**ANALISIS *MOLECULAR DOCKING* SENYAWA *Garcinia mangostana L.* SEBAGAI KANDIDAT ANTI SARS-CoV-2**

SUCI RAMDA RENA\*, NURHIDAYAH DAN RUSTAN

Program Studi Fisika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Jambi

Jl. Raya Jambi – Ma. Bulian, KM.15, Mendalo Indah 36361, Jambi

\**email :* renasuciramdarena@gmail.com

**Abstrak.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi dari senyawa-senyawa alami *Garcinia mangostana L.* atau kulit manggis sebagai kandidat anti-SARS-CoV-2 dengan menghambat *main protease* (MPro)COVID-19. Dalam penelitian ini digunakan metode *molecular docking* dengan program Autodock Vina dan di-visualisasi-kan dengan program Discovery Studio. Kemampuan inhibitor dinilai berdasarkan energi bebas ikatan (ΔG), Konstanta inhibisi (Ki), kompleks ligan-reseptor dan ikatan hidrogen. Validasi dilakukan dengan *re-docking* ligan alami X77 terhadap protein target (6W63) dengan hasil RMSD 1.082 Å. Simulasi *docking* dari 3 ligan uji diperoleh 1 senyawa dengan afinitas terbaik yang menghasilkan ΔG = -7.8 kcal/mol dan Ki = 1,91 µM. Berdasarkan hasil penelitian, diantara ligan uji senyawa *beta-mangostin* paling berpotensi sebagai kandidat anti-SARS-CoV-2 dengan afinitas terbaik.

**Kata kunci :** COVID-19, Mpro, *docking,* kulit manggis,Autodock Vina

**Abstract.** This study aims to determine the potential of natural compounds Garcinia mangostana L. or mangosteen rind as anti-SARS-CoV-2 candidates by inhibiting the main protease (MPro) of COVID-19. In this study, the molecular docking method was used with the Autodock Vina program and visualized with the Discovery Studio program. Inhibitor ability was assessed based on binding energy (ΔG), inhibition constant (Ki), ligand-receptor complex and hydrogen bond. Validation was carried out by re-docking the native ligand X77 against the target protein (6W63) with RMSD results of 1,082 Å . The docking simulation of the 3 test ligands obtained 1 compound with the best affinity ΔG = -7.8 kcal/mol and Ki = 1.91 µM. Based on the results of the study, among the test ligands beta-mangostin compound had the most potential as an anti-SARS-CoV-2 candidate with the best affinity.

**Keywords:** COVID-19, Mpro, docking, mangosteen rind, Autodock Vina

1. **PENDAHULUAN**

Coronavirus merupakan wabah pneumonia yang pertama kali dilaporkan terjadi di Wuhan, provinsi Hubei, Tiongkok pada Desember 2019 lalu yang kemudian dengan cepat menyebar keseluruh China (D. Wang et al., 2020) hingga pada Maret 2020 *World Health Organization* (WHO) mengumumkan bahwa COVID-19 sebagai pandemi. *Corona viruse disease* 2019 (COVID-19) disebabkan oleh virus *Severse accute respiratory syndrome 2* (SARS-CoV-2) memiliki protein penting dalam penyebarluasannya. Salah satu protein penting tersebut adalah *main protease* (MPro) dan dapat dijadikan sebagai target untuk desain obat baru (Cubuk & Ozbil, 2020).

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 dan pembentukan virion sebelum memasuki sel inang (Devaux et al., 2020). Selain klorokuin, dapat juga digunakan beberapa inhibitor lain diantaranya lopinavir, ritonavir, darunavir (Lin et al., 2020), hidroksiklorokuin (Mahévas et al., 2020), dan remdesivir (M. Wang et al., 2020). Selain menggunakan antivirus sintesis, antivirus dengan bahan alami juga patut dipertimbangkan potensinya sebagai inhibitor COVID-19. Penggunaan obat herbal tradisional telah diterapkan terhadap beberapa pasien COVID-19 di-beberapa negara, seperti China (Ren et al., 2020). Studi terbaru *molecular docking* telah melaporkan bahwa terdapat beberapa senyawa dari tanaman herbal yang dapat berpotensi dalam menghambat COVID-19, diantaranya senyawa mangostin dari manggis, senyawa piseatanol dari anggur, senyawa andrograpsida dari sambiloto, senyawa biorobin dari beringin dan senyawa neohesperidin dari jeruk (Wu et al., 2020). Penelitian ini dilakukan dengan metode *molecular docking* senyawa *Garcinia mangostana L* terhadap *main protease* COVID-19.

1. **METODE**

**Alat dan bahan**

 Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari perangkat keras, yaitu set Laptop drngan processor intel core i5-7200U CPU @2.50GHz dengan RAM 4 GB dan perangkat lunak Discovery Studio, AutodockTool 1.5.6, Autodock Vina, dan Pymol. Sedangkan data yang digunakan adalah struktur kristal *main protease* COVID-19 yang di-unduh dari situs *protein data bank* dengan PDB ID : 6W63 dan senyawa-senyawa *Garcina mangostana L* diantaranya adalah *alpha-mangostin, beta-mangostin* dan *gamma-mangostin*.

**Persiapan protein dan ligan alami**

 Protein COVID-19 di-unduh dari situs *protein data bank* dengan ID 6W63 dalam format *file* pdb. Makromolekul yang diunduh sudah terikat dengan ligan alami X77 dan molekul air dapat dilihat pada gambar 1. Kemudian dipisahkan makromolekul dengan ligan alami-nya serta dihilangkan molekul air-nya menggunakan program Discovery Studio dan disimpan dalam format *file* pdb.



Molekul air

Makromolekul

Ligan alami

Gambar 1. Kompleks protein COVID-19 Mpro

 Setelah disimpan *file* pdb protein dan ligan alami, maka selanjutnya protein dan ligan di-preparasi dengan menambahkan muatan gasteiger dan atom hidrogen serta pengaturan *grid box* dengan ukuran 40x40x40 *spacing* 0.375 Å menggunakan program AutodockTool 1.5.6.

**Validasi metode *docking***

 Sebelum dilakukan simulasi *docking* terhadap ligan uji, perlu dilakukan validasi untuk menghitung nilai RMSD (*Root Mean Square* Deviation). RMSD menunjukkan nilai penyimpangan yang terjadi pada konformasi ligan alami sebelum dan setelah validasi dilakukan. Metode *docking* dikatakan valid apabila nilai RMSD <2Å (Ferwadi et al., 2017).

***Docking* ligan uji terhadap protein**

Senyawa-senyawa *Garcinia mangostana L* diantaranya *alpha-mangostin, beta-mangostin* dan *gamma-mangostin* digunakan sebagai ligan uji dalam penelitian ini. Senyawa-senyawa tersebut di-unduh dari situs Pubchem. Masing-masing ligan uji di-*docking-*kan pada protein dengan Autodock Vina.

1. **HASIL DAN DISKUSI**

**Validasi Metode *Docking***

Sebelum dilakukan simulasi *docking* ligan uji terhadap protein target, perlu dilakukan validasi untuk mendapat metode yang valid. Parameter yang digunakan adalah RMSD (*Root Mean Square Deviation*), metode yang digunakan dikatakan valid apabila menghasilkan nilai RMSD <2 Å. Semakin besar nilai RMSD maka semakin besar penyimpangan yang terjadi sehingga menyebabkan semakin besar pula kesalahan pada prediksi ikatan ligan-reseptor. Validasi dilakukan dengan *re-docking* ligan alami X77 pada protein target. Hasil validasi menghasilkan RMSD 1,082 Å. Sehingga dapat dikatakan bahwa protein target 6W63 memenuhi syarat nilai RMSD <2 Å sehingga dapat digunakan sebagai reseptor ligan uji.

**Energi bebas ikatan dan konstanta inhibisi**

Parameter pertama yang dilihat dari hasil *docking* adalah energi bebas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (ki). Kestabilan dari suatu interaksi ligan-reseptor, ditunjukkan dengan nilai ΔG yang rendah. Sedangkan konstanta inhibisi (ki) menggambarkan afinitas atau kekuatan pengikatan ligan-reseptor. Afinitas yang rendah menandakan bahwa senyawa tersebut memerlukan sedikit energi dalam melakukan pengikatan, sehingga dapat dikatakan bahwa afinitas yang rendah memiliki potensi yang lebih besar untuk berinteraksi dan membentuk ikatan yang kuat dengan protein target (reseptor). Berdasarkan hasil *docking* yang diperoleh, ligan uji *beta-mangostin* menghasilkan nilai ΔG dan konstanta inhibisi (ki) yang terendah dibanding ligan uji lainnya dengan ΔG = -7,8 kcal/mol dan Ki = 1,91 µM dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Energi bebas ikatan dan konstanta inhibisi

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| No | Nama Ligan | Energi bebas ikatan | Konstanta inhibisi |
| kcal/mol | (ki) |
|  | Ligan Pembanding |
| 1 | X77 | -8,5 | 0,587 µM |
|
|   | Ligan Uji |
| 2 | *Alpha-mangostin* | -7,5 | 3,18 µM |
|
| 3 | *Beta-mangostin* | -7,8 | 1,91 µM |
|
| 4 | *Gamma-mangostin* | -7,5 | 3,18 µM |
|

**Interaksi residu-ligan**

 Selain nilai energi bebas ikatan (ΔG) dan nilai konstanta inhibisi (ki), interaksi antara residu dengan ligan dan ikatan hidrogen yang terjadi juga diperhatikan. Ikatan hidrogen berperan penting dalam struktur protein karena stabilitas struktur suatu protein dipengatuhi oleh ikatan hidrogen. Ligan yang menghasilkan energi bebas ikatan (ΔG) terendah setelah ligan X77 adalah ligan *beta-mangostin* yang menghasilkan energi bebas ikatan (ΔG) terendah dibanding ligan uji lainnya, yaitu sebesar -7.8 kcal/mol. *Beta-mangostin* menghasilkan interaksi residu-ligan sebanyak 8 interaksi dengan 2 ikatan hidrogen.

1. **KESIMPULAN**

Terdapat senyawa yang menghasilkan nilai afinitas yang paling mendekati ligan pembanding X77 dengan selisih -0,7 kcal/mol, yaitu *beta-mangostin* menghasilkan ΔG = -7,8 kcal/mol , ki = 1,91 µM serta 8 interaksi residu dengan 2 ikatan hidrogen. Berdasarkan data yang diperoleh, *beta-mangostin* merupakan ligan uji dengan afinitas terbaik. Sehingga dapat dikatakan bahwa *beta-mangostin* yang paling berpotensi sebagai kandidat anti-SARS-CoV-2 dibandingkan dengan dua ligan uji lainnya.

**Daftar Pustaka**

1. Cubuk, H., & Ozbil, M. (2020). *Comparison of Clinically Approved Molecules on SARS-CoV-2 Drug Target Proteins: A Molecular Docking Study*. https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12090828.v1
2. Devaux, C. A., Rolain, J. M., Colson, P., & Raoult, D. (2020). New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *International Journal of Antimicrobial Agents*, *55*(5). https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
3. Ferwadi, S., Gunawan, R., & Astuti, W. (2017). Studi Docking Molekular Senyawa Asam Sinamat Dan Derivatnya Sebagai Inhibitor Protein 1J4X Pada Sel Kanker Serviks. *Jurnal Kimia Mulawarman*, *14*(2), 85–90. http://jurnal.kimia.fmipa.unmul.ac.id/index.php/JKM/article/view/401/30
4. Lin, S., Shen, R., He, J., Li, X., & Guo, X. (2020). *Molecular Modeling Evaluation of the Binding Effect of Ritonavir, Lopinavir and Darunavir to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Proteases*. https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929695
5. Mahévas, M., Tran, V.-T., Roumier, M., Chabrol, A., Paule, R., Guillaud, C., Fois, E., Lepeule, R., Szwebel, T.-A., Lescure, F.-X., Schlemmer, F., Matignon, M., Khellaf, M., Crickx, E., Terrier, B., Morbieu, C., Legendre, P., Dang, J., Schoindre, Y., … Costedoat-Chalumeau, N. (2020). Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*, m1844. https://doi.org/10.1136/bmj.m1844
6. Ren, J., Zhang, A.-H., & Wang, X.-J. (2020). Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment. *Pharmacological Research*, *155*, 104743. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104743
7. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *323*(11), 1061–1069. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585
8. Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, *30*(3), 269–271. https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0
9. Wu, C., Liu, Y., Yang, Y., Zhang, P., Zhong, W., Wang, Y., Wang, Q., Xu, Y., Li, M., Li, X., Zheng, M., Chen, L., & Li, H. (2020). Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *10*(5), 766–788. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008