

Analisis *Molecular Docking* Senyawa *Garcinia mangostana L* Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2

Suci Ramda Rena, Nurhidayah, Rustan*

Program Studi Fisika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Jambi, 36361, Indonesia

Info Artikel

Histori Artikel:

Diajukan: 03 September 2021
Direvisi: 02 November 2021
Diterima: 05 Januari 2022

Kata kunci:

COVID-19
Garcinia mangostana L
Mpro
Molecular Docking

Keywords:

COVID-19
Garcinia mangostana L
Mpro
Molecular Docking

Penulis Korespondensi:

Rustan
Email: rustan.rustan@unja.ac.id

ABSTRAK

Keanekaragaman hayati di Indonesia menawarkan banyak pilihan herbal yang memungkinkan digunakan untuk memerangi COVID-19. COVID-19 yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) memiliki suatu protein penting yang berperan dalam tahap akhir replikasi virus, yaitu *Main protease* (Mpro). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi dari masing-masing kandungan dari senyawa *Garcinia mangostana L*, diantaranya *Alpha-mangostin*, *Beta-mangostin* dan *Gamma-mangostin* sebagai kandidat anti SARS-CoV-2 melalui metode *molecular docking*. Metode *molecular docking* ini dilakukan dengan menghambat Mpro menggunakan beberapa inhibitor dari senyawa *Garcinia mangostana L*. Metode *molecular docking* ini memiliki 2 unsur utama, yaitu ligan yang berperan sebagai obat dan protein sebagai reseptor. *Molecular docking* menghasilkan nilai energi afinitas (ΔG) terendah. Parameter pertama yang dilihat dari hasil *docking* adalah energi afinitas (ΔG). Hasil *docking* yang baik dapat dilihat dari beberapa parameter, diantaranya energi afinitas (ΔG) terendah, konstanta inhibisi (k_i), interaksi residu-ligan dan kompleks ligan-reseptor. Setelah dilakukan *docking* terhadap masing-masing ligan, didapat bahwa *Beta-mangostin* menghasilkan energi afinitas (ΔG) terendah senilai -7,8 kcal/mol dengan $k_i = 1,91 \mu\text{M}$. Berdasarkan hasil, diperoleh bahwa ligan *Beta-mangostin* paling berpotensi sebagai kandidat anti SARS-CoV-2 dibandingkan *Alpha* dan *Gamma-mangostin*.

Indonesia's rich biodiversity offers many herbal options for fight COVID-19. COVID-19 caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) has an important protein that plays a role in the final stage of viral replication, namely Main protease (Mpro). This study aims to evaluate the potency of each content of Garcinia mangostana L compounds, including Alpha-mangostin, Beta-mangostin and Gamma-mangostin as anti-SARS-CoV-2 candidates through molecular docking methods. This molecular docking method is carried out by inhibiting Mpro using several inhibitors from the compound Garcinia mangostana L. This molecular docking method has 2 main elements, namely ligands that act as drugs and proteins as receptors. Molecular docking produces the lowest affinity energy value (ΔG). The first parameter seen from the docking results is affinity energy (ΔG). Good docking results can be seen from several parameters, including the lowest affinity energy (ΔG), inhibition constant (k_i), residue-ligand interaction and ligand-receptor complex. After docking each ligand, it was found that Beta-mangostin produced the lowest affinity energy (ΔG) of -7.8 kcal/mol with $k_i = 1.91 \mu\text{M}$. Based on the results, it was found that Beta-mangostin ligand had the most potential as an anti-SARS-CoV-2 candidate compared to Alpha and Gamma-mangostin.

Copyright © 2021 Author(s). All rights reserved

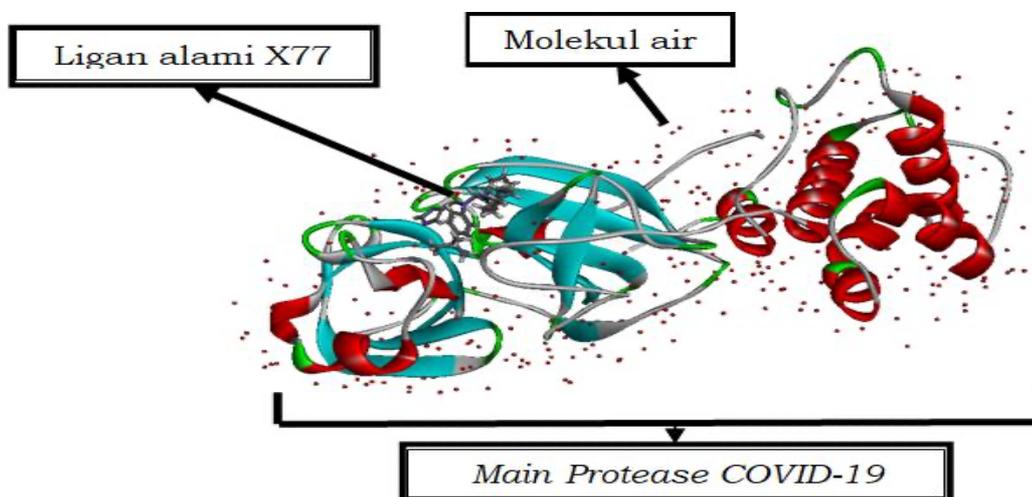
I. PENDAHULUAN

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang menyerang saluran pernafasan dan pencernaan. COVID-19 memiliki suatu protein penting dalam penyebarluasannya dan dapat dijadikan sebagai target desain obat baru (Cubuk dan Ozbil, 2020), yaitu *Main protease* (Mpro). Mpro ini berperan dalam tahap akhir replikasi virus, sehingga dengan menghambat protein ini dapat menghentikan perbanyakan virus dalam sel. Sejauh ini telah banyak ilmuwan yang melakukan riset untuk menanggapi kasus ini, salah satunya adalah dengan menggunakan obat anti-malaria, yaitu klorokuin yang dapat mengganggu pematangan Mpro (Devaux *et al.*, 2020). Namun berdasarkan penelitian (Utami *et al.*, 2020), klorokuin tidak dapat dijadikan pilihan terbaik sebagai kandidat anti SARS-CoV-2 karena menghasilkan energi afinitas (ΔG) yang buruk, yaitu senilai $-6,40$ kcal/mol. Oleh karena itu diperlukan inhibitor lain yang menghasilkan energi afinitas yang lebih baik. Selain menggunakan antivirus sintesis, dapat juga dipertimbangkan antivirus dari bahan alam. Penggunaan obat herbal tradisional telah diterapkan pada beberapa pasien COVID-19 di beberapa negara, seperti China (Ren, Zhang dan Wang, 2020).

Studi terbaru *molecular docking* telah melaporkan bahwa terdapat beberapa senyawa tanaman herbal yang berpotensi menghambat COVID-19, diantaranya senyawa piceatanol dari buah anggur, mangostin dari buah manggis, andrograpsida dari sambiloto, biorobin dari beringin dan neohesperidin dari buah jeruk (Wu *et al.*, 2020). Penelitian ini dilakukan dengan metode *molecular docking*, yaitu metode komputasi sebagai langkah awal dalam desain obat baru. Penelitian ini menggunakan senyawa-senyawa dari *Garcinia mangostana L* atau kulit manggis yang mengandung *xanthon*. *Xanthon* memiliki banyak khasiat seperti *anti-aging*, anti-oksidan, bahkan dapat membantu menanggulangi infeksi virus (Mardiana dan PS, 2012). Adapun senyawa *xanthon* yang teridentifikasi pada *Garcinia mangostana L* adalah *Alpha-mangostin*, *Beta-mangostin* dan *Gamma-mangostin*. Senyawa *Alpha*, *Beta* dan *Gamma-mangostin* ini digunakan sebagai inhibitor untuk menghambat Mpro dalam penelitian ini. *Molecular docking* menghasilkan keluaran berupa energi afinitas (ΔG) yang menggambarkan kekuatan ikatan yang dihasilkan oleh interaksi antara ligan dengan reseptor.

II. METODE

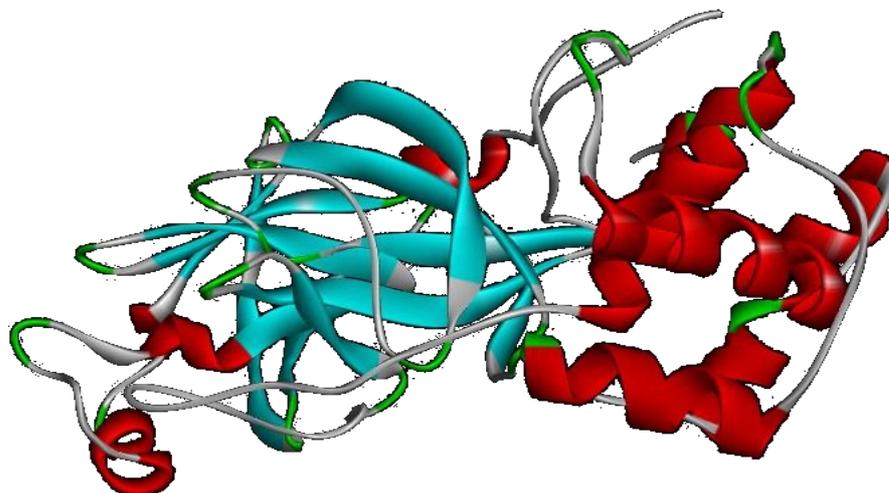
Penelitian dilakukan secara komputasi dengan menggunakan data *protein data bank* (pdb) dari makromolekul Mpro yang di unduh melalui situs rscb.org, serta data *alpha-mangostin*, *beta-mangostin* dan *gamma-mangostin* yang berperan sebagai ligan uji di unduh pada situs *Pubchem*. Penelitian menggunakan metode *molecular docking*, yaitu suatu metode komputasi sebagai langkah awal desain obat baru dengan bantuan perangkat lunak tertentu. Perangkat keras yang digunakan antara lain, Lenovo *ideapad 320* dengan prosesor intel *core i5-7200U CPU @2.500 GHz*, RAM 4GB. Perangkat lunak yang digunakan meliputi *Autodock Vina* untuk *molecular docking*, *Autodock tools* dan *Discovery Studio* untuk preparasi protein dan ligan, dan *Pymol* untuk visualisasi hasil.



Gambar 1. Struktur kompleks Mpro

2.1 Preparasi protein dan ligan

Struktur kompleks Mpro yang telah di unduh kemudian dipisahkan dengan molekul air dan ligan alaminya menggunakan perangkat lunak *discovery studio*. Pemisahan ini dilakukan karena keberadaan molekul air dan ligan alami dapat mengganggu jalannya proses *docking*. Keberadaan molekul air akan memperlambat proses *docking* karena variabel yang perlu diselesaikan menjadi lebih banyak, sedangkan keberadaan ligan alami pada protein dapat menghambat ligan lain untuk berikatan.



Gambar 2. Struktur Mpro setelah dipisah dengan molekul air dan ligan alami (<https://www.rcsb.org/structure/6W63>)

Setelah pemisahan antara protein terhadap molekul air dan ligan alaminya, dilanjutkan dengan preparasi protein dan ligan. Preparasi meliputi penambahan atom hidrogen polar dan penambahan muatan *gasteiger* pada protein dan ligan untuk menyesuaikan dengan lingkungan *docking*. Selain itu, pada tahap ini juga dilakukan pengaturan *grid box*. Pengaturan *grid box* dilakukan menggunakan perangkat lunak *Autodocktool* yang berfungsi sebagai tempat dimana ligan dan protein berikatan.

2.2 Validasi

Pada tahap ini, dilakukan *docking* antara Mpro dengan ligan alaminya, yaitu ligan X77. Tujuan dilakukannya validasi ini adalah untuk mengetahui penyimpangan yang terjadi, parameter yang dilihat adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*) $< 2 \text{ \AA}$ (Ferwadi, dkk. 2017). Semakin kecil nilai RMSD yang dihasilkan maka pose ligan hasil *docking* akan semakin mendekati pose ligan kristalografi nya. Proses ini dilakukan menggunakan perangkat lunak *Autodock Vina* sedangkan untuk menghitung nilai RMSD digunakan Pymol.

2.3 Redocking

Pada tahap ini, dilakukan *redocking* antara Mpro dengan masing-masing ligan uji yaitu *Alpha-mangostin*, *Beta-mangostin* dan *Gamma-mangostin*. Protein dan masing-masing ligan uji yang telah dipreparasi sebelumnya di *docking* satu persatu dengan Mpro menggunakan perangkat lunak *Autodock Vina*. Keluaran dari metode ini merupakan sekumpulan konformasi ligan yang telah diperingkat kan berdasarkan energi afinitas (ΔG) terendah.

2.4 Visualisasi hasil

Visualisasi hasil menggunakan perangkat lunak Pymol dengan membuka file struktur Mpro sebagai protein yang kemudian ditambahkan dengan masing-masing ligan untuk melihat konformasinya. Sedangkan untuk melihat interaksi antara ligan dengan residu asam amino dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio*.

2.5 Analisis hasil

Analisis data dilihat dari beberapa parameter yang ditinjau, antara lain energi afinitas (ΔG) yang dapat dilihat dari hasil *docking* masing-masing ligan uji terhadap Mpro menggunakan *Autodock*

Vina, konstanta inhibisi (*ki*), kompleks protein-ligan yang divisualisasi kan dengan Pymol, dan interaksi residu-ligan yang divisualisasi kan dengan *Discovery Studio*.

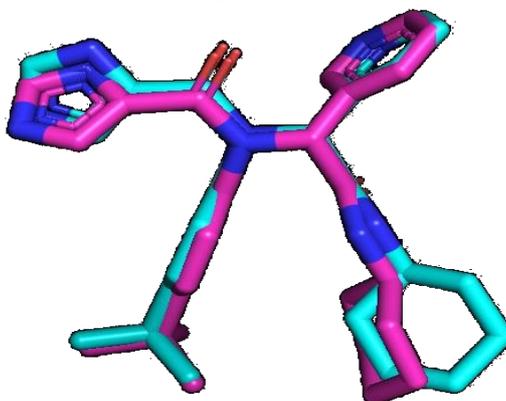
III. HASIL DAN DISKUSI

Protein target yang digunakan dalam penelitian ini adalah data pdb (*protein data bank*) *main protease* (Mpro) COVID-19 yang dapat diunduh pada situs rscb.org dengan pdb ID : 6W63. Kompleks protein tersebut terdiri dari satu rantai dengan satu ligan alami, yaitu ligan X77. Untuk melakukan validasi metode *docking*, perlu dipisahkan antara protein dengan molekul air dan ligan alaminya supaya tidak mengganggu proses *docking*. Struktur protein yang telah dipisah dari molekul air dan ligan alaminya dapat dilihat pada Gambar 2. Setelah dipisah maka dapat dilanjutkan ke proses validasi dengan cara men-*docking*-kan Mpro terhadap ligan alaminya, yaitu ligan X77.

Tabel 1. Hasil validasi

No.	Konformasi ligan X77	RMSD (Å)
1	Mode 1	1.082
2	Mode 2	6.280
3	Mode 3	1.457
4	Mode 4	5.905
5	Mode 5	6.014
6	Mode 6	6.512
7	Mode 7	7.873
8	Mode 8	6.808
9	Mode 9	6.207

Berdasarkan proses validasi, menghasilkan RMSD 1,082 Å pada *grid center* $x = -19.34$, *center y* = 18.376 *center z* = -27.228 dengan dimensi 40x40x40 Å sehingga dapat dikatakan bahwa prosedur *docking* tersebut valid karena menghasilkan RMSD < 2 Å. Semakin besar nilai RMSD maka semakin besar pula penyimpangan yang terjadi (Ferwadi, dkk. 2017). Kecilnya nilai RMSD menunjukkan bahwa pose ligan hasil *docking* akan semakin mendekati pose ligan alami. Metode *docking* yang valid kemudian digunakan untuk men-*docking*-kan Mpro dengan masing-masing ligan uji, antara lain *Alpha-mangostin*, *Beta-mangostin* dan *Gamma-mangostin*.



Gambar 3. Tumpang tindih ligan alami sebelum dan sesudah proses validasi

3.1 Energi afinitas (ΔG) dan Konstanta inhibisi (k_i)

Parameter pertama yang dilihat dari hasil *docking* adalah energi afinitas (ΔG). Energi afinitas menunjukkan seberapa kuat ikatan yang terjadi antara protein dan ligan. Afinitas yang baik berupa nilai ΔG yang semakin negatif (rendah). Afinitas yang rendah menunjukkan bahwa senyawa tersebut memerlukan sedikit energi ketika pengikatan, sehingga dapat dikatakan bahwa afinitas yang rendah menandakan bahwa senyawa tersebut memiliki potensi yang lebih besar untuk berinteraksi dan membentuk ikatan yang kuat dengan protein target. Sedangkan konstanta inhibisi (k_i) menunjukkan konsentrasi yang diperlukan ligan dalam menghambat protein target. Konstanta inhibisi yang baik berupa nilai k_i yang semakin kecil. Kestabilan interaksi ligan-reseptor berbanding lurus dengan potensi pengikatan senyawa, sehingga dapat dikatakan bahwa ΔG dapat memprediksi kemampuan inhibisi dari suatu senyawa terhadap protein. Pada penelitian ini nilai k_i dihitung secara manual berdasarkan Persamaan 1 dengan R merupakan konstanta gas (1,987 cal/mol K) dan T merupakan suhu ruang (298,15 K). Berdasarkan hasil *docking* yang diperoleh pada Tabel 2, ligan *Beta-mangostin* menghasilkan ligan dengan afinitas terbaik karena menghasilkan nilai ΔG dan k_i yang terendah dibanding ligan uji *Alpha-mangostin* dan *Beta-mangostin* dengan nilai $\Delta G = -7,8$ kcal/mol dan $k_i = 1,91$ μ M.

$$k_i = e^{\frac{\Delta G}{RT}} \quad (1)$$

Tabel 2. Hasil *docking*

No.	Nama Ligan	Energi afinitas (ΔG) kcal/mol	Konstanta inhibisi (k_i) μ M
1.	<i>Alpha-mangostin</i>	-7,5	3,18
2.	<i>Beta-mangostin</i>	-7,8	1,91
3.	<i>Gamma-mangostin</i>	-7,5	3,18

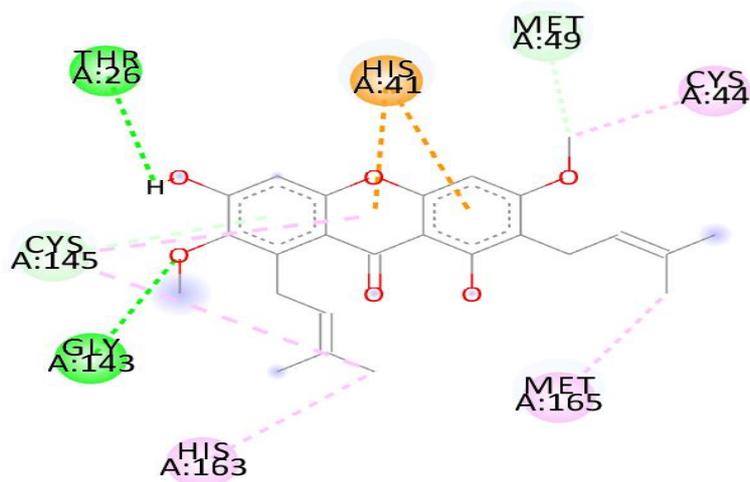
3.2 Interaksi residu-ligan

Selain nilai energi afinitas (ΔG) dan nilai konstanta inhibisi (k_i), interaksi antara residu dengan ligan dan ikatan hidrogen yang terjadi juga diperhatikan. Ikatan hidrogen berperan penting dalam struktur protein karena stabilitas struktur suatu protein dipengaruhi oleh ikatan hidrogen (Suryani et al., 2018). Sedikit atau banyaknya jumlah residu yang berinteraksi dengan ligan akan menentukan letak ligan tertambat pada protein, semakin banyak residu yang berinteraksi dengan ligan maka akan semakin kuat ikatan antara ligan terhadap protein target.

Tabel 3. Interaksi residu-ligan

No	Nama Ligan	jumlah interaksi residu	jumlah ikatan hidrogen
1.	<i>Alpha-mangostin</i>	6	2
2.	<i>Beta-mangostin</i>	8	2
3.	<i>Gamma-mangostin</i>	5	1

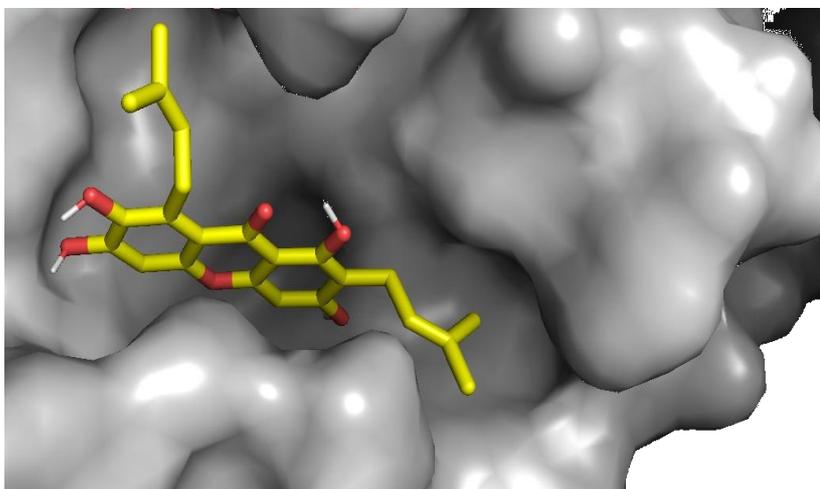
Berdasarkan hasil pada Tabel 3, ligan *Beta-mangostin* menghasilkan 8 interaksi residu dengan 2 ikatan hidrogen, yang mana nantinya jumlah interaksi residu-ligan akan menggambarkan tempat ligan berikatan dengan protein. Semakin banyak jumlah ikatan hidrogen yang terjadi maka semakin stabil ikatan ligan-reseptor tersebut karena stabilitas struktur suatu protein dipengaruhi oleh ikatan hidrogen (Suryani *et al.*, 2018). Ligan *Beta-mangostin* menghasilkan nilai ΔG dan k_i yang rendah serta menghasilkan jumlah interaksi residu-ligan terbanyak, sehingga dapat dikatakan bahwa ΔG dapat memprediksi nilai k_i dan jumlah interaksi yang terjadi, semakin rendah ΔG semakin kecil pula nilai k_i , dan semakin banyak jumlah interaksi yang terjadi. Untuk melihat residu-residu yang berinteraksi dengan masing-masing ligan dapat digunakan aplikasi Discovery Studio seperti yang terlihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Interaksi residu-ligan *Beta-mangostin*

3.3 *Binding site*

Binding site (sisi aktif) merupakan suatu area pada protein yang akan menjadi tempat dimana ligan dan protein berikatan. Sisi aktif ini tersusun dari sejumlah residu asam amino yang mana nantinya residu-residu ini akan bertindak sebagai donor pada ligan supaya terjadi interaksi, sehingga semakin banyak residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan maka akan posisi ligan berikatan dengan protein akan semakin dalam ke celah sisi aktif. Berdasarkan Tabel 3 ligan *Beta-mangostin* menghasilkan interaksi residu-ligan terbaik yaitu sebanyak 8 interaksi, sehingga dapat dikatakan posisi ligan *Beta-mangostin* terhadap protein lebih terbenam ke celah sisi aktif dibanding ligan *Alpha-mangostin* dan *Gamma-mangostin*. Untuk visualisasinya, digunakan perangkat lunak Pymol seperti yang terlihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Sisi aktif *Beta-mangostin*

IV. KESIMPULAN

Beta-mangostin memiliki energi afinitas terendah, yaitu senilai -7,8 kcal/mol dibanding dengan ligan uji *Alpha-mangostin* dan *Beta-mangostin*, yaitu -7,5 kcal/mol, sehingga *beta-mangostin* merupakan ligan uji yang paling berpotensi sebagai kandidat anti SARS-CoV-2 dibanding ligan *Alpha-mangostin* dan *Gamma-mangostin*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu kelancaran penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Cubuk, H. dan Ozbil, M. 2020, 'Comparison of Clinically Approved Molecules on SARS-CoV-2 Drug Target Proteins: A Molecular Docking Study. ' pp. 1-14.
- Devaux, C. A., Rolain, J. M., Calson, P., dan Raoult, D. 2020, 'New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19,' *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55, no. 5, pp. 1-6.
- Ferwadi, S., Gunawan, R. dan Astuti, W. 2017, 'Studi Docking Molekular Senyawa Asam Sinamat Dan Derivatnya Sebagai Inhibitor Protein 1J4X Pada Sel Kanker Serviks, ' *Jurnal Kimia Mulawarman*, vol. 14, no. 2, pp. 85-90.
- Mardiana, L. dan PS, T. P. 2012, *Ramuan & Khasiat Kulit Manggis*. Penebar Swadaya Grup.
- Ren, J., Zhang, A.-H. dan Wang, X.-J. 2020, 'Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment, ' *Pharmacological Research*, vol. 155, pp. 104743.
- Suryani, Y. dkk. 2018, 'Insilico docking studies of daidzeion compounds as selective estrogen receptor modulator (SERMS) breast cancer, ' vol. 03009, pp. 1-5.
- Utami, W. dkk. 2020, 'Molecular Docking Studies of SARS-Cov-2 Mainprotease Potential Inhibitors. ' , pp. 1-25.
- Wu, C. dkk. 2020, 'Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods, ' *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 10, no. 5, pp. 766-788.