

Potensi Senyawa Turunan Luteolin Terhadap Glikoprotein 2019-nCoV Kode PDB 6VSB Menggunakan Penambatan Molekular

The Potential of Luteolin Derivatives Against Glycoproteins 2019-nCoV PDB 6VSB Code Using Molecular Docking

Laila Roikhatul Jannah¹, Syananda Zahra Fadila¹, Elvira Ratna Aisa², I Gusti Made Sanjaya^{*}
Jurusan Kimia, Universitas Negeri Surabaya, Jl. Ketintang, Gayungan, Kota Surabaya, Indonesia

*The corresponding author: igmasanjaya@unesa.ac.id

Abstrak. Penyakit virus Corona 2019 (COVID-19) merupakan nama baru yang diberikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2019 infeksi virus corona baru, yang dilaporkan pada akhir 2019 dari Wuhan, Cina. Jumlah individu yang terinfeksi akan semakin meningkat karena belum antivirus dan vaksin untuk COVID-19. Salah satu senyawa yang berpotensi sebagai antivirus untuk COVID-19 ialah luteolin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa turunan luteolin sebagai potensi obat COVID-19 pada Glikoprotein 2019-nCoV dengan kode PDB 6VSB menggunakan penambatan molekular. Hasil dari penambatan molekul senyawa turunan luteolin dengan glikoprotein 2019-nCoV dengan kode pdb: 6VSB. menunjukkan nilai energy ikat paling rendah adalah -7,0 Kcal/mol pada ID senyawa 4 atau 4-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2-hydroxybenzoic acid. Residu asam amino senyawa 4 atau 4-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2-hydroxybenzoic acid Lys304 Thr302, Cys301, Ser316, Glu298, Ala292, Cys292, dan Ser50.

Kata kunci: Covid-19, luteolin, penambatan molekular

Abstract. Corona virus disease 2019 (COVID-19) is the new name given by the World Health Organization (WHO) in 2019 the new corona virus infection, which was reported at the end of 2019 from Wuhan, China. The number of infected individuals will increase due to the absence of antivirals and vaccines for COVID-19. One of the compounds that has the potential to act as an antiviral for COVID-19 is luteolin. This study aims to determine the potential of luteolin derivatives as a potential drug for COVID-19 on Glycoprotein 2019-nCoV coded PDB 6VSB using molecular docking. The results of the molecular docking of luteolin derivatives with the 2019-nCoV glycoprotein with the pdb code: 6VSB. The lowest energy value is -7.0 Kcal / mol in the ID of compound 4 or 4-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2-hydroxybenzoic acid. Amino acid residues of compound 4 or 4-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2-hydroxybenzoic acid are Lys304 Thr302, Cys301, Ser316, Glu298, Ala292, Cys292, and Ser50.

Keywords: Covid-19, luteolin, molecular docking

1. Pendahuluan

Pada akhir tahun di Desember 2019 dilaporkan terdapat kluster pasien dengan kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebab etiologinya di Wuhan, Provinsi Hubei, Republik Rakyat Tiongkok [1]. Pandemi Pneumonia yang sangat mengancam ini disebabkan oleh coronavirus (CoV) baru yang bernama SARS-CoV-2, nama ini diberikan oleh *Coronavirus Study Group* (CSG) dari Komite Internasional tentang Taksonomi Virus [2]. Berdasarkan jumlah besar orang yang terinfeksi adalah mereka yang berada di sekitar pasar kota Wuhan yang biasa menjual hewan [3]. Kemudian untuk penyakitnya yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 diberikan nama oleh WHO sebagai COVID-19 [4]. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) merupakan virus yang sebelumnya dikenal sebagai *2019 novel coronavirus* dengan nama penyakitnya ialah COVID-19 (*coronavirus disease*) [5]. Saat ini terdapat 171 negara yang terjangkit transmisi lokal dari COVID-19 termasuk Indonesia dengan penambahan kasus terkonfirmasi sebesar 1.761 kasus sehingga ada 95.418 total kasus, terdapat 53.945 kasus sembuh (58,5%), dan 4.665 kasus

meninggal (4,9%) [6]. Pada global terdapat 15.747.664 kasus terkonfirmasi, 9.600.282 sembuh, dan kasus meninggal sebesar 638.291 [7].

Salah satu senyawa yang berpotensi sebagai antivirus untuk COVID-19 ialah luteolin [8]. Luteolin banyak ditemukan di daun kemangi (*Ocimum basilicum*), parsley (*Petroselinum crispum*), bayam (*Spinacia oleracea*) dan lada (*Capsicum annuum*). Luteolin menunjukkan sebagai senyawa penghambat yang paling kuat terhadap gangguan replikasi RNA virus. Berdasarkan penelitian sebelumnya diketahui bahwa luteolin dapat menghambat protease serin [9]. Termasuk SARS-CoV 3CL protease yang diperlukan sebagai infektivitas virus [10]. Oleh karena hingga saat ini vaksin dan juga obat untuk COVID-19 yang belum ditemukan, maka memberikan peluang untuk berkontribusi dalam menentukan suatu senyawa yang berpotensi besar pada COVID-19 yaitu luteolin.

Penelitian ini bertujuan untuk memberikan potensi pada luteolin dengan menggunakan penambatan molekular antara Glikoprotein 2019-nCoV kode PDB: 6VSB terhadap senyawa turunan luteolin.

2. Bahan dan Metode

2.1 Bahan

Software yang digunakan dalam penelitian ini adalah: Autodock Tools versi 4.01, Protein data bank site (PDB) www.RCSB.org dengan kode 6VSB, senyawa Luteolin dan turunannya sebagai ligan dan hasil molecular docking divisualisasikan menggunakan Biovia Discovery Studio 2019.

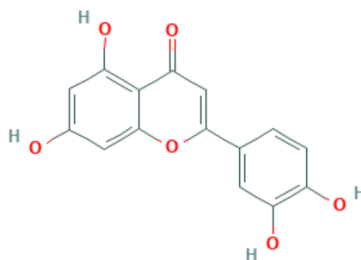
2.2 Metode

Penambatan molekular dapat memprediksi kerangka antarmolekul yang terbentuk antara protein dan molekul kecil atau protein dan protein dan menyarankan mode pengikatan yang bertanggung jawab untuk penghambatan protein [11]. Struktur senyawa turunan luteolin digambar dengan software Avogadro 1.2.0. proses penambatan molekular untuk mendapatkan hasil energy ikat dan konstanta inhibisi. Preparasi protein dan ligan dilakukan menggunakan alat AutoDock Tools 1.5.6 dan grid box dengan dimensi 60Å x 60Å x 60Å. Penentuan asam amino di situs aktif digunakan untuk menganalisis hasil evaluasi docking dengan Biovia Discovery Studio 2019.

3. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pada akhir tahun 2019 yaitu di bulan Desember terdapat pasien yang teridentifikasi dengan virus pneumonia yang diakibatkan oleh agen mikroba yang belum diketahui etiologinya dilaporkan di Wuhan, Cina [12]. Setelah dilakukan identifikasi dan isolasi virus, patogen untuk pneumonia ini yang awalnya disebut 2019-nCoV (2019 novel coronavirus) kemudian dinamai dengan SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) oleh WHO [13]. Kemudian untuk penyakitnya yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 diberikan nama oleh WHO sebagai COVID-19 [4]. Glikoprotein CoV spike (S) adalah target utama untuk vaksin, antibodi terapeutik, dan diagnostik [14].

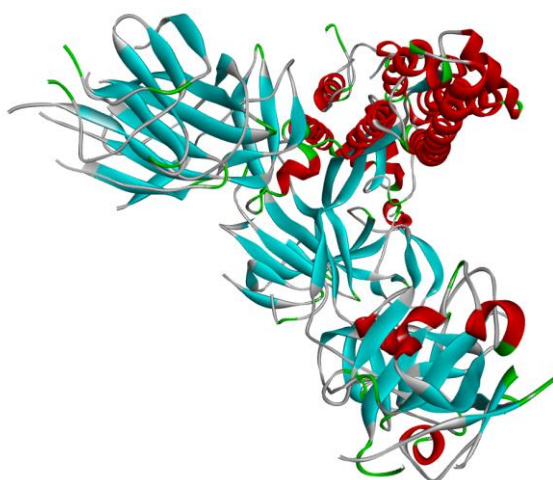
Luteolin merupakan salah satu senyawa kimia yang termasuk golongan flavonoid [15]. Luteolin secara spesifik dapat mengikat protein permukaan SARS-Cov-2 dan menghambat masuknya virus ke dalam sel inang [16] [17]. Struktur Luteolin sebagai berikut:



Gambar 3.1 Struktur Luteolin

(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Luteolin#section=2D-Structure>)

Penambatan molekul senyawa turunan luteolin dengan glikoprotein 2019-nCoV dengan kode pdb: 6VSB menggunakan software Autodock Tools. Berikut gambar struktur glikoprotein 2019-nCoV.

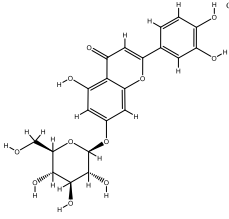
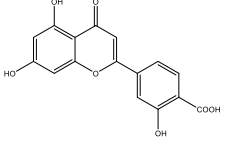
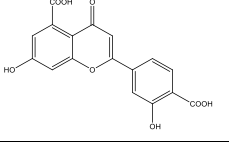
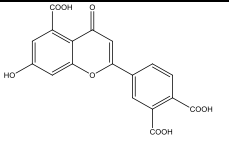
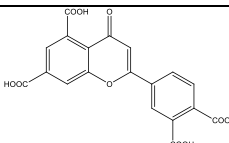
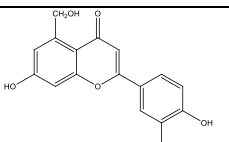
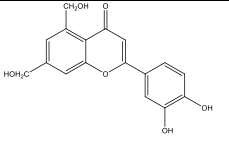
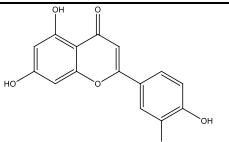


Gambar 3.1 Struktur Glikoprotein 2019-nCoV Kode PDB 6VSB.

Penambatan molekul untuk mengetahui senyawa turunan luteolin yang paling stabil berinteraksi dengan Glikoprotein 2019-nCoV. Parameter kestabilan yang diamati adalah energi ikat dan mengetahui residu asam amino. Hasil dari penambatan molekuler senyawa turunan luteolin dengan glikoprotein 2019-nCoV ditunjukkan dalam tabel 1.

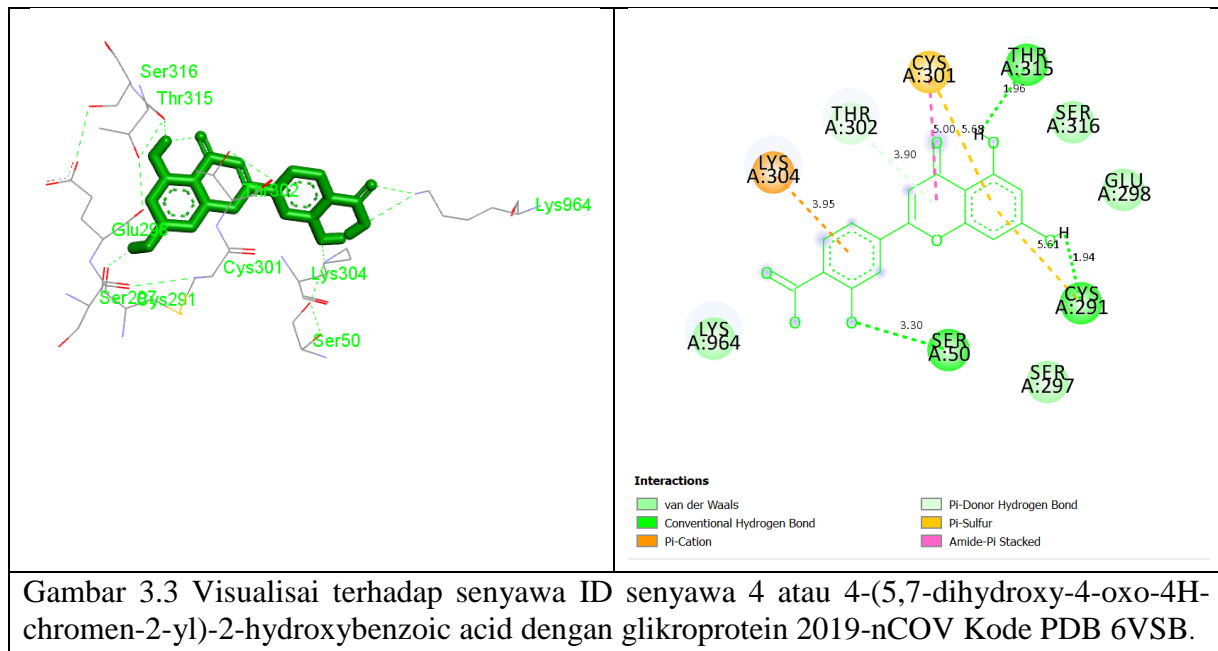
Tabel 3.1. Energi Ikat dan Konstanta Inhibisi.

No	Struktur	Nama Senyawa	Energi Ikat (Kcal/mol)	Konstanta Inhibisi
1.		2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-chromen-4-one	-4.54	467.37 uM (micromolar)
2.		(2-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-5-yl)zinc	-5.01	211.48 uM (micromolar)

No	Struktur	Nama Senyawa	Energi Ikat (Kcal/mol)	Konstanta Inhibisi
3.		2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-7-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)-4H-chromen-4-one	-3,41	3.15 mM (millimolar)
4.		4-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2-hydroxybenzoic acid	-7,00	7.36 uM (micromolar)
5.		2-(4-carboxy-3-hydroxyphenyl)-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromene-5-carboxylic acid	-6,22	27.50 uM (micromolar)
6.		4-(5-carboxy-7-hydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)phthalic acid	-5.57	83.08 uM (micromolar)
7.		2-(3,4-dicarboxyphenyl)-4-oxo-4H-chromene-5,7-dicarboxylic acid	-6,01	39.58 uM (micromolar)
8.		2-(3,4-dihydroxyphenyl)-7-hydroxy-5-(hydroxymethyl)-4H-chromen-4-one	-4,37	628.49 uM (micromolar)
9.		2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-bis(hydroxymethyl)-4H-chromen-4-one	-4.22	811.86 uM (micromolar)
10.		5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl)-4H-chromen-4-one	-4,41	586.91 uM (micromolar)

Pada tabel diatas menunjukkan nilai energy ikat paling rendah adalah -7,0 Kcal/mol pada ID senyawa 4 atau 4-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2-hydroxybenzoic acid. Semakin rendah energy ikat maka semakin stabil senyawa dan semakin baik senyawa tersebut sebagai kandidat obat yang memungkinkan [18] dan semakin terjadi kenaikan nilai negatif dari nilai energi ikatan bebas, maka ikatan kompleks target-ligan akan semakin kuat karena kestabilan dan kekuatan interaksi nonkovalen pada kompleks target-

ligan dapat dilihat dari besarnya energy ikatan bebas yang dilepaskan saat interaksi pada kompleks enzim-ligan terbentuk [19].



Gambar 3.3 Visualisasi terhadap senyawa ID senyawa 4 atau 4-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2-hydroxybenzoic acid dengan glikoprotein 2019-nCoV Kode PDB 6VSB.

Pada gambar 3.3 Residu asam amino senyawa 4 atau 4-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2-hydroxybenzoic acid Lys304, Cys301, Thr 302, Thr 315, Cys 291, Ser50. Terjadi interaksi melalui ikatan hydrogen pada senyawa Luteolin-7-glukosida dengan residu glikoprotein yaitu Ser50 jarak interaksi 3,30 Å, Cys291 jarak interaksi 1,94 Å, dan Thr 315 jarak interaksi 1,96 Å. Nilai energy ikat yaitu -7,00 Kcal/mol sedangkan nilai inhibitorynya 7.36 uM (micromolar).

4. Kesimpulan

Covid-19 adalah pandemi yang telah dinyatakan sebagai darurat kesehatan masyarakat yang menjadi perhatian internasional. Tujuan dari penelitian ini untuk mengataui potensi senyawa turunan luteolin menggunakan penambatan molekular. Penambatan molekul senyawa turunan luteolin dengan glikoprotein 2019-nCoV dengan kode pdb: 6VSB. menunjukkan nilai energy ikat paling rendah adalah -7,0 Kcal/mol pada ID senyawa 4 atau 4-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4H-chromen-2-yl)-2-hydroxybenzoic acid.

Ucapan Terima Kasih

Para penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing dan Bidang Kemahasiswaan Universitas Negeri Surabaya yang telah mendukung penelitian kami sehingga penelitian kami dapat berlangsung.

Daftar Pustaka

- [1] L. Wang, Y. Wang, D. Ye and Q. Liu, "Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence," *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55, no. 6, 2020.
- [2] A. E. Gorbalenya, S. C. Baker, R. S. Baric, R. J. de Groot, C. Drosten and et al, "Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses - a statement of the

- Coronavirus Study Group," *bioRxiv*, 2020.
- [3] M. Bassetti, A. Vena and D. R. Giacobbe, "The Novel Chinese Coronavirus (2019-nCoV) Infections: challenges for fighting the storm," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 50, no. 3, p. e13209, 2020.
- [4] A. Lorusso, P. Calistri, A. Petrini and et al, "Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) Epidemic: A Veterinary Perspective," *Veterinaria italiana*, vol. 56, no. 1, pp. 5-10, 2020.
- [5] WHO, 2020. [Online]. Available: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). [Accessed 19 July 2020].
- [6] Kemkes RI, "Media Informasi Resmi Terkini Penyakit Infeksi Emerging," 24 July 2020. [Online]. Available: <https://covid19.kemkes.go.id>. [Accessed 24 July 2020].
- [7] Worldometer, "Worldometer.info," 24 July 2020. [Online]. Available: <https://www.worldometers.info/coronavirus>. [Accessed 24 July 2020].
- [8] M. F. Manzoor, N. Ahmad, Z. Ahmed, R. Siddique, X. Zeng and et al, "Novel extraction techniques and pharmaceutical activities of luteolin and its derivatives," *Journal of Food Biochemistry*, vol. 43, p. e12974, 2019.
- [9] G. Xue, L. Gong, C. Yuan and et al, "A Structural mechanism of Flavonoids in Inhibiting Serin Protease," *Food Funct*, vol. 8, no. 7, pp. 2437-2443, 2017.
- [10] S. Jo, S. Kim, D. Shin and M. Kim, "Inhibition of SARS-CoV 3CL Protease by Flavonoids," *J Enzyme Inhib Med Chem*, vol. 35, no. 1, pp. 145-151, 2020.
- [11] A. Sethi, K. Joshi, K. Sasikala and M. Alvala, "Molecular Docking in Modern Drug Discovery: Principles and Recent Applications," 2019.
- [12] R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang, H. Wu and e. al, "Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding," *The Lancet*, vol. 395, no. 10224, pp. 565-574, 2020.
- [13] P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang, B. Hu, L. Zhang and e. al, "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin," *Nature*, vol. 579, pp. 279-273, 2020.
- [14] N. W. Daniel Wrapp, K. S. Corbett, J. A. Goldsmith, C.-L. Hsieh, O. Abiona, B. S. Graham and J. S. McLellan, "Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation," *Science*, vol. 367, no. 6483, pp. 1260-1263, 2020.
- [15] D. W. Ningrum, D. Kusriani and E. Fachriyah, "Uji Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoid dari Ekstrak Etanol Daun Johar (*Senna siamea* Lamk)," *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, vol. 20, no. 3, pp. 123-129, 2017.
- [16] H. Yan, L. Ma, H. Wang and H. H. Z. G. J. J. & Y. L. Shuo Wu, "Luteolin decreases the yield of influenza A virus in vitro by interfering with the coat protein I complex expression," *Journal of Natural Medicines*, 2019.
- [17] W. Fan, S. Qian, P. Qian and X. Li, "Antiviral activity of luteolin against Japanese encephalitis virus," *Virus Res*, 2016.
- [18] S. Patankar, "Deep learning-based computational drug discovery to inhibit the RNA Dependent RNA Polymerase: application to SARS-CoV and COVID-19," *OSF Preprints*, 2020.
- [19] A. Suhadi, Rizarullah and Feriyani, "Simulasi Docking Senyawa Aktif Daun Binahong Sebagai Inhibitor Enzyme Aldose Reductase. Sel Jurnal Penelitian Kesehatan," *Jurnal Penelitian*

Kesehatan, vol. 6, no. 2, pp. 55-65, 2019.

- [20] R. T., *The Organic Constituents of Higher Plants* 6th Ed, North Amherst, MA: Cordus Press, 2010.
- [21] K. T. Sutar and P. U. Singare, "Study of Antioxidant Activity of Hindered Phenols in Bulk Oil and Thin Film Oxidation Conditions in Lubricants," *Rasayan J. Chem*, vol. 11, no. 2, pp. 465-474, 2018.
- [22] L. Yan, 2016. [Online]. Available: <https://www.ars.usda.gov/plains-area/gfnd/gfhnc/docs/news-2014/blueberries-and-health/>.
- [23] J. B. Harborne and T. J. Mabry, Eds., "The Minor Flavonoids," in *The Flavonoids: Advances in Research*, London, Chapman & Hall, 1994.
- [24] S. M. A. Lathiff, N. Jemaon, S. A. Abdullah and S. Jamil, "Flavonoids from *Artocarpus anisophyllus* and their Bioactivities," *Natural Product Communications*, vol. 10, no. 3, pp. 393-396, 2015.