

# Studi *Molecular Docking* Senyawa Turunan Auron Sebagai Inhibitor *Glycoprotein Spike Sars-Cov-2*

Veliyana Londong Allo<sup>1</sup>, Siti Rahmah<sup>1</sup>, Rahmat Gunawan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Mulawarman, Jalan Barong Tongkok No.4 Kampus Gunung Kelua, Samarinda, Indonesia

\*alamat email korespondensi: [veliyana@fmipa.unmul.ac.id](mailto:veliyana@fmipa.unmul.ac.id)

## **Abstract**

*The spike glycoprotein plays a role in binding and inserting viruses into host cells in the human body. Auron-derived natural compounds are believed to be potential inhibitors of spike glycoprotein. In this study, redocking of the native NAG ligand was carried out, as well as molecular docking of the 6VSB spike glycoprotein viral protein. The bond energy value for redocking the native NAG ligand is -6.2 kcal/mol, and the bond energy value for molecular docking of auron derivative compounds is -7.8 to -7.3 kcal/mol. Based on the bond energy value, the compound with potential as an inhibitor of spike glycoproteins is the 3',4, 4',6-tetrahydroxy auron compound. This is supported by the bond energy value and number of hydrogen bonds for this compound of -7.8 kcal/mol, forming four hydrogen bonds.*

*Keywords: Spike glycoprotein, Auron derivative compound, Molecular*

## **Abstrak**

*Glikoprotein spike berperan mengikat dan memasukkan virus ke dalam sel inang pada tubuh manusia. Senyawa bahan alam turunan auron dipercaya dapat menjadi inhibitor potensial terhadap glikoprotein spike. Pada studi ini dilakukan redocking ligan native NAG serta molecular docking pada protein virus glikoprotein spike 6VSB. Hasil energi ikatan untuk redocking ligan native NAG sebesar -6.2 kcal/mol dan nilai energi ikatan untuk molecular docking pada senyawa turunan auron sebesar -7.8 hingga -7,3 kcal/mol. Berdasarkan dari nilai energi ikatan, senyawa yang memiliki potensi sebagai inhibitor glikoprotein spike adalah senyawa 3',4, 4',6-tetrahidroksi auron. Hal ini didukung dengan nilai energi ikatan dan jumlah ikatan hidrogen untuk senyawa tersebut sebesar -7.8 kcal/mol dan membentuk 4 ikatan hidrogen.*

**Kata Kunci:** *Glikoprotein spike, Senyawa turunan Auron, Molecular Docking*

## I. PENDAHULUAN

Pandemi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV-2) yang terjadi pada tahun 2019 menjadi salah satu krisis kesehatan global terbesar dalam sejarah. Virus SARS-CoV-2 ini telah menginfeksi lebih dari 500 juta orang dan menyebabkan kematian lebih dari 6 juta orang [1]. Struktur dan genom yang dimiliki SARS-CoV-2 sangat mirip dengan virus SARS-CoV. Kemiripan ini telah dibuktikan pada penelitian oleh Zhou *et al.*[2] yang menemukan bahwa urutan asam nukleotida dan genom dari virus SARS-CoV-2 memiliki kesamaan dengan virus SARS-CoV. Glikoprotein *spike* merupakan salah satu dari empat protein struktural utama SARS-CoV-2. Glikoprotein *spike* berperan penting pada masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel manusia. Glikoprotein *spike* terdiri dari dua subunit fungsional yang bertanggung jawab untuk mengikat reseptor sel inang dan fusi membran sel dan selular. Penghambatan protein ini dapat mencegah infeksi virus SARS-CoV-2.

Penelitian terdahulu yang telah dilakukan oleh Madeswaran *et al.*,[3] menemukan bahwa dari beberapa senyawa flavonoid yang diteliti terdapat senyawa turunan flavonoid yang diduga berpotensi sebagai inhibitor glikoprotein SARS-CoV-2.

Salah satu turunan flavonoid yang belum diteliti adalah senyawa auron yang ditemukan di berbagai jenis tanaman. Theodora *et al.*, [4] telah melakukan identifikasi pada Daun Gedi dan menemukan bahwa terdapat senyawa turunan auron yang terbukti memiliki berbagai aktivitas biologis seperti aktivitas antibakteri, antivirus dan antiinflamasi..

*Virtual screening* adalah metode yang digunakan untuk memprediksi dan menemukan senyawa yang berpotensi sebagai obat atau inhibitor. Metode ini dilakukan dengan mensimulasikan interaksi antara senyawa dan target obat. Salah satu simulasi yang digunakan adalah *Molecular docking* yang digunakan untuk memprediksi ikatan antar obat/ligan dan reseptor/protein dengan memasang suatu molekul kecil (ligan) pada sisi aktif dari reseptor [5].

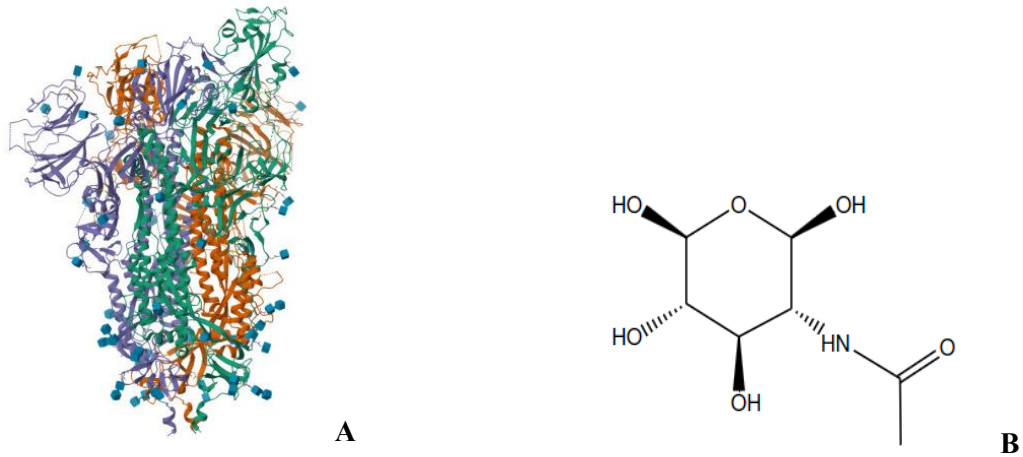
Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengkaji tentang studi *molecular docking* dengan menggunakan metode *in silico* pada senyawa turunan auron sebagai inhibitor glikoprotein *spike* SARS-CoV-2. Dari hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai kandidat inhibitor pada SARS-CoV-2.

## II. METODE PENELITIAN

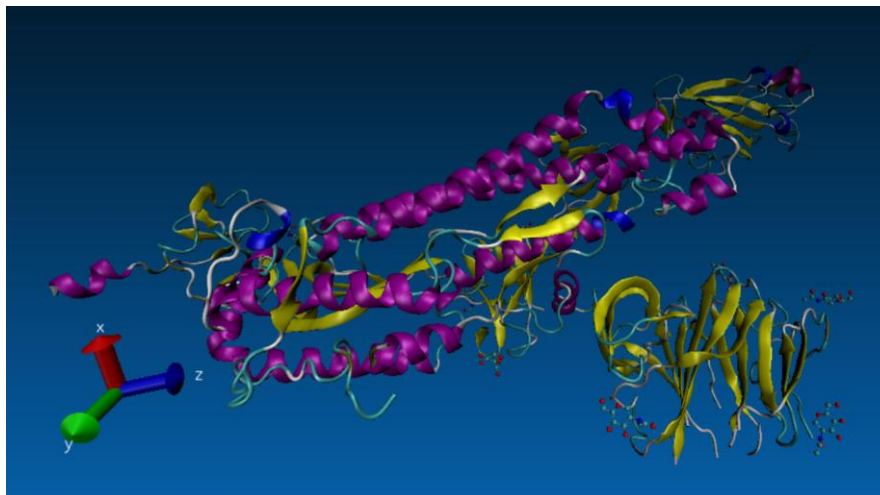
### 2.1 Preparasi Protein

Pada penelitian ini digunakan struktur SARS-COV-2 glikoprotein *spike* ligan NAG (2-acetamido-2-deoxy- $\beta$ -D-Glucopyranose) yang dapat diunduh di situs PDB

<https://www.rcsb.org/> dengan kode ID: 6VSB [6] Protein ini dipisahkan dari ligan dan molekul air dengan menggunakan VMD[7] lalu disimpan dengan format .pdb



**Gambar 1.** (a) Struktur 2019-nCoV spike dan (b) struktur ligan NAG [5]

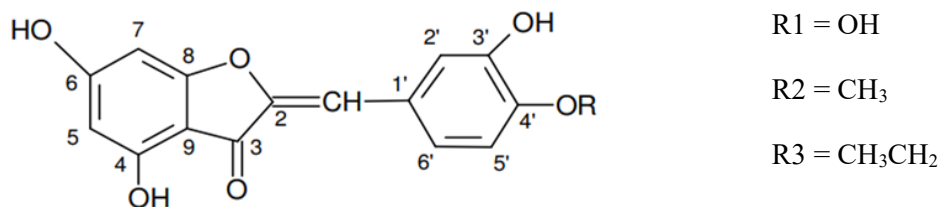


**Gambar 2.** Struktur protein 6VSB pada rantai A

## 2.2 Preparasi Ligan

Dalam penelitian ini digunakan senyawa turunan auron dengan perbedaan pada rantai samping (R). Ligan-ligan ini

dibuat visualisasinya dan dioptimasi menggunakan Avogadro 2.4.1[8] dan disimpan dengan format .xyz.



**Gambar 3.** Struktur umum dari Auron [4]

### 2.3 Optimasi Geometri dan Minimalisasi Energi dari Ligan

Senyawa ligan yang sudah dibuat selanjutnya disimpan dengan format file.inp kemudian dioptimasi geometri dengan menggunakan ORCA [9] dengan metode DFT basis-set def2-SVP. Lalu format file hasil dalam bentuk file.out diubah menjadi file.pdb dengan menggunakan Open Babel[10].

### 2.4 Simulasi *Molecular Docking*

*Re-docking* ini dilakukan untuk memvalidasi parameter yang digunakan untuk penambatan ligan NAG dengan glikoprotein *spike* SARS-CoV 2. *Re-docking* menggunakan Autodock Tools dan Autodock Vina [11] dengan melihat nilai dari RMSD dengan nilai standar < 2.00 Å. Nilai ini menyatakan bahwa parameter yang ditentukan seperti ukuran *Grid box* pada penelitian ini menggunakan dimensi 60x60x60 Å dan *center* (218.907 Å, 201.632 Å dan 279.156 Å). Parameter tersebut digunakan untuk proses *Molecular Docking* dengan senyawa ligan uji yang sudah ditentukan sebelumnya.

### 2.5 Analisis Hasil Simulasi

Data yang akan didapatkan selama dilakukannya *re-docking* ialah nilai RMSD, energi ikatannya, jumlah ikatan hidrogen serta jenis residu asam amino yang terbentuk. Dimana semakin rendah nilai RMSD dan energi ikatan maka posisi yang dihasilkan akan semakin mirip dengan posisi awal dengan nilai standar. Kemudian data yang didapatkan selama *docking* ialah jumlah ikatan hidrogen yang dihasilkan dan nilai energi ikatan. Semakin kecil energi ikatan dan semakin banyak jumlah ikatan hidrogen yang akan dihasilkan, maka ligan tersebut diduga dapat dijadikan kandidat pada glikoprotein *spike* SARS-CoV-2. Hasil data kemudian di visualisasi menggunakan Biovia Discovery Studio 2021 [12].

## III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Perhitungan senyawa auron untuk memperoleh struktur senyawa yang stabil menggunakan ORCA [9] ini menghasilkan data hasil optimasi berupa energi bebas Gibbs dari masing-masing senyawa yang dimuat pada **Tabel 1**.

Nilai total energi yang didapatkan menunjukkan struktur yang sudah dioptimasi telah mencapai energi minimumnya dan stabil

sehingga senyawa siap di-*docking* dengan protein target.

**Tabel 1** Data Hasil Optimasi Geometri Ligan Uji

Ligan	Energi Bebas Gibbs
	kcal/mol
3',4',4,6-tetrahidroksi auron	-644.735,33
3',4,6-trihidroksi 4'-etoksi auron	-693.964,91
3',4,6-trihidroksi 4'-metoksi auron	-669.351,84

### 3.1 Redocking Protein dengan Ligan Native NAG

Ligan *native* NAG dan glikoprotein yang sebelumnya dipisahkan pada saat preparasi protein ditambahkan kembali dengan proses redocking. Proses *redocking* dilakukan dengan tujuan untuk memvalidasi metode *molecular docking* [13]. Parameter validasi *docking* yang digunakan yaitu berdasarkan pada nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD)  $< 2 \text{ \AA}$  dan nilai energi ikatan terendah [12–14]. Nilai RMSD menjelaskan jarak penyimpangan dari posisi ikatan *native* ligan dengan protein setelah di-*docking* kan terhadap posisi ikatan *native* ligan yang sesungguhnya [13]. Dimana semakin rendah nilai RMSD maka posisi yang dihasilkan akan semakin mirip dengan posisi awal dengan nilai standar. Kemudian, parameter lain yang

digunakan adalah jumlah ikatan hidrogen dan residu asam amino yang terikat.

*Redocking* dilakukan untuk mencari sisi aktif dari protein dengan menggunakan *grid box* sehingga dapat mempermudah proses *docking* protein dengan ligan uji. *Grid box* ini merupakan tempat dimana ligan dapat berinteraksi dengan residu asam amino pada protein target [17].

Dari hasil *redocking* yang telah dilakukan bahwa energi ikatan yang dihasilkan paling rendah yaitu -6.2 dengan nilai RMSD yang dihasilkan adalah  $< 2 \text{ \AA}$ . Nilai RMSD yang didapatkan harus bernilai  $< 2 \text{ \AA}$  dikarenakan metode *docking* hanya dapat dikatakan valid jika nilai RMSD  $< 2 \text{ \AA}$ . Berdasarkan hal tersebut maka metode *docking* dapat digunakan untuk *docking* senyawa uji.

### 3.2 Molecular Docking

Dari konformasi terbaik yang telah disajikan pada hasil interaksi protein-senyawa uji, terdapat konformasi terbaik yang memberikan posisi terbaik dimana konformasi tersebut mendekati posisi kompleks ligan native NAG-protein yang dihasilkan dari masing-masing kompleks dan dirangkum pada **Tabel 2**.

Senyawa uji yang memiliki posisi terbaik dapat dilihat dari nilai energi ikatan

dan ikatan hidrogen yang terbentuk. Dimana nilai energi ikatan merupakan nilai yang menunjukkan afinitas (kekuatan) ligan antara ligan uji dengan protein target, semakin kecil energi ikatan maka dapat meningkatkan potensi pengikatan pada protein target dan semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk maka semakin besar afinitas (kekuatan) ligan [16,17].

**Tabel 2** Data Hasil *Docking* Ligan-Protein

Senyawa	Energi Ikatan (kcal/mol)	Jumlah Ikatan Hidrogen	Residu Asam Amino
NAG (Native)	-6.2	4	SER730 MET731 LYS733 PRO1057
3',4,6-trihidroksi 4'-etoksi auron	-7.3	3	SER730 MET731 LEU 828
3',4,4,6-tetrahidroksi auron	-7.8	4	SER730 GLN774 THR778 ASP 867
3',4,6-trihidroksi 4'-metoksi auron	-7.3	4	SER730

MET731

THR778

LEU828

SARS-COV-2 glikoprotein *spike* memiliki tiga rantai yang sama A, B, dan C (gambar 1a). Dari ketiganya, rantai A merupakan yang paling kritis sebagai akses reseptor. Setiap rantai memiliki 2 subunit utama yaitu reseptor subunit ikatan S1 dan subunit *membrane fusion* S2. S1 terdiri dari urutan *signal* (SS), N-terminal domain (NTD), domain ikatan reseptor (RBD), subdomain 1(SD1), dan subdomain 2(SD2). Sedangkan pada S2 terdiri dari *fusion peptide* (FP), *heptad repeat 1* (HR1), *heptad repeat 2* (HR2), *transmembrane domain* (TM), dan *cytoplasmic tail* (CT) [6]. Berdasarkan Ching, *et. al.*, [20] salah satu domain terpenting namun kurang dibahas yaitu *fusion peptide* (FP) yang merupakan kontak awal antara protein dan membran inang. Beberapa asam amino yang berkontribusi pada FP adalah LYS733, ASP775, LYS776, GLU780, ASP808, LYS811, SER816, dan GLY819. FP memiliki panjang yang bervariasi namun umumnya menunjukkan hidrofobik *intermediate* dan terdiri dari glisin (GLY) dan alanin (ALA) [20].

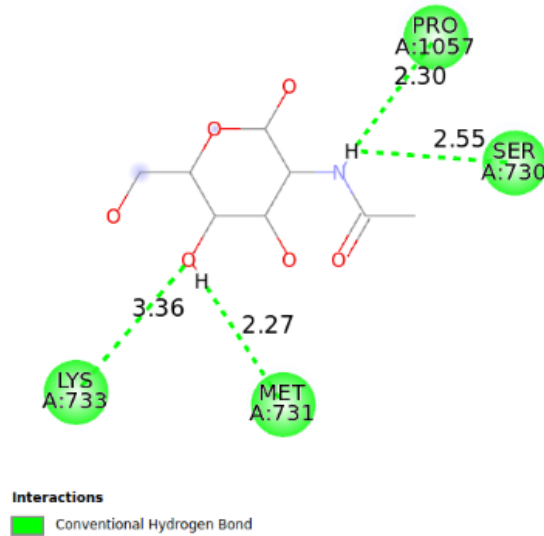
Pada senyawa NAG yang merupakan ligan *native* dari protein 6VSB diperoleh

energi bebas Gibbs sebesar -6,2 kcal/mol dengan empat interaksi ikatan hidrogen pada residu SER730, MET731, LYS733, dan PRO1057. Salah satu ikatan hidrogen yang terbentuk pada residu LYS733 yang merupakan salah satu asam amino yang terletak pada domain FP. Hal ini menunjukkan bahwa ligan NAG mampu menghambat proses kontak antara protein dan membran inang.

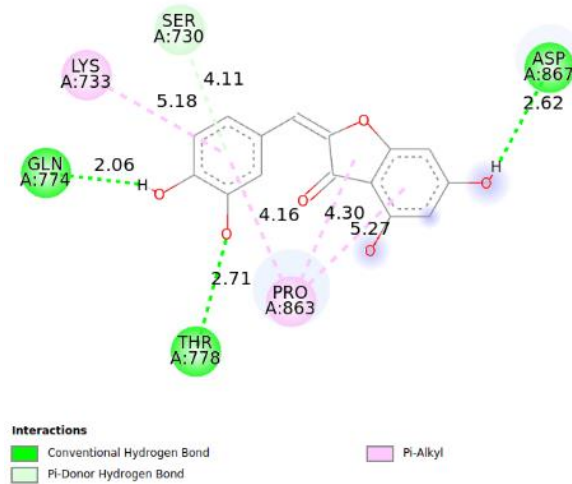
Senyawa 3',4,4,6-tetrahidroksi auron menghasilkan nilai energi ikatan yang paling rendah sebesar -7,8 kcal/mol serta 4 ikatan hidrogen dibandingkan dengan ligan NAG dan dua turunan senyawa auron lainnya. Interaksi yang diperoleh dapat dilihat pada gambar 4b bahwa ikatan hidrogen yang terbentuk antara ligan dengan residu, yaitu pada GLN774, THR778, dan ASP867. Selain itu terdapat intraksi  $\pi$ -ikatan hidrogen donor dengan residu SER730. Interaksi  $\pi$ -ikatan hidrogen donor merupakan ikatan hidrogen yang terbentuk antara atom donor ikatan hidrogen dan cincin  $\pi$  pada senyawa aromatik yang berfungsi sebagai penerima ikatan hidrogen. Interaksi lainnya yaitu interaksi  $\pi$ -alkil dengan residu LYS 733 dan PRO863

dimana interaksi ini merupakan interaksi hidrofobik yang dapat meningkatkan kontribusi elektrostatik terhadap afinitas pengikatan.

A

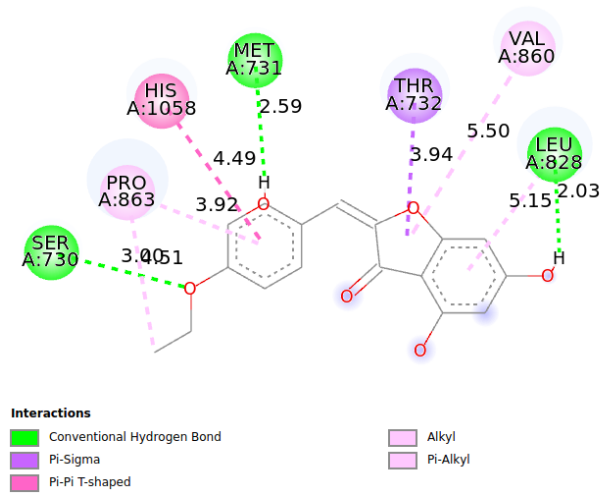


B

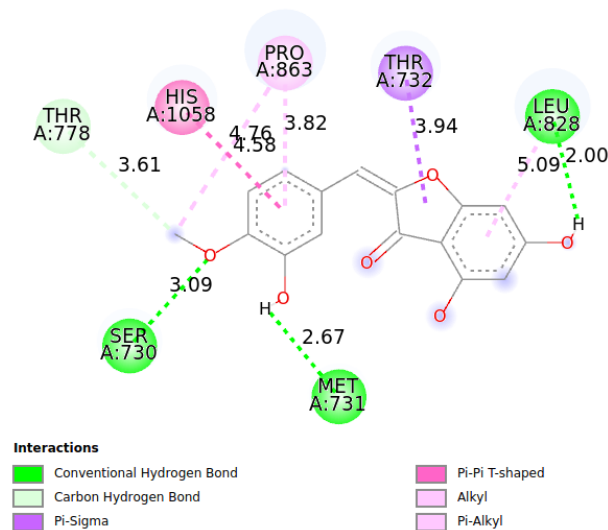




C



D



**Gambar 4.** Visualisasi hasil molekular docking dengan protein 6VSB chain A (a) Ligan NAG, (b) ligan 3',4,4,6-tetrahidroksi auron, (c) ligan 3',4,6-trihidroksi 4'-etoksi auron dan (d) Kompleks 3',4,6-trihidroksi 4'-metoksi auron

Pada kedua senyawa ligan 3',4,6-trihidroksi 4'-etoksi auron dan 3',4,6-trihidroksi 4'-metoksi auron memiliki energi ikatan sebesar -7,3 kcal/mol dengan empat interaksi ikatan hidrogen. Kedua senyawa ligan ini juga mengalami interaksi hidrofobik dengan beberapa asam amino (Gambar 4c dan 4d).

#### IV. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa ligan 3',4,4,6-tetrahidroksi auron merupakan ligan yang diduga dapat dijadikan sebagai inhibitor glikoprotein *spike* SARS-CoV-2 karena memiliki energi ikatan yang lebih rendah sebesar -7,8 kcal/mol.

## V. UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti Berterima kasih kepada Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Mulawarman untuk bantuan pendanaan Riset melalui PNBPFMIPA Program 2022 (Nomor Kontrak: 1681/UN17.7/LT/2022).

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] C. Wu et al., "Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods," *Acta Pharm Sin B*, vol. 10, no. 5, pp. 766–788, May 2020, doi: 10.1016/j.apsb.2020.02.008.
- [2] P. Zhou et al., "Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin," *Nature*, vol. 588, no. 7836, pp. E6–E6, Dec. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2951-z.
- [3] A. Madeswaran, S. Brahmasundari, and P.G. Midhuna, "In silico molecular docking studies of certain commercially available flavonoids as effective antiviral agents against spike glycoprotein of SARS-CoV-2," *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 25, no. 21, pp. 6741–6744, 2021, doi: 10.26355/eurrev\_202111\_27119.
- [4] C. T. Theodora, I. W. G. Gunawan, and I. M. D. Swantara, "Isolasi Dan Identifikasi Golongan Flavonoid Pada Ekstrak Etil Asetat Daun Gedi (*Abelmoschus manihot* L.)," *Jurnal Kimia*, vol. 13, no. 2, p. 131, Jul. 2019, doi: 10.24843/JCHEM.2019.v13.i02.p02.
- [5] A. A. Pratama, Y. Rifai, and A. Marzuki, "Docking Molekuler Senyawa 5,5'-Dibromometilsesamin," *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, vol. 21, no. 3, pp. 67–69, Dec. 2017, doi: 10.20956/mff.v21i3.6857.
- [6] D. Wrapp et al., "Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation," *Science (1979)*, vol. 367, no. 6483, pp. 1260–1263, Mar. 2020, doi: 10.1126/science.abb2507.
- [7] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten, "VMD - Visual Molecular Dynamics," *J. Molec. Graphics*, vol. 14, pp. 33–38, 1996.
- [8] M. D. Hanwell, D. E. Curtis, D. C. Lonie, T. Vandermeersch, E. Zurek, and G. R. Hutchison, "Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform," *J Cheminform*, vol. 4, no. 1, p. 17, 2012, doi: 10.1186/1758-2946-4-17.
- [9] F. Neese, F. Wennmohs, U. Becker, and C. Riplinger, "The ORCA quantum chemistry program package," *J Chem Phys*, vol. 152, no. 22, p. 224108, Jun.

- 2020, doi: 10.1063/5.0004608.
- [10] N. M. O'Boyle, M. Banck, C. A. James, C. Morley, T. Vandermeersch, and G. R. Hutchison, "Open Babel: An open chemical toolbox," *J Cheminform*, vol. 3, no. 1, p. 33, Dec. 2011, doi: 10.1186/1758-2946-3-33.
- [11] G. M. Morris et al., "AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility," *J Comput Chem*, vol. 30, no. 16, pp. 2785–2791, Dec. 2009, doi: <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>.
- [12] D. S. Biovia, "Discovery Studio Visualizer." Dassault Systèmes, San Diego, 2015. Accessed: Oct. 24, 2023. [Online]. Available: <https://discover.3ds.com/discovery-studio-visualizer-download>
- [13] M. B. O. Rastini, N. K. M. Giantari, K. D. Adnyani, and N. P. L. Laksmiani, "Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuersetin Terhadap Kanker Payudara Secara In Silico," *Jurnal Kimia*, p. 180, Jul. 2019, doi: 10.24843/JCHEM.2019.v13.i02.p09.
- [14] V. L. Allo, G. E. Farhanah, and R. Gunawan, "In silico analysis of flavonol compound against Mpro COVID-19," *AIP Conf Proc*, vol. 2668, no. 1, p. 30005, Oct. 2022, doi: 10.1063/5.0111695.
- [15] S. Arora, G. Lohiya, K. Moharir, S. Shah, and S. Yende, "Identification of Potential Flavonoid Inhibitors of the SARS-CoV-2 Main Protease 6YNQ: A Molecular Docking Study," *Digital Chinese Medicine*, vol. 3, no. 4, pp. 239–248, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.dcm.2020.12.003.
- [16] W. Wati, G. P. Widodo, and R. Herowati, "Prediction of Pharmacokinetics Parameter and Molecular Docking Study of Antidiabetic Compounds from *Syzygium polyanthum* and *Syzygium cumini*," *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, vol. 23, no. 6, pp. 189–195, Jun. 2020, doi: 10.14710/jksa.23.6.189-195.
- [17] N. M. P. Susanti, N. P. L. Laksmiani, P. P. Dewi, and P. Y. C. Dewi, "Molecular Docking Terpinen-4-ol pada Protein IKK sebagai Antiinflamasi pada Aterosklerosis secara In Silico," *Jurnal Farmasi Udayana*, vol. 8, no. 1, pp. 44–49, Jul. 2019, doi: 10.24843/JFU.2019.v08.i01.p07.
- [18] S. Ferwadi, R. Gunawan, and W. Astuti, "Studi Docking Molekular Senyawa Asam Sinamat Dan Derivatnya Sebagai Inhibitor Protein Ij4x Pada Sel Kanker Serviks ," *Jurnal Kimia Mulawarman*, vol. 14, no. 2, pp. 84–90, 2017,s.

- [Online]. Available: 10.30872/jkm.v16i2.1006  
<http://jurnal.kimia.fmipa.unmul.ac.id/index.php/JKM/article/view/401>
- [19] V. L. Allo and D. R. Pratiwi, "Studi Potensi Senyawa Derivatif Flavonoid Dari Tanaman Genus Macaranga Terhadap Protein e6 Hpv Dengan Metode Docking Molecular," *Jurnal Kimia Mulawarman*, vol. 16 no. 2, May 2019, [Online]. doi: 10.30872/jkm.v16i2.1006
- [20] W.-Y. Ching, P. Adhikari, B. Jawad, and R. Podgornik, "Ultra-large-scale ab initio quantum chemical computation of bio-molecular systems: The case of spike protein of SARS-CoV-2 virus," *Comput Struct Biotechnol J*, vol. 19, pp. 1288–1301, 2021, doi: 10.1016/j.csbj.2021.02.004.