus corona. Reseptor yang digunakan dalam penelitian ini yaitu RNA-dependent RNA Polimerase dengan kode (PDB ID:7BV2) dengan menggunakan ligan pembanding remdesivir (2 - ethylbutyl (2S) - 2 - [(((2R,3S,4R,5R) - 5 -(4 - aminopyrrolon [2,1-f][1,2,4] triazin - 7 - yl) - 5 - cyano - 3,4 - dihydroxyoxolan - 2 - yl] methoxy - phenoxyphosphoryl] amino] propanoate). Penggunaan remdesivir sebagai ligan pembanding karena remdesivir mempunyai mekanisme kerja menghambat RNA-dependent RNA Polimerase.

METODE

Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini berupa perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras (Hardware) terdiri dari laptop Merek Hp DK1514AU dengan spesifikasi *processor* AMD RADEON RYZEN 3, RAM 8 GB 512 SSD, 14FHD W10+OHS+BAG. Sedangkan perangkat lunak (Software) terdiri dari *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* 2019, *MGL TOOLS* versi 1.5.6, *Auto Dock Tools* versi 4.2, *LiganScout Advance* versi 4,3, *DecoyFinder* 2.0.

Bahan

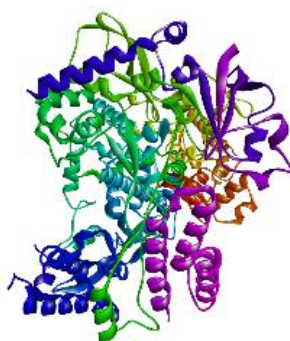
Senyawa yang digunakan adalah ligan pembanding remdesivir sedangkan senyawa uji diperoleh dari database *Coconut Natural Product*. Data struktur 3D kristal reseptor yang digunakan untuk pemodelan dan penambatan molekul diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) dengan situs (<https://www.rcsb.org/pdb>). Reseptor yang digunakan untuk pemodelan farmakofor dan penambatan molekul sebagai

antivirus yaitu reseptor RNA-dependent RNA Polimerase kode PDBid:7BV2.

Prosedur

Preparasi struktur protein

Makromolekul yang digunakan yaitu PDBid:7BV2 dengan format.pdb untuk dilakukan dalam proses selanjutnya. Khusus untuk tahapan penambatan molekul, protein perlu dipisahkan dengan ligan alaminya dan disimpan dalam dua file terpisah.



Gambar 1. Visualisasi reseptor (7BV2) menggunakan program Discovery Studio Visualizer 2017

Preparasi dataset aktif dan decoy

Sebanyak 118 senyawa decoy set yang didapatkan dari software *DecoyFinder* yang telah diseleksi dengan menggunakan kriteria (Irwin, 2008) yaitu Berat molekul $\leq 25\text{Da}$, ikatan yang dapat berotasi ± 1 , donor ikatan hidrogen ± 1 , akseptor ikatan hidrogen ± 2 , $\log P \pm 1$, koefisien Tanimoto antara calon *Decoy* dan senyawa aktif $\leq 0,75$, koefisien Tanimoto antara calon *decoy* dengan *decoy* terpilih $\leq 0,9$.

Pemodelan Farmakofor

a. Validasi model farmakofor

Model farmakofor yang telah dibuat selanjutnya divalidasi dengan menggunakan dataset aktif BindingDB dan decoy set. Validasi yang dilakukan menghasilkan jumlah total senyawa hit dan kurva ROC yang berisi nilai AUC dan EF parameter validasi model farmakofor dinyatakan valid apabila nilai AUC lebih dari 0,50. Jika parameter dinyatakan valid maka validasi sudah terpenuhi, sehingga model

farmakofor yang valid disimpan dengan format farmakofor .pml.

b. Penapisan virtual berbasis farmakofor

Dilakukan penapisan virtual atau skrining virtual dengan model farmakofor yang telah divalidasi. Penapisan virtual dilakukan dengan menggunakan website pharmit (www.pharmit.csb.pitt.edu/) dengan menggunakan database bahan alam Coconut (*Coconut Natural Product*). Pharmit akan mencari senyawa yang terdapat dalam database yang memiliki fitur farmakofor yang sama dengan model farmakofor sehingga diperoleh senyawa hits. Hasil yang diperoleh selanjutnya disimpan dan dilakukan penambatan molekul.

Penambatan Molekul

Optimasi parameter docking

Disiapkan makromolekul dan ligan alami yang telah dipreparasi sebelumnya, kemudian dibuat grid box penambatan pada reseptor dan ligan alami yang akan digunakan sebagai pembanding dengan senyawa uji, setelah itu diatur posisi dan

ukuran kubus (grid box) sehingga diperoleh titik koordinat x , y dan z yang sesuai untuk penambatan. Pengaturan gribox diatur sampai menutupi dinding site sampai nilai RMSD $< 2\text{\AA}$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini dilakukan pencarian data dengan menggunakan berbagai sumber database, database yang diperoleh terdiri dari informasi database BindingDatabase, Database *Coconut*. Tahap yang paling pertama dilakukan dalam penelitian ini yaitu melakukan pencarian *active set compound*, *active set* diperoleh dengan mengakses database yang sudah tersedia pada website BindingDatabase dengan menulis kata kunci RNA Polimerase. RNA Polimerase dipilih dengan nama RNA-dependent RNA Polimerase kemudian disimpan dengan format sdf 3D. Kriteria pemilihan *active set* dilihat berdasarkan nilai IC_{50} . Pemilihan RNA-dependent RNA Polimerase dipilih karena memiliki nilai IC_{50} yang paling banyak jika dibandingkan dengan *active set* yang lainnya yaitu berjumlah 1411.

Setelah didapatkan *active set*, selanjutnya dilakukan pencarian *decoy set*. *Decoy set* dapat diperoleh dengan beberapa program salah satunya dengan menggunakan *DecoyFinder*. *Decoy set* adalah dataset yang terdiri dari senyawa-senyawa yang tidak aktif dan tidak memiliki aktivitas farmakologi atau diartikan sebagai senyawa yang tidak aktif secara farmakologi.

Pemodelan Farmakofor

Dalam usaha untuk memperoleh informasi gugus farmakofor dalam senyawa bahan alam yang mempunyai aktivitas farmakologi inhibitor virus corona, terlebih dahulu dilakukan pemodelan farmakofor. Dalam pemodelan

farmakofor terdiri dari 2 ligan, salah satu ligan yang dipilih dalam penelitian ini yaitu triazin. Pemodelan farmakofor dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *LiganScout* dengan menggunakan *Based-Structued* untuk memodelkan farmakofor.

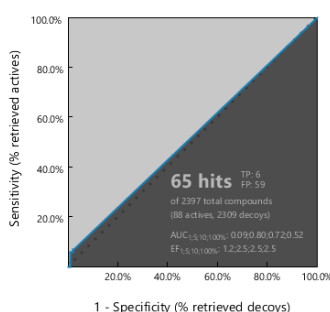
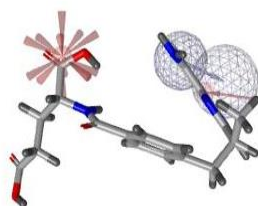
Model farmakofor yang diperoleh di lakukan validasi terlebih untuk memastikan bahwa model tersebut sudah valid, tujuan dilakukan validasi yaitu dapat membedakan antara senyawa aktif dan senyawa tidak aktif. Fitur farmakofor terdiri dari 3 fitur, diantaranya 1 fitur negative ionizable ditandai dengan bintang berwarna merah, 1 fitur H bond akseptor ditandai dengan lingkaran merah dan panah merah, dan 1 fitur H bond donor ditandai dengan panah hijau. Dari fitur farmakofor yang muncul menandakan bahwa 3 model farmakofor memiliki potensi interaksi aktif dari ikatan antara ligan terhadap reseptor.

Berdasarkan fitur model farmakofor dan nilai AUC-ROC model 1 memiliki nilai AUC-ROC sebesar 0,50, model 2 memiliki nilai AUC-ROC sebesar 0,40, model 3 memiliki nilai AUC-ROC sebesar 0,49, model 4 memiliki nilai AUC-ROC sebesar 0,00, model 5 memiliki nilai AUC-ROC sebesar 0,50, model 6 memiliki nilai AUC-ROC 0,00, model 7 memiliki nilai AUC-ROC 0,00 dan model 8 memiliki nilai AUC ROC 0,52, sehingga model 8 dinyatakan valid karena model 8 dapat mendeteksi aktif set sebagai senyawa aktif, dan mendeteksi decoy set sebagai senyawa pengecoh oleh model farmakofor, sehingga bisa digunakan untuk memprediksi memiliki jumlah aktif set yang lebih banyak yaitu 6 senyawa dari 88 senyawa dibandingkan dengan decoy set sebanyak 59 dari 2309 senyawa. Nilai AUC-ROC di lihat berdasarkan kurva dimana dalam penelitian ini diperoleh nilai $AUC_{100\%} = 0,52$.

Dalam kurva ROC yang memenuhi nilai AUC lebih dari 0,50 atau EF lebih dari 1,0 (Braga & Andrade, 2013). Sehingga hasil validasi dalam penelitian ini dinyatakan valid.

Hits diperoleh berdasarkan nilai fit score sebesar 38,73. Dimana jika nilai fit score farmakofor > 50% maka fitur tersebut memiliki

keaktifan yang baik. Sedangkan, fitur yang kurang baik apabila nilai fit scorenya berada pada kisaran 30-50%. Nilai rentang skor fit model farmakofor berkaitan dengan tingkat keaktifan suatu fitur terhadap reseptor (Muchtaridi et al., 2017).



Gambar 2. Validasi model farmakofor dan nilai AUC (*Area Under Curva*)Penyaringan virtual berdasarkan model farmakofor

Hasil dari model farmakofor yang divalidasi dilakukan skrining virtual berbasis database bahan alam menggunakan website pharmit. Dalam skrining virtual model farmakofor menggunakan database *Coconut* untuk mencari senyawa Hits, dalam proses skrining virtual pengaturan diatur dengan menggunakan kriteria kemiripan obat yang tersedia pada website pharmit dengan menggunakan *Lipinski* yaitu $1 \leq \text{MolWeight} \leq 500$, $\text{RotBonds} \leq 10$, $\text{LogP} \leq 5$, $\text{Aromatics} \leq 3$, $\text{HBA} \leq 10$, $\text{HBA} \leq 5$. Dari hasil skrining yang telah dilakukan, menghasilkan 7,211 senyawa hit. Kemudian senyawa yang diperoleh di lakukan penambatan molekul. Tujuan dilakukan penambatan molekul yaitu untuk memprediksi model pengikatan atau interaksi antara ligan-protein beserta energi ikatan (Hevener et al., 2009).

Penambatan Molekul

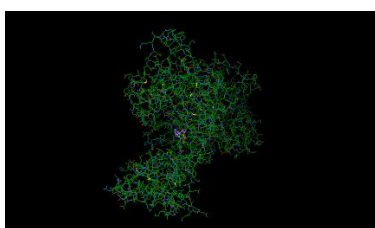
Langkah awal dalam proses penambatan molekul yaitu preparasi reseptor dan preparasi

ligan. Reseptor dalam penelitian diperoleh dengan menggunakan RNA Polimerase dengan kode PDBid 7BV2 pada situs PDB dan disimpan dalam file reseptor.pdb.

Tahap yang dilakukan setelah preparasi adalah reseptor disimpan dalam format file reseptor.pdbqt. Setelah proses preparasi protein telah selesai, selanjutnya dilakukan preparasi ligan. Ligan pembanding diperoleh dari reseptor RNA-dependent RNA Polimerase yang kemudian dilakukan redocking ulang dengan tujuan sebagai pembanding antara senyawa uji ketika dilakukan docking, sedangkan ligan senyawa uji diperoleh dari website coconut yang kemudian disimpan dengan format 3D Liganuji.sdf setelah itu format ligan diubah ke aplikasi *Discovery Studio Visualizer* menjadi bentuk liganuji.pdb. Setelah itu ligan dipreparasi dan disimpan dalam file liganuji.pdbqt.

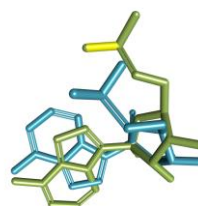
Hasil validasi metode docking terhadap reseptor RNA-dependent RNA Polimerase yaitu

menunjukkan nilai RMSD 1,87Å. Semakin kecil nilai suatu RMSD (*Root Mean Square Deviation*) yang dihasilkan maka akan semakin baik karena semakin mendekati konformasi ligan alami (Agistia et al., 2015). Hasil tersebut menunjukkan bahwa metode *docking* yang digunakan telah valid dan pengaturan parameter



(a)

telah memenuhi kriteria validasi. Docking dapat dikatakan valid apabila desain dapat menambatkan ligan alami atau kompleks ligan ke posisi semula dengan parameter nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) kurang dari 2Å juga bergantung pada besar dan kecilnya ukuran ligan (Hevener et al., 2009).



(b)

(b) **Gambar 3.** Persiapan Reseptor (7BV2) dengan Autodock 4.2 (B) Visualisasi reseptor (7BV2) tumpang tindih ligan alami (Kuning) dengan hasil redocking (Biru Muda)

Selanjutnya, dilakukan simulasi docking terhadap senyawa uji. Senyawa uji di dapatkan dari hasil skrining virtual dari database *coconut natural product* Diambil 15 senyawa terbaik dari hasil skrining virtual, senyawa di ambil berdasarkan nilai RMSD yang terendah. Kemudian senyawa di unduh pada website

coconut natural product dengan format 3D Sdf. Simulasi docking dilakukan dengan menggunakan ukuran grid dan koordinat yang sama pada proses validasi metode *docking* pada reseptor RNA-dependent RNA Polimerase dengan Ligan pembanding remdesivir.

Tabel 1. Hasil kajian awal Database Zinc

No	Nama Senyawa	ΔG (Kcal/mol)	Ki (mM)
1.	Ligan alami	-3,27	3,99
2.	ZINC3288041	-2,58	12,90
3.	ZINC3297906	-3,07	5,67
4.	ZINC1669799	1,87	-
5.	ZINC236684835	-2,35	18,87
6.	ZINC17822925	-2,53	14,05
7.	ZINC13316503	-1,44	88,21
8.	ZINC9630660	-2,25	22,49
9.	ZINC1074556	-3,04	5,91
10.	ZINC35436220	-2,34	19,25
11.	ZINC13421575	-2,42	16,81
12.	ZINC1109752	-1,03	175,55
13.	ZINC312362	-2,61	12,27
14.	ZINC1669803	2,16	-
15.	ZINC692856	-0,78	268,77
16.	ZINC8907523	-2,32	20,09
17.	ZINC238065434	-2,52	14,20
18.	ZINC408728110	-2,41	17,16
19.	ZINC12788805	-2,43	16,64

Hasil kajian awal simulasi docking terhadap database zinc diperoleh ZINC3297906 memiliki nilai energi ikatan yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa uji lainnya yaitu -

3,07 kcal/mol dan nilai konstanta inhibisi 5,67 mM, sehingga hasil ΔG dari semua ligan uji memiliki nilai ΔG yang besar, sehingga potensi afinitas sangat rendah.

Tabel 2. Hasil Penambatan Molekul Database *Coconut Natural Product*

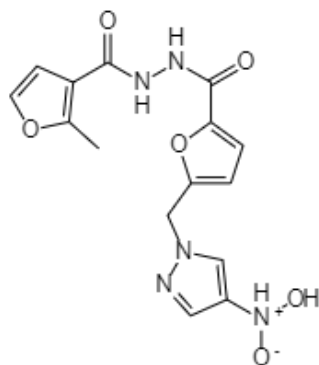
No	Nama Senyawa	ΔG (Kcal/mol)	Ki (mM)
1.	Remdesivir	-3,27	3,99
2.	CNP0475003	-2,10	29,09
3.	CNP0401397	-0,80	260,14
4.	CNP0446010	-3,21	4,14
5.	CNP0443641	-3,23	4,28
6.	CNP0402713	-1,67	60,13
7.	CNP0402560	-0,59	467,74
8.	CNP0103199	-2,47	15,50
9.	CNP0360596	-2,08	30,08
10.	CNP0441526	-0,43	483,69
11.	CNP0441757	-3,77	1,72
12.	CNP0006879	-2,13	27,62
13.	CNP0366322	-2,16	25,96
14.	CNP0392629	-2,21	24,17
15.	CNP0467516	-2,61	12,15
16.	CNP0439500	-2,23	23,29

Hasil simulasi docking yang diperoleh menunjukkan bahwa nilai senyawa CNP0441526 memiliki energi ikatan yang tertinggi dibandingkan dengan remdesivir yaitu -0,43 kcal/mol dengan konstanta inhibisi 483,69 mM. Senyawa uji CNP0441757 (1,2 -bis[(E) - (3,4, 5 - trihydroxyphenyl) methylidene amino] guanidine) memiliki energi ikatan yang terendah dibandingkan dengan ligan alami yaitu -3,77 kcal/mol dengan konstanta inhibisi 1,77 mM.

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, senyawa CNP0441757 (1,2 -bis[(E) - (3,4, 5 - trihydroxyphenyl) methylidene amino] guanidine) memiliki energi ikatan yang terendah yaitu -3,77 kcal/mol dan memiliki nilai konstanta inhibisi 1,77 mM. Dimana energi ikatan menunjukkan kestabilan pengikatan ligan-

reseptor. Semakin kecil (semakin negatif) maka energi ikatan juga semakin stabil (kuat) ikatan yang dihasilkan (kompleks protein-ligan) sehingga waktu kontak ligan dengan reseptor akan lebih lama. Sedangkan konstanta inhibisi diartikan sebagai nilai yang dapat menunjukkan hambatan antara ligan-protein target. Dimana semakin kecil nilai konstanta inhibisi menunjukkan semakin kecil hambatan yang terjadi dalam ikatan ligan-reseptor. Kompleks ligan-reseptor dikatakan memiliki afinitas ikatan yang baik jika memiliki nilai Ki pada skala nanomolar (Fajar *et al*, 2021). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa CNP0441757 (1,2 -bis[(E) - (3,4, 5 - trihydroxyphenyl) methylidene amino] guanidine) merupakan senyawa yang memiliki afinitas

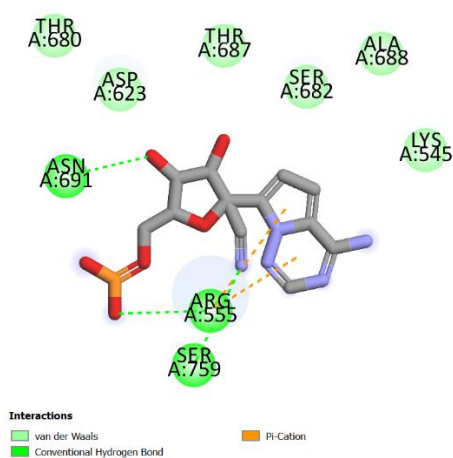
terbaik karena memiliki nilai energi ikatan terendah.



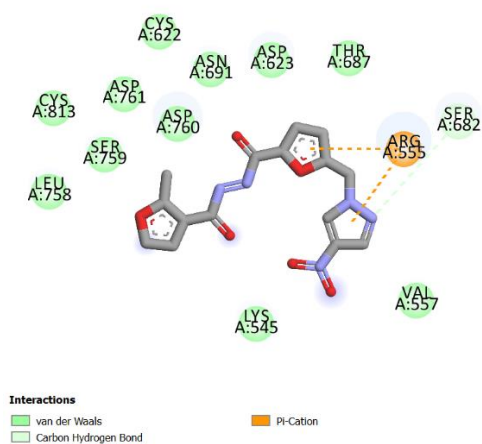
Gambar 4. Struktur senyawa hit terbaik CNP0441757 (1,2 -bis[(E) - (3,4, 5 - trihydroxyphenyl) methylidene amino] guanidine)

Setelah proses simulasi docking selesai dan didapatkan 1 senyawa yang paling baik terhadap reseptor RNA-dependent RNA Polimerase, maka selanjutnya senyawa tersebut dilakukan visualisasi dengan menggunakan DiscoveryStudio 2017 untuk mengetahui

interaksi dan mode pengikatan kompleks ligan-reseptor. Dalam interaksi ligan-reseptor, interaksi yang biasa terjadi adalah interaksi *elektrostatik*, ikatan hidrogen, ikatan *van der waals* dan interaksi hidrofobik (Arwansyah & Hasrianti, 2014).



(A)



(B)

Gambar 5. (A) Interaksi Reseptor RNA-dependent RNA Polimerase dengan ligan pembanding (2 - ETHYL BUTYL (2S) - 2 - [[[(2R,3S,4R,5R) - 5 -(4 - AMINOPYRROLON [2,1-F][1,2,4] TRIAZIN - 7 - YL) - 5 - CYANO - 3,4 - DIHYDROXYOXOLAN - 2 - YL] METHOXY - PHENOXYPHOSPHORYL] AMINO] PROPANOATE) (B) Interaksi Reseptor RNA Polimerase dengan senyawa uji CNP0441757 (1,2 -bis[(E) - (3,4,5 - trihydroxyphenyl) methylidene amino] guanidine).

Berdasarkan hasil analisis interaksi yang sudah dilakukan, menunjukkan bahwa interaksi

reseptor RNA-dependent RNA Polimerase dengan remdesivir memiliki 9 ikatan yang terdiri

dari 3 ikatan hidrogen, 6 ikatan van waals. Kemudian untuk senyawa CNP0441757 (1,2 - bis[(E) - (3,4, 5 - trihydroxyphenyl) methylidene amino] guanidine) memiliki 14 ikatan yang terdiri dari 1 ikatan hidrogen, 11 ikatan *van der waals*, dan 2 interaksi hidrofobik. Selanjutnya senyawa CNP0441526 (E) – 7 – Methyl - 1,3-dipropyl – 8 - (3,4,5 - trimethoxystyryl) xanthine) memiliki 10 ikatan yang terdiri dari 1 ikatan hidrogen, 7 ikatan *van der waals*, 2 interaksi. Dari hasil penambatan molekul yang telah dilakukan terhadap 15 senyawa uji ditemukan 1 senyawa hit yang paling baik diantara 15 senyawa uji yaitu CNP0441757 (1,2 - bis[(E) - (3,4, 5 - trihydroxyphenyl) methylidene amino] guanidine), yang memiliki afinitas yang lebih kuat bila dibandingkan dengan ligan pembanding remdesivir. Energi ikatan menggambarkan afinitas atau kemampuan suatu senyawa untuk dapat berikatan dengan target protein. Nilai energi ikatan yang semakin rendah menunjukkan afinitas yang semakin kuat. Maka berdasarkan nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi senyawa uji CNP0441757 (1,2 -bis[(E) - (3,4, 5 - trihydroxyphenyl) methylidene amino] guanidine) memiliki potensi sebagai inhibitor SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA Polimerase (RdRp).

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa Hasil identifikasi senyawa bahan alam yang fit dengan farmakofor inhibitor RNA-dependent RNA Polimerase (RdRp) yaitu 65 senyawa hit dari 2397 senyawa terdiri dari 88 senyawa aktif dan 2309 decoy set dengan nilai $AUC_{100\%} = 0,52$ serta hasil senyawa hit dari skrining virtual yaitu terdapat 7,211 senyawa. Hasil prediksi aktivitas hit melalui

penambatan molekul senyawa bahan alam pada database *Coconut Natural Product* diperoleh 15 senyawa uji yang dilakukan dan 1 senyawa uji yang paling baik yaitu CNP0441757 (1,2 – bis [(E) - 3,4,5 -trihydroxyphenyl) methylidene amino] guanidine) dengan nilai binding energi (ΔG) -3,77 kcal/mol dan konstanta inhibisi (K_i) 1,72 mM yang memiliki aktivitas lebih kuat bila dibandingkan dengan ligan pembanding remdesivir (2 - ethylbutyl (2S) - 2 - [[[(2R,3S,4R,5R) - 5 -(4 - aminopyrrolon [2,1-f][1,2,4] triazin - 7 - yl)- 5 - cyano - 3,4 - dihydroxyoxolan - 2 - yl] methoxy - phenoxyphosphoryl] amino] propanoate) terhadap reseptor RNA-dependent RNA Polimerase (RdRp).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Mandala Waluya Kendari atas dukungan dalam penelitian ini dan ucapan terimakasih saya kepada pembimbing saya yang telah meluangkan waktu, pikiran dan tenaga untuk memberikan masukan dan koreksi mengenai penelitian saya.

DAFTAR PUSTAKA

- Agistia, D. D., Purnomo, H., Tegar, M., & Nugroho, A. E. (2015). Interaction Between Active Compounds From *Aegle marmelos* Correa As Anti Inflammation Agent With Cox-1 And Cox-2 Receptor. *Majalah Obat Tradisional*, 18(2), 80–87. <https://doi.org/10.22146/TRADMEDJ.7983>
- Arba, M. (2019). *Buku ajar kimia komputasi*. Budi Utama.
- Arba, M., Arfan, A., Trisnawati, A., & Kurniawati, D. (2020). Pemodelan Farmakofor untuk Identifikasi Inhibitor Heat Shock Proteins-90 (HSP-90): Pharmacophore Modeling to Identify Heat Shock Proteins-9 (HSP-90) Inhibitors. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of*

- Pharmacy) (*e-Journal*), 6.
<https://doi.org/10.22487/j24428744.2020.v6.i2.15036>
- Arwansyah, & Hasrianti. (2014). Simulasi Molecular Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) Pada Kanker Prostat. *Jurnal Dinamika*, 5(2), 60–75.
- Braga, R. C., & Andrade, C. H. (2013). Assessing the performance of 3D pharmacophore models in virtual screening: how good are they? *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 13(9), 1127–1138.
<https://doi.org/10.2174/1568026611313090010>
- Choudhury, C., & Sastry, G. N. (2019). *Pharmacophore Modelling and Screening: Concepts, Recent Developments and Applications in Rational Drug Design* (pp. 25–53). https://doi.org/10.1007/978-3-030-05282-9_2
- Handayani, D., Hadi, D. R., Isbaniah, F., Burhan, E., & Agustin, H. (2020). Penyakit Virus Corona 2019. *JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA*, 40(2), 119–129.
- Hevener, K. E., Zhao, W., Ball, D. M., Babaoglu, K., Qi, J., White, S. W., & Lee, R. E. (2009). Validation of molecular docking programs for virtual screening against dihydropteroate synthase. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 49(2), 444–460.
<https://doi.org/10.1021/ci800293n>
- Kothandan, S., Sasikala, R. P., & Meena, K. S. (2017). Structure based Pharmacophore modeling, Virtual screening and Molecular Docking of Potential Phytochemicals against HSP70. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7(2), 137–141.
<https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70218>
- Mathur, S., & Hoskins, C. (2017). Drug development: Lessons from nature. *Biomedical Reports*, 6(6), 612–614. <https://doi.org/10.3892/br.2017.909>
- Muchtaridi, M., Syahidah, H. N., Subarnas, A., Yusuf, M., Bryant, S. D., & Langer, T. (2017). Molecular Docking and 3D-Pharmacophore Modeling to Study the Interactions of Chalcone Derivatives with Estrogen Receptor Alpha. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 10(4).
<https://doi.org/10.3390/ph10040081>
- Nallusamy, S., Mannu, J., Ravikumar, C., Angamuthu, K., Nathan, B., Nachimuthu, K., Ramasamy, G., Muthurajan, R., Subbarayalu, M., & Neelakandan, K. (2021). Exploring Phytochemicals of Traditional Medicinal Plants Exhibiting Inhibitory Activity Against Main Protease, Spike Glycoprotein, RNA-dependent RNA Polymerase and Non-Structural Proteins of SARS-CoV-2 Through Virtual Screening . In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.667704>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

Jurnal Pharmacia Mandala Waluya (JPMW) is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

