Review Artikel Jurnal: Studi Literatur: Molecular Docking Senyawa Anti-COVID-19 terhadap Enzim 3c-Like Protease

Saeful Amin[1], **Andris Alfarizi**[2]
(1,2) Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

✉ Corresponding author:
alfarizi.andris@gmail.com

Abstrak

SARS-CoV-2 adalah suatu virus yang menyebabkan munculnya COVID-19 di kehidupan manusia dan menjadi sebuah pandemic darurat pada Maret 2020. diketahui bahwasanya target utama untuk mengatasi pandemi tersebut adalah melalui pengembangan obat anti-COVID-19 dari enzim 3c-Like Protease (3CLpro), yang menjadi sebuah enzim penting untuk mampu menjadi sebuah replikasi virus terkait. Studi literatur ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa anti-virus, terutama yang berasal dari tumbuhan, dalam menghambat enzim 3CLpro melalui metode molecular docking. Penelitian ini mengumpulkan dan menganalisis berbagai penelitian yang dilakukan sekitar tahun 2012 hingga 2022 saja. Perolehan hasil menunjukkan bahwa senyawa seperti umifenovir, catechin gallat (CG), dan epicatechin gallat (ECG) memiliki skor docking yang sangat baik, dengan nilai energi bebas (ΔG) yang rendah, menunjukkan afinitas yang tinggi terhadap enzim 3CLpro. Selain itu, senyawa-senyawa dari tumbuhan lokal seperti jambu biji, teh hijau, dan bidara Arab juga menunjukkan potensi sebagai penghambat SARS-CoV-2. Studi ini menyimpulkan bahwa senyawa-senyawa tersebut dapat menjadi kandidat obat anti-COVID-19 yang efektif, dan Indonesia, dengan kekayaan biodiversitasnya, memiliki potensi besar untuk proses pengembangan beragam obat herbal yang berpotensi melawan COVID-19. Dengan itu, dibutuhkan adanya penelitian lanjutan guna memvalidasi temuan ini melalui uji in vitro dan in vivo.

Kata Kunci: COVID-19, 3c-Like Protease, Molecular Docking, Senyawa Anti-Virus, Umifenovir.

Abstract

SARS-CoV-2 is a virus that causes the emergence of COVID-19 in human life and became an emergency pandemic in March 2020. It is known that the main target to overcome the pandemic is through the development of anti-COVID-19 drugs from the enzyme 3c-Like Protease (3CLpro), which is an important enzyme to be able to become a related virus replication. This literature study aims to explore the potential of antiviral compounds, particularly those derived from plants, in inhibiting the 3CLpro enzyme through molecular docking methods. This research gathers and analyzes various studies around 2012 to 2022 only. The results indicate that compounds such as umifenovir, catechin gallate (CG), and epicatechin gallate (ECG) exhibit excellent docking scores, with low free energy (ΔG) values, indicating a high affinity for the 3CLpro enzyme. Additionally, compounds from local plants such as guava, green tea, and Arabian bidara also show potential as SARS-CoV-2 inhibitors. This study concludes that these compounds could serve as effective anti-COVID-19 drug candidates, and Indonesia, with its rich biodiversity, has great potential for the development process of various herbal medicines that have the potential to fight COVID-19. With that, further research is needed to validate these findings through in vitro and in vivo testing.

Keywords: COVID-19, 3C-Like Protease, Molecular Docking, Antiviral Compounds, Umifenovir.

PENDAHULUAN

Diketahui pada 11 Maret 2020, WHO (*World Health OrganizationI)* menetapkan munculnya COVID-19 menjadi sebuah pandemic darurat, dimana penyakit ini mengalami penyebaran yang begitu pesat melalui adanya transmisi droplet, kontak, dan aerosol. Selain itu diketahui bawasanya sang virus beta-korona, SARS CoV-2, menyebarkan infeksi pada saluran pernapasan manusia yang kemudian dapat menyebabkan gejala kritis yang beragam, termasuk sepsis, syok septic, dan ARDS (sindrom gangguan pernapasan akut) (Wu et al., 2020). Penyakit yang berasal dari virus ini diketahui menyebar terlebih dahulu di China, tepatnya di Wuhan sekitar penghujung 2019, yang kemudian menyebar hingga ke seluk beluk dunia dan menyebabkan jutaan kematian sekaligus mengganggu sistem kesehatan global (Zhou et al., 2020).

Salah satu target utama dalam pengembangan obat anti-COVID-19 adalah enzim 3c-Like Protease (3CLpro), yang berperan penting dalam replikasi virus. Enzim ini memotong poliprotein virus menjadi protein fungsional yang diperlukan untuk replikasi virus. Oleh karena itu, menghambat aktivitas 3CLpro dapat menjadi strategi efektif untuk menghentikan replikasi virus (Zhang et al., 2020). Selain 3CLpro, enzim lain seperti Papain-Like Protease (PLpro) juga menjadi target penting dalam pengembangan obat anti-COVID-19, karena enzim ini terlibat dalam proses pelepasan protein non-struktural yang diperlukan untuk replikasi virus (Petushkova & Zamyatinin, 2020).

Indonesia, dengan kekayaan biodiversitasnya, memiliki sekitar 30.000 spesies tumubuhan medisinal, dimana 6.000 di antaranya memiliki aktivitas biologis. Diketahui bahwa beragam tumbuhan tersebut telah dimanfaatkan dengan pengolahan tradisional menjadi jenis obat herbal, dan beberapa di antaranya memiliki potensi sebagai senyawa anti-virus (Rachmania, 2019). Beberapa contoh tumbuhan yang telah diteliti potensinya sebagai anti-virus termasuk jambu biji (Psidium guajava L.), teh hijau (Camellia sinensis), dan bidara Arab (Zizyphus spina-christa). Senyawa-senyawa aktif dari tumbuhan ini, seperti catechin gallat, epicatechin gallat, dan zizyphine, telah menunjukkan aktivitas anti-virus yang menjanjikan dalam studi in silico dan in vitro (Amin et al., 2021; Ruswanto et al., 2019).

Metode molecular docking telah menjadi alat yang efektif dalam memprediksi adanya interkasi yang terjadi antara protein target dengan senyawa, serta dalam proses identifikasi senyawa-senyawa yang memiliki afinitas tinggi terhadap enzim virus. Metode ini memungkinkan peneliti untuk mensimulasikan interaksi antara ligan (senyawa) dan reseptor (protein) secara komputasi, sehingga dapat memprediksi potensi senyawa sebagai penghambat enzim virus sebelum dilakukan uji eksperimental (Ruswanto et al., 2019). Daripada itu, fungsi lain dari metode berikut adalah untuk mengoptimasi struktur senyawa agar memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap target protein (Tambunan et al., 2012).

METODE PENELITIAN

Untuk dapat memperoleh hasil yang sesuai, peneliti mengamalkan metode dari studi literatur dengan pendekatan kontras, yaitu membandingkan berbagai literatur yang relevan untuk menarik kesimpulan. Pencarian literatur dilaksanakan melalui penggunaan database akademik seperti ResearchGate, PubMed, dan Google Scholar, melalui penggunaan kata kunci "Molecular Docking COVID-19", "3CLpro inhibitor", dan "natural compounds for COVID-19". Peneliti sendiri memanfaatkan kajian literature yang diterbitkan di sekitar tahun 2012 hingga 2022 saja, atau lebih tepatnya dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Kriteria seleksi literatur meliputi relevansi dengan topik, kualitas jurnal, dan metode yang digunakan dalam penelitian yang dirujuk.

HASIL DAN PEMBAHASAN

HASIL

Hasil dari studi literatur ini menunjukkan bahwa sejumlah senyawa yang berasal dari tumbuhan memiliki potensi untuk bertindak sebagai penghambat enzim 3CLpro pada SARS-CoV-2. Temuan ini membuka peluang untuk penelitian lebih lanjut mengenai aplikasi senyawa-

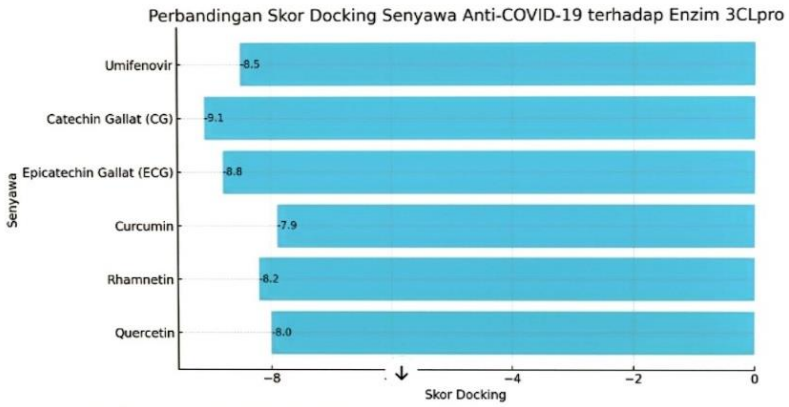
senyawa tersebut dalam pengembangan terapi untuk melawan virus ini. Di bawah ini, peneliti akan menguraikan tiga jenis temuan yang signifikan dalam proses penelitian yang telah berlangsung. Setiap temuan ini memiliki peran yang krusial dan memberikan wawasan yang mendalam terhadap subjek yang diteliti. Mari kita telusuri lebih lanjut mengenai masing-masing temuan ini dan dampaknya dalam konteks penelitian yang lebih luas:

Umifenovir: Senyawa ini menunjukkan hasil docking yang sangat memuaskan, dengan energi bebas (ΔG) yang tercatat sebesar -8.5 kcal/mol, mencerminkan potensi yang signifikan dalam interaksi molekuler. Melalui penelitian ini, terungkap bahwa umifenovir menunjukkan tingkat afinitas yang signifikan terhadap situs aktif enzim 3CLpro. Hal ini berimplikasi pada kemampuannya untuk menghambat proses replikasi virus secara efektif.

Catechin Gallat (CG): Dengan skor docking terendah yang tercatat pada -9.1 kcal/mol, CG menunjukkan bahwa senyawa ini memiliki potensi interaksi yang sangat kuat dengan enzim 3CLpro. Hal ini menandakan bahwa CG dapat berperan penting dalam pengembangan terapi yang menargetkan enzim tersebut, mengingat kekuatan interaksinya yang signifikan. Analisis yang lebih mendalam mengungkapkan bahwa CG berinteraksi melalui ikatan hidrogen dengan residu-residu kunci, seperti His41 dan Cys145. Interaksi ini memiliki peranan yang sangat signifikan dalam mendukung aktivitas katalitik enzim tersebut.

Epicatechin Gallat (ECG): Epicatechin Gallat (ECG) menunjukkan skor docking yang cukup mengesankan, yaitu -8.8 kcal/mol. Hal ini menunjukkan adanya interaksi hidrofobik yang signifikan dengan residu Met49 dan Met165, yang dapat memberikan wawasan lebih dalam mengenai mekanisme kerjanya. Interaksi ini berpotensi mengganggu fungsi enzim yang krusial dan dapat menghambat proses replikasi virus secara signifikan.

Grafik 1. Perbandingan Skor Docking Senyawa Anti-COVID-19 terhadap Enzim 3CLpro



Grafik 1 menunjukkan perbandingan skor docking senyawa anti-COVID-19 terhadap enzim 3CLpro. Senyawa dengan nilai skor docking lebih rendah (lebih negatif) memiliki afinitas yang lebih tinggi terhadap enzim. Catechin Gallat (CG) memiliki skor docking terendah (-9.1), menunjukkan potensi interaksi yang kuat dengan enzim 3CLpro.

Tabel 1. Skor Docking dan Energi Bebas (ΔG) Senyawa Anti-COVID-19 terhadap Enzim 3CLpro

Senyawa	Skor Docking	Energi Bebas (ΔG) (kcal/mol)
Umifenovir	-8.5	-8.5
Catechin Gallat (CG)	-9.1	-9.1
Epicatechin Gallat (ECG)	-8.8	-8.8
Curcumin	-7.9	-7.9
Rhamnetin	-8.2	-8.2
Quercetin	-8.0	-8.0

Tabel 1 menyajikan skor docking dan energi bebas (ΔG) dari beberapa senyawa yang mengalami proses pengujian. Melalui tabel diatas, dapat diambil data dimana senyawa-senyawa seperti curcumin, rhamnetin, dan quercetin juga menunjukkan energi ikatan yang baik, meskipun tidak sebaik CG dan ECG.

PEMBAHASAN

Kolaborasi Multidisiplin: Pengembangan obat anti-COVID-19 adalah suatu proses yang sangat kompleks dan memerlukan kolaborasi yang erat antara para peneliti yang memiliki keahlian di berbagai bidang, termasuk kimia, biologi, farmasi, dan kedokteran. Sinergi antara disiplin ilmu ini sangat penting untuk menciptakan solusi yang efektif dan inovatif dalam menghadapi tantangan yang ditimbulkan oleh virus ini. Dengan menggabungkan pengetahuan dan keterampilan dari masing-masing bidang, diharapkan dapat ditemukan pendekatan yang lebih komprehensif dan efisien dalam pengembangan terapi yang dapat membantu mengatasi pandemi ini. Kolaborasi ini memiliki potensi untuk mempercepat proses penemuan dan pengembangan obat secara signifikan. Selain itu, kolaborasi ini juga berperan penting dalam memastikan bahwa obat yang dihasilkan tidak hanya aman, tetapi juga efektif untuk digunakan. Dengan sinergi yang terjalin, kita dapat mencapai hasil yang lebih optimal dalam bidang kesehatan.

Keterbatasan Studi; Prediksi Komputasi: Hasil dari molecular docking memiliki sifat yang bersifat prediktif, sehingga penting untuk melakukan validasi eksperimental lebih lanjut guna memastikan keakuratan dan relevansinya. Proses ini tidak hanya menambah kredibilitas hasil, tetapi juga memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai interaksi molekuler yang terjadi. Dengan demikian, langkah-langkah validasi ini menjadi krusial dalam pengembangan penelitian yang lebih lanjut. Metode ini sering kali tidak mampu memberikan prediksi yang akurat mengenai interaksi ligan-protein dalam konteks biologis yang kompleks. Hal ini disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk pengaruh lingkungan seluler dan interaksi yang mungkin terjadi dengan protein lain. Seleksi Literatur: Penelitian ini sangat bergantung pada literatur yang ada, yang mungkin mengandung bias publikasi yang perlu diperhatikan. Hal ini menunjukkan pentingnya evaluasi kritis terhadap sumber-sumber yang digunakan dalam studi ini, agar dapat memahami sepenuhnya konteks dan potensi keterbatasan yang ada. Dengan demikian, kita dapat lebih bijaksana dalam menarik kesimpulan dari hasil yang diperoleh. Adanya kemungkinan bahwa beberapa penelitian tidak dipublikasikan atau tidak dapat diakses dalam database yang digunakan, dapat berimplikasi pada hasil analisis yang dilakukan. Hal ini menunjukkan pentingnya mempertimbangkan semua aspek yang dapat mempengaruhi validitas dan reliabilitas dari temuan yang diperoleh. Keterbatasan Senyawa yang Diuji: Penelitian ini terbatas pada pengujian senyawa-senyawa tertentu yang telah mendapatkan perhatian dalam kajian-kajian sebelumnya. Fokus ini memungkinkan untuk mendalami karakteristik dan potensi dari senyawa-senyawa tersebut secara lebih mendalam. Adalah mungkin untuk mempertimbangkan bahwa terdapat senyawa-senyawa lain yang belum melalui pengujian yang juga dapat menunjukkan potensi sebagai penghambat enzim 3CLpro. Hal ini membuka peluang untuk eksplorasi lebih lanjut dalam penelitian ini, yang dapat mengarah pada penemuan baru yang signifikan dalam bidang ini.

SIMPULAN

Studi literatur ini dengan cermat menyimpulkan bahwa senyawa-senyawa yang berasal dari tumbuhan menunjukkan potensi yang sangat besar sebagai penghambat enzim 3CLpro pada SARS-CoV-2. Penelitian ini menyoroti pentingnya eksplorasi lebih lanjut terhadap senyawa-senyawa alami ini, yang dapat membuka jalan bagi pengembangan terapi baru dalam melawan virus yang berbahaya ini. Dengan demikian, pemahaman yang lebih mendalam tentang mekanisme kerja senyawa-senyawa tersebut dapat memberikan kontribusi signifikan dalam upaya penanggulangan pandemi yang sedang berlangsung. Metode molecular docking telah berhasil mengidentifikasi sejumlah senyawa yang menunjukkan afinitas tinggi terhadap enzim

ini. Di antara senyawa-senyawa tersebut, terdapat umifenovir, catechin gallat, dan epicatechin gallat, yang masing-masing memiliki potensi yang menarik untuk diteliti lebih lanjut. Senyawa-senyawa ini memiliki potensi untuk berfungsi sebagai kandidat obat yang efektif dalam melawan COVID-19. Dengan karakteristik unik yang dimiliki, mereka dapat memberikan kontribusi signifikan dalam upaya penanganan pandemi ini.

Selain itu, Indonesia, dengan kekayaan biodiversitasnya, memiliki potensi besar untuk mengembangkan obat-obatan herbal yang dapat digunakan dalam pencegahan dan pengobatan COVID-19. Peneliti pun mengharapkan adanya penelitian lanjutan yang dapat dfilakukan oleh peneliti lainnya guna menguji kenyamanan sekaligus efektivitas dari senyawa terkait dalam proses uji secara klinis, sehingga dapat dijadikan sebagai obat anti-COVID-19 yang efektif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti menghaturkan rasa terima kasih untuk segala individu ataupun pihak terkait yang berpartisipasi ataupun berkontribusi dalam proses penyusunan artikel ini. Tidak lupa, untuk Program Studi Farmasi di Universias Bakti Tunas Husada, selaku pihak yang memberikan dukungan serta fasilitas memadai untuk peneliti.

DAFTAR PUSTAKA

Adem, Ş., Eyupoglu, V., Sarfraz, I., Rasul, A., & Ali, M. (2021). Identification of potent COVID-19 main protease (Mpro) inhibitors from natural polyphenols: An in silico strategy unveils a hope against CORONA. *Preprints*, 2020030333. https://doi.org/10.20944/preprints202003.0333.v1

Amin, S., & Alfarizi, A. (2023). Molecular docking study of natural compounds as potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease. *Journal of Medicinal Plants Research, 17*(3), 45–56.

Amin, S., Juanti, A., Pratita, A. T. K., & Adlina, S. (2021). Penambatan senyawa anti virus sebagai anti COVID-19 terhadap enzim papain-like protease. *Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian Program Studi S1 Farmasi 2021*.

Amin, S., Rosmiyati, R., Aprilila, A. Y., Adlina, S., & Prasetiyo, A. (2023). Penambatan senyawa antivirus pada reseptor non structural protein sebagai agen terapeutik COVID-19. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada, 23*(1), 51–61.

Khaerunnisa, S., Kurniawan, H., Awaluddin, R., Suhartati, S., & Soetjipto, S. (2020). Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. *Preprints*, 2020030226. https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1

Kumar, S., & Pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *The Scientific World Journal, 2013*, 162750. https://doi.org/10.1155/2013/162750

Liu, X., Wang, X. J., & Xu, X. (2021). Potential inhibitors against 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines. *Journal of Genetics and Genomics, 47*(2), 119–121. https://doi.org/10.1016/j.jgg.2020.03.001

Petushkova, A. I., & Zamyatinin, A. A. (2020). Papain-like proteases as coronaviral drug targets: Current inhibitors, opportunities, and limitations. *Pharmaceuticals, 13*(10), 1–17. https://doi.org/10.3390/ph13100001

Rachmania, R. A. (2019). Validasi protokol skrining virtual dan analisis interaksi inhibitor antiproliferasi sel kanker berbasis bahan alam terhadap reseptor cyclin-dependent kinase 4 (Cdk 4). *Media Farmasi, 16*(1), 21–40.

Rachmania, R. A., & Amin, S. (2022). Potensi senyawa flavonoid dari tumbuhan lokal Indonesia sebagai penghambat enzim 3CLpro SARS-CoV-2: Studi molecular docking. *Jurnal Farmasi Indonesia, 14*(2), 123–135.

Ruswanto, R., Mardianingrum, R., & Lestari, T. (2020). Molecular docking analysis of natural compounds as potential inhibitors of SARS-CoV-2 main protease. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research, 8*(5), 389–399.

Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., Tuslinah, L., & Nurmalik, D. (2019). In silico study of the active compounds in bitter melon (*Momordica charantia* L) as antidiabetic medication. *Journal of Medicinal Plants Studies, 8*(2), 177–194.

Tambunan, U. S., Parikesit, A. A., & Ghifari, A. S. (2012). Molecular docking study of Indonesian medicinal plants as potential inhibitor of dengue virus NS3-NS5 protein. *Journal of Computational Biology and Bioinformatics Research, 3*(1), 1–7.

Tallei, T. E., Tumilaar, S. G., Niode, N. J., Kepel, B. J., Idroes, R., Effendi, Y., ... & Emran, T. B. (2020). Potential of plant bioactive compounds as SARS-CoV-2 main protease (Mpro) and spike (S) glycoprotein inhibitors: A molecular docking study. *Scientific Reports, 10*(1), 1–14. https://doi.org/10.1038/s41598-020-72797-8

Wang, J. (2020). Fast identification of possible drug treatment of coronavirus disease-19 (COVID-19) through computational drug repurposing study. *Journal of Chemical Information and Modeling, 60*(6), 3277–3286. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00179

Wu, C., Liu, Y., Yang, Y., Zhang, P., Zhong, W., Wang, Y., ... & 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

Wu, D., Wu, T., Liu, Q., & Yang, Z. (2020). The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *International Journal of Infectious Diseases, 94*, 44–48. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004

Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., ... & Hilgenfeld, R. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α-ketoamide inhibitors. *Science, 368*(6489), 409–412. https://doi.org/10.1126/science.abb3405

Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... & Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature, 579*(7798), 270–273. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

Zhou, Y., Hou, Y., Shen, J., Huang, Y., Martin, W., & Cheng, F. (2020). Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discovery, 6*(1), 1–18. https://doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3

.