

Molecular Docking Senyawa Asam Askorbat dan Kuersetin pada Tumbuhan Jambu Biji Merah (*Psidium guajava* L.) Sebagai Pencegah COVID-19

Inggrid V. Gandu,¹ Fona D. H. Budiarmo,² Billy J. Kepel,² Fatimawali,²
Aaltje Manampiring,² Widdhi Bodhi²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

²Bagian Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia
Email: verengandu@gmail.com

Abstract: Coronavirus Disease 2019 or *COVID-19* is an infectious disease first identified in Wuhan, China in December 2019. Prevention of *COVID-19* infection is an important thing to do in reducing the spread of this virus. Boosting the body's immune system can be done as a preventive measure, one of which is by consuming natural plants such as red guava. This study aims to determine the molecular docking of red guava (*Psidium guajava* L.) as a plant to prevent *COVID-19*. This was an *in silico* with computerized methods. The samples in this study were ascorbic acid and quercetin compounds in red guava plants obtained from the PubChem website. The results showed that the binding affinity of ascorbic acid is -5.4 and the binding affinity of quercetin is -7.6. Remdesivir which was used as a positive control had a binding affinity of -7.3. In conclusion, quercetin compounds have better results than ascorbic acid compounds and remdesivir.

Keywords: *COVID-19*, red guava, molecular docking

Abstrak: *Coronavirus Disease 2019* atau *COVID-19* merupakan suatu penyakit menular yang pertama kali ditemukan di Wuhan, Tiongkok pada Desember 2019. Pencegahan infeksi *COVID-19* merupakan hal yang penting untuk dilakukan dalam mengurangi penyebaran dari virus ini. Meningkatkan sistem imun tubuh dapat dilakukan sebagai tindakan pencegahan salah satunya dengan mengonsumsi tumbuhan-tumbuhan alami seperti jambu biji merah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui *molecular docking* jambu biji merah (*Psidium guajava* L.) sebagai tanaman pencegah *COVID-19*. Jenis penelitian ialah *in silico* dengan metode komputersasi. Sampel penelitian yaitu senyawa asam askorbat dan kuersetin pada tumbuhan jambu biji merah yang diperoleh dari website pubchem. Hasil penelitian mendapatkan binding affinity dari senyawa asam askorbat yaitu -5.4 dan binding affinity dari senyawa kuersetin yaitu -7.6. Remdesivir yang dijadikan sebagai kontrol positif mendapatkan hasil binding affinity yaitu -7.3. Simpulan penelitian ini ialah senyawa kuersetin memiliki hasil yang lebih baik daripada senyawa asam askorbat dan juga obat remdesivir.

Kata kunci: *COVID-19*, jambu biji merah, *molecular docking*

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 atau *COVID-19* merupakan suatu penyakit menular yang pertama kali ditemukan di Wuhan, Tiongkok pada Desember 2019.¹ Penyebab penyakit ini adalah jenis baru dari *coronavirus* yang penyebarannya begitu cepat di seluruh dunia dan saat ini

menjadi pandemi.¹ Pada tanggal 13 september 2020, tercatat 28.637.952 kasus terkonfirmasi *COVID-19* dan jumlah kasus di Asia Tenggara mencapai 19% dari total kasus di dunia.² Kasus *COVID-19* pertama di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sebanyak 2 kasus terkonfirmasi, hingga 13 September 2020 terdapat 214.746 kasus

terkonfirmasi dengan tingkat kematian mencapai 8.650.^{2,3} Pencegahan infeksi *COVID-19* merupakan hal yang penting untuk dilakukan dalam mengurangi penyebaran dari virus ini.¹

Meningkatkan sistem imun tubuh dapat dilakukan sebagai tindakan pencegahan salah satunya dengan mengonsumsi tumbuhan-tumbuhan alami.⁴ Tumbuhan jambu biji merah merupakan salah satu tumbuhan yang sering digunakan sebagai obat tradisional.^{5,6} Senyawa yang terkandung dalam tumbuhan jambu biji merah yaitu vitamin A, asam askorbat, flavonoid, kuersetin dan guajavarin.⁶ Berdasarkan penelitian Manuel dkk, asam askorbat merupakan senyawa yang dapat meningkatkan sistem imun tubuh.⁷ Selain asam askorbat terdapat juga senyawa yang penting yaitu kuersetin.⁷ Dalam tumbuhan jambu biji merah, kuersetin merupakan antioksidan yang paling aktif.⁶ Antioksidan berperan dalam menghambat proses oksidasi.⁶ Reaksi oksidasi menghasilkan radikal bebas yang dapat menyebabkan beberapa gangguan salah satunya infeksi virus sehingga mengonsumsi tumbuhan jambu biji merah dapat mengontrol radikal bebas tersebut.⁶

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui *molecular docking* senyawa asam askorbat dan kuersetin pada tumbuhan jambu biji merah (*Psidium guajava L.*) sebagai pencegah *COVID-19*.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada bulan September – Desember 2020. Penambatan senyawa kimia pada tumbuhan jambu biji merah (*Psidium Guajava L.*) dilakukan di Laboratorium Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado. Jenis penelitian ini ialah *in silico* dengan metode komputerisasi. Sampel yang digunakan yaitu senyawa asam askorbat dan senyawa kuersetin pada tumbuhan jambu biji merah.

Dengan penambatan antara ligan atau senyawa dari tumbuhan jambu biji merah dan reseptor dari virus *SARS-CoV-2* diharapkan dapat terlihat seberapa besar

tumbuhan jambu biji merah sebagai pencegah *COVID-19*.

Alat yang digunakan berupa laptop Asus VivoBook X505Z dengan spesifikasi Processor AMD Ryzen 5 2500U with Radeon Vega Mobile Gfx 2.00 GHz, RAM 8 GB (6.95 GB terpakai), HDD 1 TB. Perangkat lunak yang digunakan berupa AutoDock, AutoDock Vina, Open babel, Biovia Discovery Studio 2020.

Bahan yang digunakan yaitu Struktur tiga dimensi senyawa asam askorbat serta kuersetin yang diperoleh dari Pubchem dan reseptor *COVID-19* yang diperoleh dari Protein Data Bank (PDB)

Senyawa pada tanaman jambu biji merah yang akan dijadikan ligan diperoleh melalui situs website Pubchem kemudian download dengan format SDF 3D. Selanjutnya buka aplikasi open babel untuk mengubah format SDF menjadi PDB.

Reseptor *COVID-19* diperoleh melalui situs website PDB (Protein Data Bank), kemudian download dengan format PDB. Selanjutnya buka aplikasi Discovery studio visualisasi untuk membersihkan reseptor yang masih kotor. Langkah pertama klik menu scrip kemudian pilih selection selanjutnya select water molekul dan yang terakhir tekan delete pada keyboard. Langkah kedua yaitu klik menu scrip kemudian pilih selection selanjutnya select ligan kemudian delete. Jika reseptor sudah bersih secara keseluruhan, langkah terakhir tekan pada menu file kemudian save as reseptor tersebut dalam format PDB.

Proses *molecular docking* menggunakan aplikasi Autodock tools dan Autodock vina. Struktur reseptor dan ligan yang telah dioptimasi secara terpisah disimpan dalam satu folder yang sama. Untuk *molecular docking* menggunakan autodock tools terlebih dahulu dengan mempersiapkan reseptor tahapan sebagai berikut: buka aplikasi autodock tools kemudian klik read molecular pada menu file dan pilih reseptor yang akan didocking. Reseptor kemudian ditambahkan dengan hydrogen dan centang pada pilihan all hydrogen, method noBondorder, yes renumber atom in clude new hydrogen,

kemudian klik OK. Setelah reseptor sudah ketambahan hydrogen, klik grid macromolekuler kemudian klik choose lalu klik reseptor dan terakhir select molekul. Reseptor tersebut disimpan dengan format PDBQT. Selanjutnya untuk persiapan ligan tahapannya sebagai berikut: klik ligan lalu klik input kemudian klik open dan pilih ligan yang ada pada folder. Selanjutnya jika ligan sudah keluar pada layer kerja klik torsion tree untuk mengatur number of Torsion pada ligan, kemudian simpan ligan dalam format PDBQT.

Hal yang selanjutnya dilakukan yaitu mempersiapkan tempat untuk ligan menambat pada reseptor. Langkah-langkah yang akan dilakukan yaitu pilih reseptor format PDBQT kemudian memasukan asam amino dari *main protease SARS-CoV-2* yang diperoleh dari *Computed Atlas of Surface Topography of proteins* dengan cara klik reseptor kemudian klik chain A. Klik grid box pada menu grid, selanjutnya sesuaikan number of Point pada sumbu x (merah), y (hijau), z (biru), spacing (angstrom) dan center x (merah), y (hijau), z (biru) hingga setiap asam amino berada dalam tempat penambatan. Hal ini merupakan metode *blind docking*.

Langkah selanjutnya yaitu buka aplikasi Notepad dan masukan data-data seperti reseptor, ligan, out, center x, center y, center z, size x, size y, size z, dan keakuratan, kemudian simpan di folder yang telah dibuat. Selanjutnya masukan aplikasi autodock vina yang terdiri dari vina, vina split dan vina license pada folder yang telah dibuat, kemudian buka aplikasi Command prompt dan masukan format (contoh: C:\user\ Costumer> D:\ cd vina.), lalu masukan rumus untuk perhitungan dalam command prompt: **vina --config conf.txt --log log.txt** maka akan terdapat hasil binding affinity dari ligan yang diteliti. Setelah itu gunakan vina split untuk memisahkan hasil dari ligan satu per satu dengan menggunakan rumus **vina_split --input out.pdbqt**. Tahap terakhir yaitu visualisasi dengan cara drag reseptor dan out ligan 1 pada Discovery studio

visualisasi kemudian lihat hasilnya dalam bentuk 2D dan 3D.

HASIL PENELITIAN

Senyawa yang digunakan pada penambatan akan di nilai sifatnya terlebih dahulu menggunakan aturan Lipinski (RO5). Tujuannya untuk mengetahui aktivitas farmakologi yang dapat aktif jika diberikan secara oral kepada manusia dari senyawa yang akan dijadikan ligan.⁸ Pada aturan Lipinski yang akan dinilai yaitu berat molekul (<500 g/mol), LogP (<5), H-bond donor (<5) serta H-bond acceptor (<10) (Tabel 1).

Tabel 1. Sifat ligan berdasarkan aturan Lipinski (RO5)

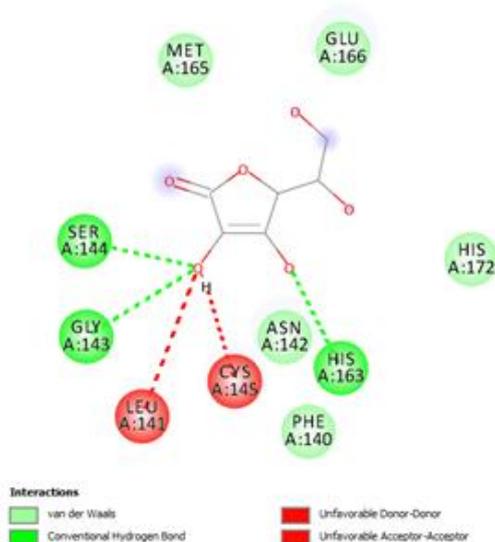
Ligand	Formula molekul	Berat molekul (<500 g/mol)	LogP (<5)	H-bond donor (<5)	H-bond acceptor (<10)
Asam askorbat	C ₆ H ₈ O ₆	176.12	-1.6	4	6
Kuersetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	302.23	1.5	5	7

Kedua senyawa tersebut memenuhi aturan Lipinski untuk dijadikan ligan pada penambatan akan tetapi senyawa kuersetin memiliki hasil yang lebih baik daripada asam askorbat karena nilai LogP senyawa asam askorbat bernilai negatif. Nilai LogP yang negatif berarti sifatnya terlalu hidrofilik sehingga akan sulit untuk melewati lapisan lipid bilayer.⁹ Tabel 2 menunjukkan hasil molecular docking senyawa asam askorbat terhadap main protease *COVID-19* (6LU7) yaitu binding affinity -5.4, sedangkan hasil molecular docking senyawa kuersetin terhadap main protease *COVID-19* (6LU7) diperoleh binding affinity yaitu -7.6. Nilai binding affinity yang semakin rendah menunjukkan kestabilan interaksi yang lebih baik antara ligan dan reseptor.¹⁰

Tabel 2. Binding affinity ligan asam askorbat dan kuersetin

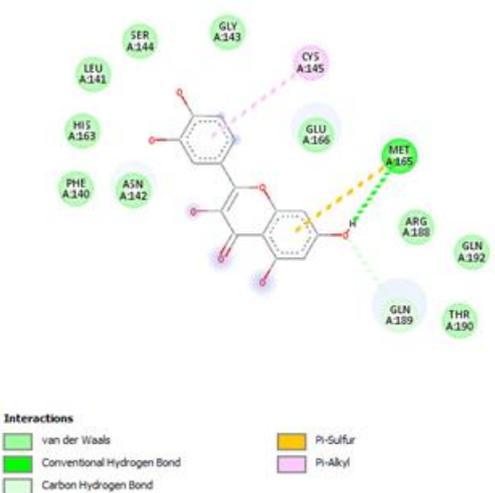
Ligand	Binding affinity
Asam askorbat	-5.4
Kuersetin	-7.6

Hasil visualisasi ligand asam askorbat yang didapatkan dalam bentuk 2D melalui aplikasi discovery studio visualisasi yaitu terdapat beberapa jenis interaksi ikatan seperti ikatan van der Waals, *Conventional Hydrogen*, *unfavorable donor-donor* serta *unfavorable acceptor-acceptor*.



Gambar 1. Visualisasi dalam bentuk 2D hasil *molecular docking* ligand asam askorbat dan reseptor 6LU7

Hasil visualisasi ligand kuersetin dalam bentuk 2D yaitu terdapat beberapa jenis interaksi ikatan berupa van der Waals, *conventional hydrogen*, *carbon hydrogen*, Pi-Sulfur dan Pi-Alkyl.



Gambar 2. Visualisasi dalam bentuk 2D hasil *molecular docking* ligand kuersetin dan reseptor 6LU7

BAHASAN

Berdasarkan hasil visualisasi molecular docking senyawa asam askorbat dan senyawa kuersetin yaitu terdapat beberapa jenis ikatan. Ikatan van der Waals dan conventional hidrogen bond merupakan jenis interaksi ikatan yang terdapat pada hasil *docking* kedua senyawa tersebut. Ikatan hidrogen merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi kestabilan protein.¹¹ Ikatan van der Waals yang merupakan ikatan hidrofobik pada visualisasi senyawa asam askorbat terbentuk pada asam amino residu GLU166, MET165, PHE140, ASN142, HIS172 sedangkan di senyawa kuersetin terbentuk pada asam amino residu HIS163, PHE140, LEU141, SER144, GLY143, GLU166, GLN192, THR190, ASN142, ARG188. Pada visualisasi senyawa asam askorbat menunjukkan bahwa ikatan hidrogen terbentuk pada asam amino residu SER144, GLY143, HIS163 dan pada visualisasi senyawa kuersetin, ikatan hidrogen terbentuk pada residu MET165. Pada interaksi ikatan unfavorable donor-donor serta unfavorable acceptor-acceptor dari senyawa asam askorbat terbentuk asam amino CYS145, LEU141. Jenis interaksi ikatan Pi-Alkyl pada senyawa kuersetin terbentuk asam amino CYS145 serta pada ikatan carbon hydrogen terbentuk asam amino GLN189.

Berdasarkan hasil dari *Computed Atlas of Surface Topography of proteins* menunjukkan bahwa sisi aktif makromolekul dari main protease SARS-CoV-2 yaitu terdapat 18 asam amino residu berupa THR24, THR25, THR26, LEU27, HIS41, CYS44, THR45, SER46, MET49, PHE140, LEU141, ASN142, GLY143, SER144, CYS145, HIS163, MET165, GLU166, HIS172. Asam amino residu dari senyawa asam askorbat yang bekerja di sisi aktif main protease SARS-CoV-2 yaitu PHE140, ASN142, SER144, GLY143, HIS163, GLU166, MET165, HIS172, sedangkan pada senyawa kuersetin asam askorbat yang bekerja di sisi aktif main protease SARS-CoV-2 yaitu PHE140, LEU141, ASN142, GLY143, SER144,

CYS145, HIS163, MET165, GLU166. Hal ini menunjukkan bahwa hampir semua asam amino residu dari senyawa asam askorbat dan kuersetin bekerja pada sisi aktif dari main protease *SARS-CoV-2*.

Ligand yang digunakan sebagai kontrol positif yaitu berupa obat remdesivir untuk dijadikan pembanding sebagai obat *COVID-19* dengan senyawa asam askorbat dan kuersetin dari tumbuhan jambu biji merah. Hasil molecular docking dari remdesivir didapatkan binding affinity yaitu -7.3. Jika membandingkan binding affinity dari senyawa asam askorbat dan kuersetin dengan remdesivir, maka akan diperoleh hasil berupa binding affinity dari senyawa asam askorbat lebih rendah dari remdesivir sedangkan untuk senyawa kuersetin hasilnya lebih tinggi dari remdesivir tersebut.

SIMPULAN

Senyawa kuersetin memiliki hasil yang lebih baik daripada senyawa asam askorbat dan juga obat remdesivir. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai senyawa kuersetin sebagai pencegah *COVID-19* sehingga mendapatkan hasil yang maksimal terhadap kerja dari senyawa kuersetin.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Review article on Coronavirus. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667–73.
- Himmelfarb CRD, Baptiste D. Coronavirus Disease (COVID-19): Implications for Cardiovascular and Socially At-risk Populations). *J Cardiovasc Nurs*. 2020;35(4): 318-21.
- World Health Organisation. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 42 Data as reported by 10 AM CET 02 March 2020. Institutional Repository for Information Sharing. Available from: <https://apps.who.int/iris/>
- Fan Y, Zhang Y, Tariq A, Jiang X, Ahamd Z, Zhihao Z, et al. Food as medicine: a possible preventive measure against coronavirus disease (COVID-19). *Phyther Res*. 2020; May 28:10.1002/ptr.6770
- Peneliti BB Pascapanen. BUKU SAKU Bahan Pangan Potensial untuk Anti Virus dan Imun Booster. Repositori Publikasi Kementerian Pertanian Republik Indonesia, 2020.
- Naseer S, Hussain S, Naeem N, Pervaiz M, Rahman M. The phytochemistry and medicinal value of *Psidium guajava* (guava). *Clinical Phytoscience*. 2018;32 (4).
- Biancatelli RMLC, Berrill M, Catravas JD, Marik PE. Quercetin and Vitamin C: An Experimental , Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19). *Front Immunol* 2020;11:1451(1–11).
- Zubair MS, Maulana S, Mukaddas A. Penambatan Molekuler dan Simulasi Dinamika Molekuler Senyawa Dari Genus *Nigella* Terhadap Penghambatan Aktivitas Enzim Protease HIV-1. *Jurnal Farmasi Galenika* 2020;6(1):132–40.
- Rachmania RA, Supandi S, Larasati OA. Senyawa diterpenoid lakton herba sambiloto. *Pharmacy* 2015;12 (02):210–22.
- Muttaqin FZ. Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction. *J Pharmacopolium*. 2019;2(2):112–21.

11. Fu Y, Zhao J, Chen Z. Insights into the Molecular Mechanisms of Protein-Ligand Interactions by Molecular Docking and Molecular Dynamics

Simulation: A Case of Oligopeptide Binding Protein. Comput Math Methods Med 2018 Dec 4;2018:3502514.