

Potensi Senyawa Turunan Kaempferol dalam Menghambat Glikoprotein SARS-CoV-2 Variasi B.1.1.7 Kode PDB 7LWT

Potential of Kaempferol Derivative Compounds in Inhibiting SARS-CoV-2 Glycoprotein Variation B.1.1.7 PDB Code 7LWT

Elvira Ratna Aisa, Alvira Rahmadani Putri, Nadiah Armadanti Salma, I Gusti Made Sanjaya
Jurusan Kimia, Universitas Negeri Surabaya, Jl. Ketintang, Surabaya, Indonesia Indonesia

*corresponding author: igmasanjaya@unesa.ac.id

Abstrak. Hingga kini pandemi COVID-19 masih berlangsung dan mempengaruhi segala aspek kehidupan di seluruh dunia. Pada bulan September 2020 di Inggris muncul mutasi SARS-CoV-2 yaitu varian B.1.1.7 yang semakin mudah transmisi penularannya. Senyawa kaempferol dan glukosidanya dilaporkan memiliki bioaktivitas sebagai antioksidan, antiinflamasi, serta antivirus. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa senyawa kaempferol beserta turunannya memiliki potensi yang baik untuk melawan saluran protein 3a dari virus SARS-CoV. Penelitian ini bertujuan mengetahui potensi dari turunan senyawa kaempferol terhadap spike glikoprotein SARS-CoV-2 variasi B.1.1.7 kode PDB 7LWT. Metode penelitian yang digunakan ialah metode *molecular docking* dengan *software* Autodock Tools 1.5.6 untuk mengetahui afinitas ikatan dengan parameter berupa nilai ikatan energi (ΔG), konstanta inhibisi (K_i), beserta residu asam amino. Senyawa kaempferol berperan sebagai ligan dan protein 7LWT sebagai target. Hasil energi ikat pada senyawa kaempferol beserta turunannya berupa kaempferol, afzelin, juglanin, kaempferol-3-O-(2,6-di-p-coumaroyl)-glucoside, kaempferol-3-O- α -rhamnopyranosyl, kaempferol-3-O-(3,4-diacetyl-2,6-di-p-coumaroyl)-glucoside, tiliroside secara berurutan adalah -6,95, -3,81, -4,43, -5,49, -4,41, -3,58, dan -3,73 Kcal/mol. Hasil energi ikat terendah pada senyawa kaempferol dan kaempferol-3-O-(2,6-di-p-coumaroyl)-glucoside dengan besar konstanta inhibisi pada masing-masing senyawa yaitu 0,807 mM dan 9,419 mM. Residu asam amino pada kaempferol yang berikatan hidrogen antara lain Gln957, Gln954, Arg1014, Gln1010, Ser1003, Tyr1007. Sedangkan pada kaempferol-3-O-(2,6-di-p-coumaroyl)-glucoside antara lain Gln314, Ile312, Leu48, Lys964, Thr961, Arg1014, Gln954. Secara umum hasil penelitian senyawa kaempferol dan turunannya memiliki energi ikat serta konstanta inhibisi yang bernilai rendah. Sehingga senyawa kaempferol beserta turunannya memiliki potensi sebagai penghambat glikoprotein SARS-CoV-2 varian B.1.1.7 kode PDB 7LWT. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui potensi senyawa kaempferol beserta turunannya sebagai penggunaan obat SARS-CoV-2 varian B.1.1.7.

Kata-kata kunci: *kaempferol, penambatan molekular, SARS-CoV-2 varian B.1.1.7*

Abstract. Until now the COVID-19 pandemic is still ongoing and affects all aspects of life around the world. In September 2020, the SARS-CoV-2 mutation appeared in the UK, namely the B.1.1.7 variant, which is more easily transmitted. Kaempferol and its glucoside compounds are reported to have bioactivity as antioxidant, anti-inflammatory, and antiviral. Previous studies have shown that kaempferol and its derivatives have good potential against the 3a protein channel of the SARS-CoV virus. This study aims to determine the potential of kaempferol derivatives against spike glycoprotein SARS-CoV-2 variation B.1.1.7 PDB code 7LWT. The research method used is the molecular docking method with Autodock Tools 1.5.6 software to determine bond affinity with parameters such as bond energy value (ΔG), inhibition constant (K_i), and amino acid residues. Kaempferol compound acts as a ligand and 7LWT protein as a target. The results of binding energy on kaempferol compounds and their derivatives are kaempferol, afzelin, juglanin, kaempferol-3-O-(2,6-di-p-coumaroyl)-glucoside, kaempferol-3-O- α -rhamnopyranosyl, kaempferol-3-O-(3,4-diacetyl-2,6-di-p-coumaroyl)-glucoside, tiliroside are -6.95, -3.81, -4.43, -5.49, -4.41, -3.58, and -3.73 Kcal/mol. The yield of the lowest binding energy for kaempferol and kaempferol-3-O-(2,6-di-p-coumaroyl)-glucoside compounds with large inhibition constants for each compound were 0.807 mM and 9.419 mM. Amino acid residues in hydrogen bonded kaempferol include Gln957, Gln954, Arg1014, Gln1010, Ser1003, Tyr1007. Meanwhile, kaempferol-3-O-(2,6-di-p-coumaroyl)-glucosides

include Gln314, Ile312, Leu48, Lys964, Thr961, Arg1014, Gln954. In general, the results of research on kaempferol compounds and their derivatives have low binding energies and inhibition constants. So that kaempferol compounds and their derivatives have the potential as inhibitors of the SARS-CoV-2 glycoprotein variant B.1.1.7 PDB code 7LWT. However, further research is needed in the hope of investigating the potential for medicinal use of kaempferol and its derivatives against SARS-CoV-2 variant B.1.1.7

Keywords: *kaempferol, molecular docking, SARS-CoV-2 variant B.1.1.7*

1. Pendahuluan

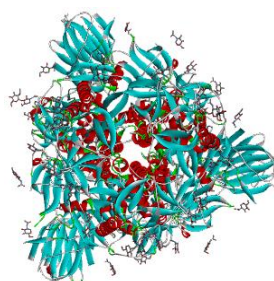
Pandemi penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 yakni COVID-19 menyebar dengan cepat dalam skala global [1]. Pada Desember 2019 merupakan awal munculnya pandemi COVID-19, yang mana penularan terjadi pada manusia ke manusia dengan kontaminasi droplet [2]. Pada 14 Desember 2020 muncul suatu mutasi SARS-CoV-2 yakni B.1.1.7. Variasi SARS-CoV-2 diperkirakan muncul pada September 2020 serta dengan cepat mendominasi peredarannya di Inggris [3]. Banyak bukti yang menunjukkan bahwa B.1.1.7 lebih mudah ditularkan dibandingkan variasi SARS-CoV-2 lainnya di Inggris [4]. Sedangkan di Indonesia sendiri mutasi jenis B.1.1.7 ditemukan kasusnya pada 2 Maret 2021 serta sudah terjadi transmisi lokal [5].

Kaempferol (*3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-chromen-4-one*) adalah senyawa polifenol yang dapat ditemui dalam buah-buahan, sayuran, serta tanaman obat [6]. Kaempferol memiliki kemampuan farmakologis antara lain antioksidan, antiinflamasi, kardiovaskular, antidiabetes, neuroprotektif, hepatoprotektif, serta memiliki aktivitas biologi sebagai antivirus [7] [8]. Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kaempferol glikosida dapat menghambat dengan baik saluran protein 3a yang terdapat pada virus corona [9]. Analisis docking pada senyawa kaempferol memperlihatkan bahwa berpotensi untuk menghambat virus karena afinitas, jenis, dan jumlah ikatan yang tinggi pada situs aktif protein [10]. Adanya pandemi yang tak kunjung berakhir serta munculnya jenis mutasi SARS-CoV-2 variasi B.1.1.7 sehingga memberikan peluang untuk berkontribusi menentukan suatu senyawa yang berpotensi pada virus tersebut yaitu kaempferol. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa kaempferol dan turunannya dalam menghambat spike glikoprotein SARS-CoV-2 variasi B.1.1.7 kode PDB 7LWT.

2. Bahan dan Metode

2.1. Bahan

Struktur protein SARS-CoV-2 kode PDB 7LWT dapat dilihat pada gambar 1 sebagai target yang diperoleh dari protein data bank site (PDB) (www.RCSB.org) serta struktur senyawa kaempferol dan turunannya sebagai ligan yang didapatkan dari website PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dengan format .sdf kemudian diubah menjadi format .pdb



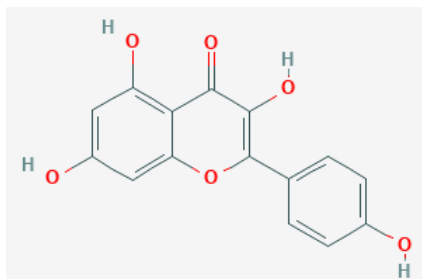
Gambar 1. Struktur protein PDB 7ORB

2.2. Metode

Metode yang digunakan ialah *molecular docking* dimana hasilnya dipresentasikan dalam energi ikat serta konstanta inhibisi untuk memprediksi besar dari afinitas ikatan di setiap ligan terhadap protein target. Preparasi senyawa target serta ligan melalui *software* Discovery studio 2019 client kemudian disimpan dengan format .pdb. Untuk preparasi file yang disiapkan pada *molecular docking* diantaranya file target.pdbqt, ligand.pdbqt, a.gpf, serta a.dpf dengan *software* Autodock Tools 1.5.6. *Molecular docking* dilakukan dengan *software* Autodock Tools 1.5.6, serta autogrid kemudian dihasilkan file a.dlg serta complex.pdb. File a.dlg merupakan kalkulasi dari *molecular docking* yang diamati melalui *software* Autodock Tools 1.5.6 serta visualisasi dari interaksi antara ligan dengan target dapat dilihat melalui file complex.pdb menggunakan *software* Discovery studio 2019 client. Hasil dari *molecular docking* diamati pada energi ikat, konstanta inhibisi, dan residu asam amino.

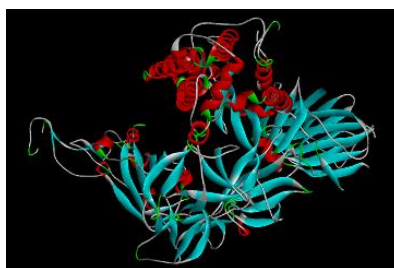
3. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Di antara senyawa metabolit sekunder yang memiliki aktivitas biologis, pada penelitian ini memilih kaempferol sebagai sumber senyawa konstituen aktif yang diteliti potensinya sebagai anti SARS-CoV-2 tipe B.1.1.7. Kaempferol memiliki struktur dengan dua ikatan hidrogen intramolekul untuk menstabilkan struktur [11]. Afinitas ikatan yang dimiliki oleh senyawa kaempferol dengan virus lebih tinggi apabila dibandingkan dengan senyawa flavonoid lain, sedangkan untuk glukosida kaempferol sangat baik menjadi agen anticoronaviral [12]. Struktur dari senyawa kaempferol ditunjukkan seperti pada Gambar 2.



Gambar 2. Struktur senyawa kaempferol

SARS-CoV-2 dengan varian B.1.1.7 adalah virus mutasi yang pertama kali terdeteksi di Inggris pada September 2020, hanya beberapa bulan saja virus tersebut menyebar secara global di 114 negara [13]. Beberapa penelitian menyatakan bahwa SARS-CoV-2 B.1.1.7 lebih mudah ditularkan dibanding dengan varian sebelumnya [14]. Pada B.1.1.7 ada delapan mutasi pada spike serta banyak dikaitkan dengan mutasi tambahan pada seluruh genom SARS-CoV-2 [15]. Mutasi yang terjadi pada virus SARS-CoV-2 menjadi perhatian yang khusus dikarenakan mutasi pada glikoprotein, dimana glikoprotein merupakan media pelekatan dan masuknya virus [16] serta sebagai target utama antibodi [17]. Glikoprotein CoV Spike (S) ialah suatu target utama pada vaksin, diagnostik, serta antibodi terapeutik (Daniel Wrapp, et al., Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation, 2020) yang ditunjukkan pada gambar 3.



Gambar 3. Glikoprotein SARS-CoV-2 varian B.1.1.7 kode PDB 7LWT

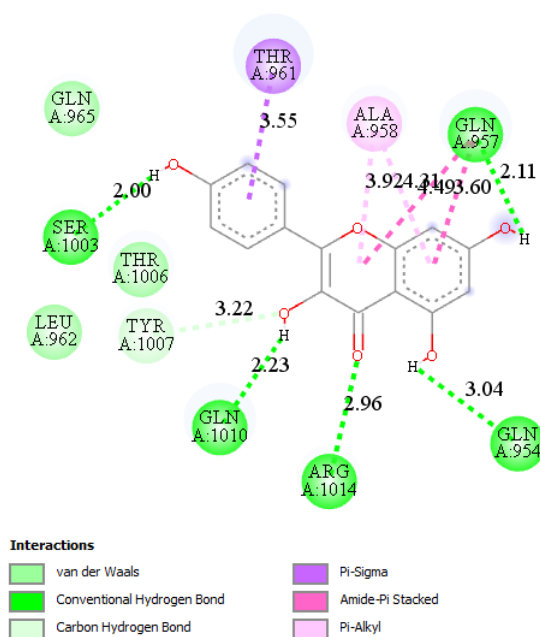
Molecular docking adalah suatu teknik analisis yang dapat mengetahui potensi suatu senyawa terhadap suatu protein target. Dengan *molecular docking* potensi dari senyawa kaempferol beserta turunannya terhadap protein target yakni SARS-CoV-2 variasi B.1.1.7 untuk menjadi kandidat obat antivirus melalui situs pengikatan dapat diketahui. Melalui *molecular docking* akan didapatkan nilai afinitas ikatan dengan menggunakan *software* Autodock Tool 1.5.6.

Interaksi antara ligan dengan protein target pada proses *molecular docking* pada koordinasi X, Y, Z = 60. Parameter yang digunakan pada penentuan afinitas antara lain nilai ikatan energi (ΔG), konstanta inhibisi (Ki), dan residu asam amino yang berikatan hidrogen. Semakin negatif atau semakin rendah nilai ΔG maka ikatan antara ligan dengan protein target semakin stabil. Semakin rendah energi ikat maka akan meningkatkan potensi pengikatan pada protein target [19]. Apabila nilai konstanta inhibisi semakin rendah, semakin efektif penghambatan ligan kaempferol dan turunannya terhadap protein target [20]. Hasil *molecular docking* antara ligan dengan target ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 5. Hasil *Molecular Docking*

ID Senyawa	Senyawa	Energi Ikat (Kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (mM)	Residu Asam Amino
1	Kaempferol	-3,81	1,62	Thr961; Ala958; Gln957; Gln954; Arg1014; Gln1010; Ser1003; Tyr1007
2	Afzelin	-4,43	56,994	Asn960; Thr961; Gln1010; Thr302
3	Juglanin	-6,95	0,807	Arg1014; Gln957; Thr961; Ala958
4	Kaempferol-3-O-(2,6-di-p-coumaroyl)-glucoside	-5,49	9,419	Gln314; Ile312; Leu48; Lys304; Lys964; Thr961; Ala958; Arg1014; Gln954
5	Kaempferol-3-O-(3,4-diacetyl-2,6-di-p-coumaroyl)-glucoside	-4,41	58,513	Gln965; Ser968; Gln957; Gln1010; Lys964
6	Kaempferol-3-O- α -rhamnopyranosyl	-3,58	2,39	Asn960; Gln314; Lys304; Leu303; Thr302
7	Tiliroside	-3,73	1,84	Ile312; Thr302; Gln957; Thr961; Gln314

Pada table 1 hasil energi ikat terendah pada ID 1 atau senyawa kaempferol yakni -6,95 Kcal/mol dengan nilai konstanta inhibisi 0,807 mM. Visualisasi antara ligan kaempferol dengan target spike glikoprotein SARS-CoV-2 varian B.1.1.7 kode PDB 7LWT ditampilkan dengan *software* Biovia Discovery Studio 2019 dapat memperlihatkan interaksi residu asam amino.



Gambar 4. Interaksi antara spike glikoprotein SARS-CoV-2 varian B.1.1.7 kode PDB 7LWT dengan kaempferol

Visualisasi pada gambar 4 menunjukkan bahwa residu asam amino yang berikatan hidrogen dengan senyawa kaempferol antara lain Gln957, Gln954, Arg1014, Gln1010, Ser1003, Tyr1007. Jarak interaksi antara senyawa kaempferol dengan masing-masing residu asam amino antara lain 2,11 Å, 3,04 Å, 2,96 Å, 2,23 Å, 2,00 Å, 3,22 Å.

Pada table 1 dapat dilihat bahwa nilai energi ikat terendah setelah senyawa kaempferol adalah *kaempferol-3-O-(2,6-di-p-coumaroyl)-glucoside* besarnya -5,49 Kcal/mol dan nilai konstanta inhibisinya ialah 9,419 Mm. Residu asam amino dengan ikatan hidrogen antara lain Gln314, Ile312, Leu48, Lys964, Thr961, Arg1014, Gln954. Jarak interaksi antara senyawa adalah *kaempferol-3-O-(2,6-di-p-coumaroyl)-glucoside* pada masing-masing residu asam amino antara lain 2,93 Å, 1,79 Å, 2,68 Å, 2,76 Å, 3,31 Å, 2,83 Å, dan 2,42 Å. Nilai energi ikat yang rendah menandakan semakin stabil ikatan dan juga dapat meningkatkan potensi pengikatan terhadap protein target. Sedangkan nilai konstanta inhibisi yang semakin rendah juga menunjukkan penghambatan ligan terhadap target yang semakin efektif. Sehingga hasil dari energi ikat serta konstanta inhibisi yang baik ini memungkinkan senyawa kaempferol beserta turunannya sebagai kandidat obat.

4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dengan *molecular docking* pada senyawa kaempferol beserta turunannya menunjukkan besarnya energi ikat yang paling rendah pada kaempferol yakni -6,95 Kcal/mol serta konstanta inhibisinya ialah 0,807 mM. Kemudian hasil terendah selanjutnya ialah *kaempferol-3-O-(2,6-di-p-coumaroyl)-glucoside* yaitu -5,49 Kcal/mol dengan konstanta inhibisinya ialah 9,419 mM. Secara umum dari senyawa yang diuji memberikan kemungkinan pada senyawa kaempferol dan turunannya untuk menjadi kandidat obat SARS-CoV-2 varian B.1.1.7.

Daftar Pustaka

- [1] Y. Liu, Z. Ning, Y. Chen, M. Guo, Y. Liu, N. K. Gali, L. Sun dan Y. Duan, “Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals,” *Nature*, vol. 582, pp. 557-560, 2020.
- [2] J. Yu, W. Ouyang dan M. L. K. Chua, “SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China,” *JAMA Oncology*, vol. 6, no. 7, p. 1108–1110, 2020.
- [3] S. E. P. P. M. D. R. J. M. A. B. J. T. M. A. .. & D. V. G. Galloway, “Emergence of SARS-CoV-2 b. 1.1. 7 lineage—united states, December 29, 2020–January 12, 2021,” *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 70, no. 3, pp. 95-99, 2021.
- [4] E. M. S. C. M. B. J. C. J. R. G. L. .. & F. N. M. Volz, “Transmission of SARS-CoV-2 Lineage B. 1.1. 7 in England: Insights from linking epidemiological and genetic data,” *medRxiv*, 2021.
- [5] N. R. Aida, “5 Fakta Varian Corona B.1.1.7 yang Sudah Ditemukan di Indonesia,” 15 2021. [Online]. Available: <https://www.kompas.com/tren/read/2021/05/01/071500265/5-fakta-varian-corona-b.1.1.7-yang-sudah-ditemukan-di-indonesia-?page=all#:~:text=Mutasi%20virus%20corona%20B.1.1,yang%20ditemukan%20sebanyak%20enam%20kasus..> [Diakses 18 5 2021].
- [6] W. Alam, K. Haroon, M. A. Shah, O. Cauli dan L. Saso, “Kaempferol as a Dietary Anti-Inflammatory Agent: Current Therapeutic Standing,” *Molecules*, p. 25, 2020.
- [7] J. Wang, X. Fang, L. Ge, F. Cao, L. Zhao, Z. Wang dan W. Xiao, “Antitumor, antioxidant and anti-inflammatory activities of kaempferol and its corresponding glycosides and the enzymatic preparation of kaempferol,” *PLOS ONE*, 2018.
- [8] J. H. K. Y. S. C. J. G. L. W. L. E. J. P. J. W. & C. H. S. Kim, “Kaempferol and Its Glycoside, Kaempferol 7-O-rhamnoside, Inhibit PD-1/PD-L1 Interaction In Vitro,” *International journal of molecular sciences*, vol. 21, no. 9, p. 3239, 2020.
- [9] S. S. D. W. K. Z. R. S. B. K. A. .. & S. W. Schwarz, “Kaempferol Derivatives as Antiviral Drugs against the 3a Channel Protein of Coronavirus,” *Planta medica*, vol. 80, no. 02-03, pp. 177-182, 2014.
- [10] N. C. & M. P. Pastor, “Phytonutrient and Nutraceutical Action Against COVID-19: Current Review of Characteristics and Benefits,” *Nutrients*, vol. 12(2), p. 464, 2011.
- [11] D. M. J. M. D. D. D. J. S. A. D. P. M. S. & M. Z. S. Milenković, “Structural characterization of kaempferol: A spectroscopic and computational study,” *Macedonian Journal of Chemistry and Chemical Engineering*, vol. 38, no. 1, pp. 49-62, 2019.
- [12] N. C. M. C. & M. P. Pastor, “Phytonutrient and Nutraceutical Action against COVID-19: Current Review of Characteristics and Benefits,” *Nutrients*, vol. 13, no. 2, p. 464, 2021.
- [13] M. e. a. Chand, “Investigation of Novel SARS-COV-2 Variant: Variant of Concern 202012/01. Technical Briefing 1,” Public Health England, London, 2020.
- [14] N. G. e. a. Davies, “Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England,” *Science*, vol. 372, no. 6538, 2021.
- [15] J. a. P. G. Santos, “The high infectivity of SARS-CoV-2B.1.1.7 is associated with increased interaction force between Spike-ACE2 caused by the viral N501Y mutation,” *bioRxiv*, 2021.
- [16] X. L. Y. L. X. L. P. M. D. R. L. .. & Q. Z. Ou, “Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV,” *Nature communications*, vol. 11, no. 1, pp. 1-12, 2020.
- [17] L. P. Y. J. T. M. A. C. N. W. A. C. B. M. .. & V. D. Piccoli, “Mapping neutralizing and immunodominant sites on the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain by structure-guided high-resolution serology,” *Cell*, vol. 183, no. 4, pp. 1024-1042, 2020.

- [18] N. W. Daniel Wrapp, K. S. Corbett, J. A. Goldsmith, C.-L. Hsieh, O. Abiona, B. S. Graham dan J. S. McLellan, "Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation," *Science*, vol. 367, no. 6483, pp. 1260-1263, 2020.
- [19] N. S. A. D. Dewi dan I. G. M. Sanjaya, "Study KomputasiAktivitas Senyawa Turunan Mangiferin Sebagai Anti Diabetes Tipe 1 Menggunakan Metode HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas) dan Penambatan Molekul," *UNESA Journal of Chemistry*, vol. 7, no. 1, pp. 8-14, 2018.
- [20] T. Narko, B. Permana, R. Prasetiawati, D. Soni dan F. Khairiyah, "MOLECULAR DOCKINGSTUDYOF BULB OF BAWANG DAYAK (Eleutherine Palmifolia (L) Merr)COMPOUND AS ANTI SERVICAL CANCER," *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, vol. 8, no. 2, pp. 1-14, 2017.