

Molecular Docking Terhadap Senyawa Kurkumin dan Arturmeron pada Tumbuhan Kunyit (*Curcuma Longa Linn.*) yang Berpotensi Menghambat Virus Corona

Tiara C. Pradani,¹ Fatimawali,² Aaltje E. Manampiring,² Billy J. Kepel,²
Fona D. Budiarmo,² Widdhi Bodhi²

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

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

Abstract: At the end of 2019 the world was shocked by the emergence of a new virus, namely the corona virus (SARS-CoV 2) which is called Corona Virus Disease 2019 or COVID-19. The origin of the emergence of this virus is known to have originated in the city of Wuhan, Hubei Province, China in December 2019.¹ Research shows a close relationship with the corona virus that causes Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) which broke out in Hong Kong in 2003, until WHO named it the novel corona virus (nCoV19). Turmeric (*Curcuma longa L.*) is a tropical plant that has many benefits and is found in many parts of Indonesia. Turmeric is widely used by the community as a traditional medicine to treat several diseases, such as: anti-inflammatory, antioxidant, hepatoprotective, and others. This study aims to determine the content in several compounds in the turmeric plant that have the potential to inhibit COVID-19 by using the molecular docking method. Using the In Silico method, namely molecular docking with the compounds taken were curcumin and ar-turmerone and the main protease COVID-19 (6LU7). This study obtained the binding affinity of curcumin compounds, namely -7.2 and Ar-turmerone -5.8 compounds against Mpro COVID-19. Remdesivir, which was used as a positive control, had a binding affinity of -7.7. In conclusion, remdesivir got better results compared to curcumin and Ar-turmerone compounds.

Keywords: *Molecular Docking*, Turmeric, *COVID-19*.

Abstrak: Pada akhir tahun 2019 dunia digemparkan dengan munculnya virus baru yaitu corona virus (SARS-CoV 2) yang disebut dengan Corona Virus Disease 2019 atau COVID-19. Awal mula munculnya virus ini diketahui berasal dari Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada Desember 2019.¹ Penelitian menunjukkan hubungan yang dekat dengan virus corona penyebab Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) yang mewabah di Hongkong pada tahun 2003, hingga WHO menamakannya sebagai novel corona virus (nCoV19). Kunyit (*Curcuma longa L.*) merupakan salah satu jenis tanaman tropis yang banyak memiliki manfaat dan banyak ditemukan di wilayah Indonesia. Kunyit banyak dimanfaatkan masyarakat sebagai obat tradisional untuk mengobati beberapa penyakit seperti: antiinflamasi, antioksidan, hepatoprotektor, dan lain-lain. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan dalam beberapa senyawa pada tumbuhan kunyit yang berpotensi menghambat COVID-19 dengan metode *molecular docking*. Menggunakan metode In Silico yaitu molecular docking dengan senyawa yang diambil adalah kurkumin dan ar-Turmerone dan main protease COVID-19 (6LU7). Penelitian ini didapatkan hasil binding affinity senyawa kurkumin yaitu -7.2 dan senyawa ar-turmeron -5.8 terhadap Mpro COVID-19. Remdesivir yang digunakan sebagai control positif mendapatkan hasil binding affinity yaitu -7.7. Sebagai simpulan, remdesivir mendapat hasil yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa kurkumin dan ar-turmeron.

Kata Kunci: *Molecular Docking*, Kunyit, *COVID-19*.

PENDAHULUAN

Pada akhir tahun 2019 dunia digemparkan dengan munculnya virus baru yaitu corona virus (SARS-CoV 2) yang disebut dengan Corona Virus Disease 2019 atau COVID-19. Awal mula munculnya virus ini diketahui berasal dari Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada Desember 2019.¹ Penelitian menunjukkan hubungan yang dekat dengan virus corona penyebab Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) yang mewabah di Hongkong pada tahun 2003, hingga WHO menamakannya sebagai novel corona virus (nCoV19). Pada awalnya virus ini tidak diketahui cara penularannya. Awalnya diketahui bahwa penularan virus ini melalui hewan ke manusia (zoonosis) kemudian laporan selanjutnya yaitu terjadi penularan terhadap orang yang berkontak langsung dengan seseorang dengan Riwayat perjalanan ke Cina. Maka bisa dikatakan bahwa penularan virus ini antar manusia. Transmisi SARS-CoV 2 dari pasien dengan gejala terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin.²

Tanda dan gejala dari infeksi corona-virus antara lain yaitu demam, batuk dan sesak napas. Pada kasus yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, dan bahkan kematian.³

Kunyit (*Curcuma longa L.*) merupakan salah satu jenis tanaman tropis yang banyak memiliki manfaat dan banyak ditemukan di wilayah Indonesia. Kunyit adalah anggota keluarga Zingiberaceae (jahe) dan dibudidayakan secara luas di Asia. Rimpang adalah bagian dari tanaman yang digunakan sebagai obat dan menghasilkan bubuk berwarna kuning. Kunyit banyak dimanfaatkan masyarakat sebagai obat tradisional untuk mengobati beberapa penyakit seperti: antiinflamasi, antioksidan, hepatoprotektor, dan lain-lain. Salah satu senyawa kimia utama yang terkandung dalam kunyit dan memiliki peran sebagai anti inflamasi adalah kurkumin.⁴

Aktivitas *Curcuma longa L.* sebagai Antiinflamasi

Kurkumin telah ditampilkan dapat

menghambat sejumlah molekul yang terlibat dalam peradangan termasuk fosfolipase, lipooxygenase, leukotrien, tromboksan, prostaglandin, oksida nitrat, kolagenase, elastase, hyaluronidase, MCP-1, interferon-inducible protein, faktor nekrosis tumor, dan interleukin-12. Kurkumin menurunkan kegiatan katalitik fosfolipase A2 dan fosfolipase C g1, dengan demikian mengurangi pelepasan asam arakhidonat dari selular fosfolipid.⁵

Antioksidan

Kurkumin menunjukkan aktivitas antioksidan yang efektif dalam sistem emulsi asam linoleat. Efek dari berbagai konsentrasi (15–45 g / mL) kurkumin pada penghambatan peroksidasi lipid emulsi asam linoleat telah ditemukan efek yang sebesar 97,3, 98,8 dan 99,2%. Kegiatan antioksidan kurkumin lebih besar dari 45 g/MI BHA (95,5%), tocopherol (84,6%) dan trolox (95,6%), tetapi efeknya mirip dengan BHT (99,7%). Laporan terhadap bahwa kurkumin menunjukkan aktivitas antioksidan yang kuat dalam studi lain adalah sebanding dengan vitamin C dan vitamin E.⁵ Kurkumin mempunyai sifat anti-inflamasi dan antioksidan yang telah dibukti dan mempunyai beberapa efek terapi.

Antivirus

Terdapat banyak studi tentang kurkumin memiliki berbagai aktivitas antivirus terhadap virus yang berbeda. Kurkumin menunjukkan aktivitas antivirus terhadap virus influenza PR8, H1N1, dan H6N1. Hasilnya menunjukkan lebih dari 90% pengurangan virus dalam kultur dengan menggunakan 30 μ M kurkumin.⁶ Biokonjugasi dari kurkumin, yaitu di-O-tryptophanylphenylalanine curcumin, di-O-decanoyl curcumin, di-O-pamitoyl curcumin, di-O-bis- (γ , γ) foyl curcumin, C4-ethyl -O- γ -foyl curcumin dan 4-O-ethyl-O- γ -foyl curcumin telah disintesis dan diuji untuk aktivitas antibakteri dan antivirusnya. Selain itu juga dapat menghambat berbagai virus termasuk virus parainfluenza tipe 3 (PIV-3), Feline

Infectious Peritonitis Virus (FIPV), virus stomatitis vesikular (VSV), virus simpleks herpes (HSV), feline herpesvirus (FHV), dan virus sinsitium pernafasan (RSV) yang telah dinilai dengan uji MTT dan menunjukkan aktivitas antivirus yang kuat.⁶

Penambatan Molekul

Penambatan molekul (*Molecular Docking*) merupakan salah satu metode *in silico* berbasis struktur yang paling populer dan sukses, yang membantu memprediksi interaksi yang terjadi antara molekul dan target biologis. Proses ini umumnya dicapai dengan terlebih dahulu memprediksi orientasi molekuler ligan dalam reseptor, dan kemudian memperkirakan untuk saling melengkapi melalui penggunaan fungsi penilaian. Metode berbasis struktur yang bergantung pada informasi yang diperoleh dari pengetahuan tentang struktur 3D target yang diminati, dan memungkinkan peringkat database molekul sesuai dengan struktur dan komplementaritas elektronik ligan ke target tertentu.⁷

METODE PENELITIAN

Struktur senyawa aktif Kunyit yaitu Curcumin dan Ar-Turmerone dan protease utama COVID-19 (6LU7) didapat dari Protein Data Bank. Menggunakan perangkat komputer dengan spesifikasi Windows 10 (64 bit) dilengkapi program Autodock 4.2, BIOVIA Discovery Studio Visualizer, Open Babel 2.0, dan AutoDock Vina.

Persiapan Senyawa. Senyawa pada tanaman kunyit yang akan dijadikan ligan diperoleh melalui situs website yaitu PubChem, kemudian didownload dengan format SDF 3D. Selanjutnya buka aplikasi Open Babel untuk mengubah format SDF tadi menjadi PDB.

Persiapan Reseptor. Reseptor COVID-19 didapat dari situs website PDB (Protein Data Bank) yang kemudian didownload dengan format PDB. Selanjutnya buka aplikasi Discovery Studio Visualisasi untuk membersihkan reseptor yang masih kotor. Langkah pertama yaitu

meng-klik menu scrip kemudian pilih selection selanjutnya select water molekul dan terakhir tekan delete pada keyboard. Langkah kedua, klik menu scrip kemudian pilih selection dan selanjutnya select ligan. Jika reseptor sudah bersih secara keseluruhan, langkah terakhir yaitu tekan pada menu file kemudian save as reseptor tersebut dalam dformat PDB.

Proses *molekular docking* menggunakan aplikasi *Autodock tools* dan *Autodock Vina*. Struktur reseptor dan ligan yang telah di optimasi secara terpisah disimpan dalam satu folder yang sama. Untuk molekular 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 di docking. Reseptor yang sudah ada ditambahkan dengan hydrogen dan centang pada pilihan all hydrogen, method on Bondorer, 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 yang disimpan formatnya dalam bentuk PDBQT. Selanjutnya untuk prsiapan ligannya, tahapannya adalah sebagai berikut: klik ligan kemudian klik input baru klik open dan pilih ligan yang ada pada folder. Selanjutnya jika ligan sudah keluar pada layer kerja klik torsion tree untuk mengatur number of torison pada ligan, selanjutnya simpan ligan dalam format PDBQT.

Langkah selanjutnya yaitu mempersiapkan tempat dimana ligan akan menambat pada reseptor dengan langkah sebagai berikut: Pilih reseptor format PDBQT kemudian klik grid box pada menu grid, selanjutnya sesuaikan number of point pada sumbu X (merah), Y (hijau), dan Z (biru). Buka discovery Studio Visualizer untuk melihat sisi aktif atau tempat penambatan area reseptor tersebut kemudian klik kanan dan mencari sampai area tersebut ditemukan. Selanjutnya buka kembali aplikasi Autodock Tools dan

masukkan nilai X,Y,Z yang ditemukan pada reseptor di Discovery Studio Visualizer.

Langkah selanjutnya buka aplikasi Notepad dan masukkan data seperti reseptor, ligan, center X, center Y, center Z, size X, size Y, size Z, dan keakuratan, kemudian save di folder yang telah dibuat. Selanjutnya masukkan aplikasi Autodock Vina yang terdiri dari Vina, Vina Split, dan Vina License pada folder yang telah dibuat, kemudian buka aplikasi Command Prompt dan masukkan format (contoh: C:\user\Costumer> D:\ cd Vina..), lalu masukkan rumus untuk perhitungan dalam Command Prompt : **--config conf.txt --log log.txt** maka akan muncul hasil binding affinity dari ligan yang diteliti. Setelah itu gunakan Vina Split untuk memisahkan hasil dari ligan satu per satu dengan menggunakan rumus **D:\vina>vina-split .. input out. pdbqt**. Tahap terakhir yaitu visualisasi dengan cara men-drag reseptor dan out ligan 1 di Discovery Studio Visualizer kemudian dilihat hasilnya dalam bentuk 2D dan 3D nya.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini digunakan molekul protein COVID-19 sebagai reseptor yang diambil dari Protein Data Bank. Ligan uji yang digunakan berupa kurkumin dan ar-turmerone yang terdapat pada tumbuhan kunyit (*Curcuma Longa L.*) yang strukturnya diambil dari PubChem. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hasil molecular docking dari senyawa aktif yang ada pada kunyit berupa kurkumin dan ar-turmerone yang nantinya akan dilihat dari nilai binding affinity dalam satuan kkal/mol. Nilai binding affinity dikatakan kuat apabila memperoleh nilai semakin negatif.

Molecular docking merupakan suatu metode simulasi untuk mengetahui interaksi antara ligan terhadap reseptor. Proses *molecular docking* terbagi atas dua jenis, yaitu *blind docking* dan *oriented docking*. *Oriented docking* adalah proses docking yang telah diketahui letak sisi aktif dari reseptor, sedangkan *blind docking*

adalah proses docking yang dilakukan tanpa mengetahui letak sisi aktif atau tempat penambatan dari reseptor. Penelitian ini dilakukan dengan cara *blind docking ligan* terhadap reseptor, karena belum mengetahui parameter grid box yang tepat dari senyawa kurkumin dan ar-turmerone.⁸ Berat molekul tidak lebih dari 500. Donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5. Akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10. Log P tidak lebih dari 5.⁸

Berdasarkan Tabel 1 maka disimpulkan bahwa kedua ligan yang digunakan dari berat molekul kurang dari 500 Da (1 Dalton = 1,6 g), donor ikatan hydrogen, akseptor ikatan hydrogen, dan log P memenuhi 5 kriteria dari Lipinski. Aturan dari Lipinski dapat menentukan sifat fisikokimia suatu ligan yang dapat menentukan karakter hidrofobik atau hidrofilik suatu senyawa melalui membran sel oleh difusi pasif.⁸

Tabel 1. Sifat ligan berdasarkan 5 kriteria Lipinski

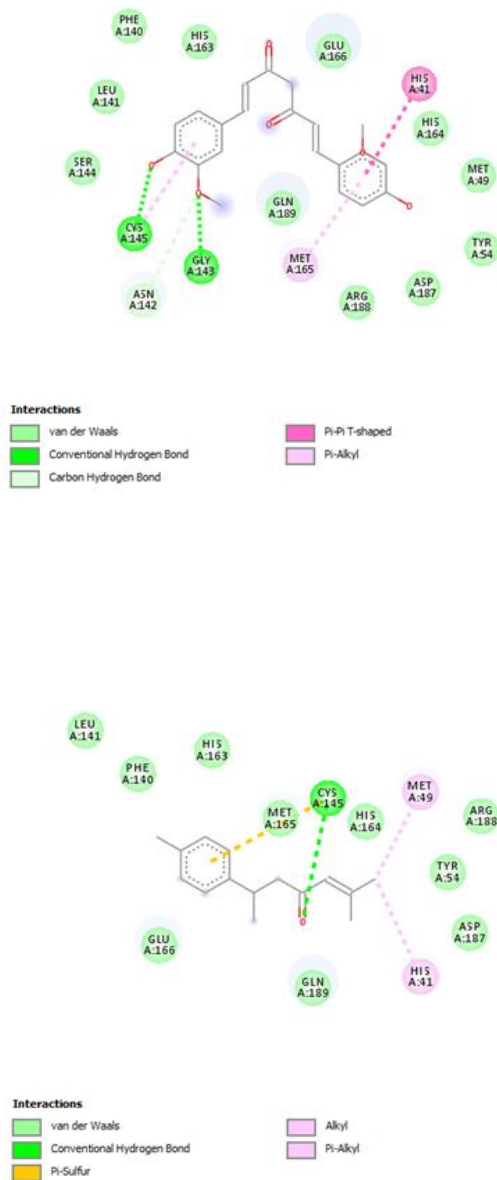
Ligan	Berat Molekul	Donor Ikatan Hidrogen	Akseptor Ikatan Hidrogen	log P
Kurkumin	368.4 g/mol	2	6	3.2
Ar-Turmerone	216.32 g/mol	0	1	

Tabel 2. Hasil Binding Affinity ligan uji Kurkumin dan Ar-Turmerone dengan Reseptor COVID-19 (6LU7)

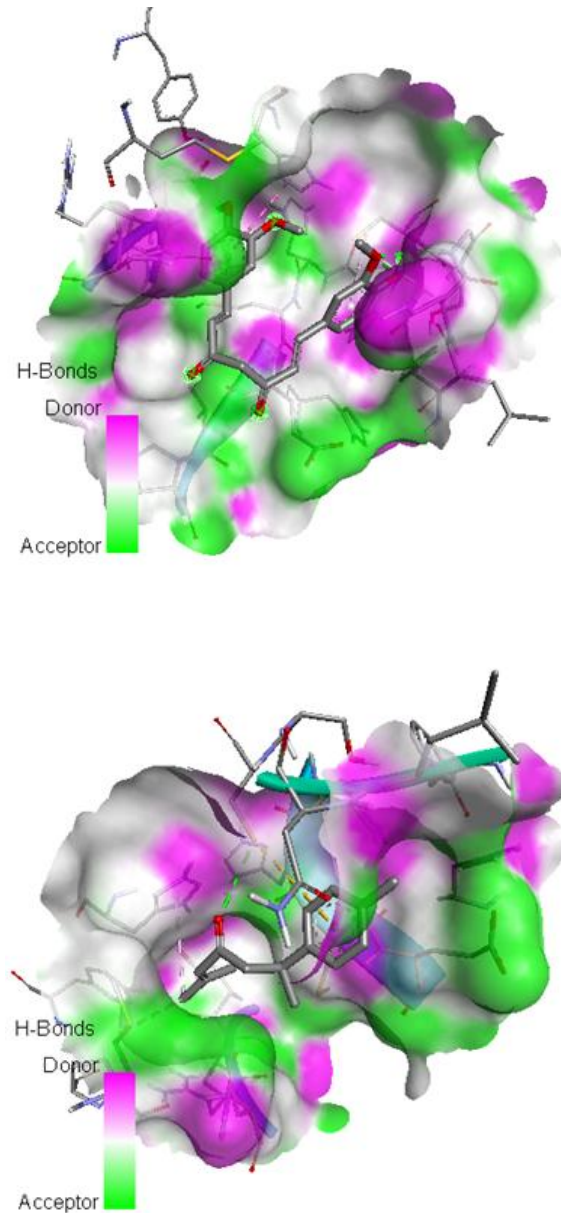
Senyawa	Binding Affinity
Kurkumin	-7.0
Ar-turmerone	-5.8

Penambatan dilakukan menggunakan software AutoDock. Molekul Protein yang akan digunakan telah di preparasi terlebih dahulu. Ligan ditambatkan pada sisi aktif dari reseptor 6LU7. Untuk menentukan tempat penambatan digunakan bantuan Grid Box yaitu size $x = 24$, size $y = 24$, size $z = 24$, dan pusat $x = -12$, pusat $y = 18$, pusat $z = 68$. Spacing angstrom dari kurkumin dan ar-turmerone ada pada angka 1 dan kemudian mengatur nilai keakuratannya yaitu pada angka 8.

Hasil Molecular Docking pada senyawa aktif kurkumin dan ar-turmerone terdapat pada tabel 2.. Berdasarkan Tabel. 2 hasil dari *molecular docking ligan* senyawa kurkumin terhadap protease utama COVID-19 (6LU7) didapatkan nilai binding affinity yaitu -7.0, dan untuk ligan senyawa ar-turmerone terhadap reseptor didapatkan nilai binding affinity yaitu -5.8.



Gambar 2. Visualisasi Molecular Docking reseptor terhadap ligan Curcumin dan Ar-Turmerone dalam bentuk 2D



Gambar 3. Visualisasi Molecular Docking Reseptor terhadap ligan Curcumin dan Ar-Turmerone dalam bentuk 3D

Dari hasil visualisasi struktur 2D dan 3D terdapat beberapa jenis interaksi ikatan seperti ikatan van der Waals, Conventional Hydrogen Bond, Carbon Hydrogen Bond, Pi-Pi T-Shaped, dan P-Alkyl pada molecular docking reseptor terhadap ligan Kurkumin. Terdapat interaksi ikatan van der Waals, Conventional Hydrogen Bond, Pi-Sulfur, Alkyl, Pi-Alkyl pada molecular docking reseptor terhadap ligan Ar-Turmerone.

BAHASAN

Computed Atlas of Surface Topography of proteins menunjukkan bahwa sisi aktif dari protease utama SARS-CoV 2 terdapat 15 asam amino residu yaitu THR24, THR25, THR26, LEU27, HIS41, THR45, SER46, MET49, PHE140, LEU141, ASN142, GLY143, SER144, CYS145, HIS163, MET165, GLU166, HIS172.

Berdasarkan hasil docking antara reseptor dan ligan menggunakan software AutoDock, didapatkan binding affinity senyawa Kurkumin yaitu -7.2 kcal/mol dan senyawa Ar-Turmerone -5.8 kcal/mol. Kurkumin memiliki binding affinity terkecil yaitu -7.2 kcal/mol dan membentuk ikatan van der Waals PHE140, LEU141, ASN142, SER144, HIS163, HIS164, GLU166, MET49, TYR54, ASP187, ARG188, GLN189. Ar-Turmerone memiliki binding affinity -5.8 kcal/mol. Dan membentuk ikatan van der Waals LEU141, PHE140, HIS163, GLU166, MET165, HIS164, ARG188, TYR54, ASP187, GLN189. Jika diperhatikan 15 asam residu protease utama SARS-CoV 2, asam residu senyawa Kurkumin dan asam residu senyawa Ar-Turmerone hampir semua bekerja pada sisi aktif sari protease utama SARS-CoV 2. Ligan yang digunakan sebagai kontrol positif yaitu obat Remdesivir yang akan dijadikan sebagai pembanding hasil dari senyawa Kurkumin dan senyawa Ar-Turmerone.

Hasil molecular docking dari ligan Remdesivir terhadap reseptor COVID-19 didapati binding affinity sebesar -7.7. Jika dibandingkan dengan binding affinity yang didapat dari senyawa Kurkumin dan Ar-Turmeron dengan Remdesivir maka dapat dilihat bahwa binding affinity Remdesivir lebih negatif yang artinya hasil docking dari Remdesivir lebih bagus dibandingkan dengan hasil binding affinity senyawa Kurkumin dan Ar-Turmeron.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan diatas maka dapat disimpulkan bahwa

residu asam amino dari senyawa Kurkumin dan Ar-Turmerone baik ikatan van der Waals maupun ikatan hidrogen hampir semua bekerja pada sisi aktif dari protease utama COVID-16 (6LU7) dengan hasil binding affinity senyawa Kurkumin -7.0 dan senyawa Ar-Turmerone -5.8. Senyawa Kurkumin mendapatkan hasil binding affinity lebih negatif dibandingkan dengan senyawa Ar-Turmerone yang dapat diartikan lebih kuat untuk dijadikan sebagai penghambat pertumbuhan COVID-19 daripada senyawa Ar-Turmerone berdasarkan *studi in silico*. Peneliti mengambil perbandingan antara senyawa Kurkumin dengan obat Remdesivir yang telah di uji secara in vitro. Setelah dilakukan molecular docking terhadap Remdesivir maka didapatkan bahwa nilai binding affinity dari Remdesivir yaitu -7.7 dimana lebih negatif dibandingkan dengan senyawa Kurkumin.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yuliana. Corona virus diseases (Covid. 2020;2(1):187 Wellness and Healthy Magazine. Available from: <https://wellness.journalpress.id/wellness>
2. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. Jurnal Penyakit Dalam Indonesia 2020;7(1): 45-67.
3. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 2017 Sep 2;57(13):2889–95.
4. Toda S, Miyase T, Arichi H, Tanizawa H, Takino Y. Natural Antioxidants. III. Antioxidative Components Isolated from Rhizome of *Curcuma longa* L. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1985;33(4):1725–8.
5. Chen DY, Shien JH, Tiley L, Chiou SS, Wang SY, Chang TJ, et al. Curcumin

- inhibits influenza virus infection and haemagglutination activity. *Food Chemistry* 2010 Apr 15;119(4): 1346–51.
6. Pinzi L, Rastelli G. Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences* 2019;20(18): 4331.
7. Protein Data Bank Contents Guide: Atomic Coordinate Entry Format Description. 2007. Available from: <http://www.wwpdb.org/docs.html>.
8. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development q settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001;46(1-3):3-26