

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. PENELITIAN TERDAHULU

Penelitian penambatan molekul dengan senyawa kikkanol E dan Z-3-(2,4,5-trimetoksifenil)-2-propenal terhadap mutasi gen 3CLpro masih terbatas. Riset sebelumnya terkait dengan penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Penelitian Terdahulu

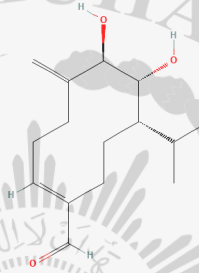
Grup Peneliti	Judul Penelitian	Hasil Penelitian	Persamaan	Perbedaan
(Benarba & Pandiella, 2020)	<i>Medical Plants as Sources of Active Molecules Active Against COVID-19</i>	Penelitian ini megemukakan senyawa pada beberapa tanaman yang berpotensi memberikan efek penghambatan.	Menggunakan produk bahan alami dalam menghambat SARS-CoV-2	Protein dan bahan alami yang berbeda dalam uji <i>in silico</i>
(Ihtimamul, 2021)	<i>Analisis Penambatan molekul, Prediksi Toksisitas, dan Profil Farmakokinetika Kandungan Kimia Tanaman Herbal Indonesia terhadap Target molekuler Terapi Penyakit COVID-19</i>	Dari 239 senyawa aktif yang di docking terdapat 52 senyawa yang memiliki ikatan dengan SARS CoV-2 3CLpro lebih tinggi dari ligan alami dan 2 senyawa yang terbaik memiliki toksisitas paling rendah dari hasil uji toksisitas Kikkanol E dan Z-3-(2,4,5-Trimetoksifenil)-2-Propenal yang memenuhi syarat sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai antivirus COVID-19	Gen yang diteliti 3CLpro SARS-CoV-2, senyawa Kikkanol E dan Z-3-(2,4,5-Trimetoksifenil)-2-Propenal	3CLpro yang sudah dimutasikan menggunakan homologi modeling.
(Yuan et al., 2021)	<i>Global SNP analysis of 11,183 strains reveals high genetic diversity</i>	3CLpro berfungsi sebagai target potensial oleh inhibitor antivirus. Mutasi paling sering ditemukan pada 3CLpro adalah G15S(138 hitungan, globe).	Menggunakan metode homologi modelling 3CLpro yang bermutasi	Menggunakan bahan yang berbeda pada 3CLpro yang dimutasikan Hanya menganalisis struktur protein dari Protein data bank

Penelitian kali ini berdasar pada penelitian Ihtimamul(2021) sebagai dasar homologi modeling menggunakan Biovia Discovery pada gen 3CLpro SARS-CoV-2 terhadap senyawa kikkanol E dan Z-3-(2,4,5-trimetoksifenil)-2-propenal dengan *docking molecular* menggunakan AutoDockTools.

B. LANDASAN TEORI

1. Kikkanol E

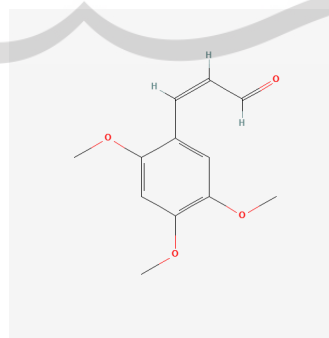
Menurut Jiang *et al* (2021) Kikkanol E merupakan senyawa aktif yang terdapat pada tanaman seruni (*Chrysanthemum indicum*). Kikkanol E memiliki berat molekul 252,35 g/mol dengan formula molekul $C_{15}H_{24}O_3$ (Yoshikawa *et al.*, 2000). Kikkanol E termasuk kategori kelas 1 yang mana memiliki toksisitas rendah sehingga dapat dikatakan terjamin keamanannya. Senyawa kikkanol E memiliki nilai Log P prediksi sebesar 2,11 yang berarti koefisien partisipasinya tidak hidrofobik (Ihtimamul, 2021).



Gambar 2.1 Struktur Kimia 2D Kikkanol E (PubChem, 2006)

2. Z-3-(2,4,5-trimetoksifenil)-2-propenal

Z-3-(2,4,5-trimetoksifenil)-2-propenal merupakan senyawa aktif yang terdapat pada tanaman dringo (*Acorus calamus* L) (Sharma *et al.*, 2020). Formula molekul pada Z-3-(2,4,5-Trimetoksifenil)-2-Propenal yaitu $C_{12}H_{14}O_4$ dengan berat molekulnya yaitu 222,24 g/mol. Struktur molekul senyawa ini dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Struktur Kimia Z-3-(2,4,5-trimetoksifenil)-2-propenal (PubChem, 2010)

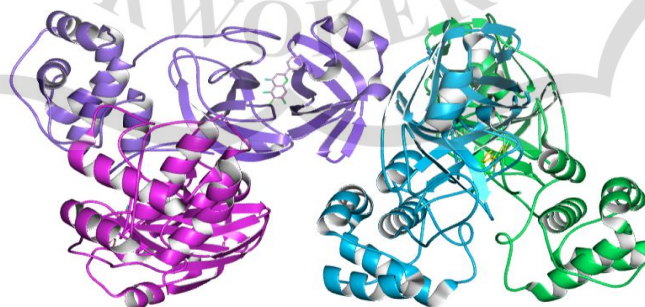
3. 3CLpro (3-chymotrypsin-like protease)

3CLpro adalah salah satu enzim yang penting dalam menentukan kelangsungan hidup SARS-CoV-2 dengan memediasi replikasi dan transkripsi protein-protein pada virus. Pentingnya peran 3CLpro ini menjadikannya salah satu target yang penting dalam mendesain antivirus COVID-19. Berbagai studi telah dilakukan untuk menemukan calon molekul yang efektif menghambat *main protease* SARS-CoV-2 ini. Inhibisi *main protease* akan menyebabkan terganggunya replikasi dan transkripsi protein nonstruktural virus, sehingga dapat mengakibatkan kematian virus. Inhibitor N3 merupakan salah satu inhibitor irreversibel 3CLpro tersebut. Model protein enzim yang telah bermutasi diperoleh melalui *homology modelling* (Jin *et al.*, 2020).

Tabel 2.2 Profil Reseptor SARS-CoV-2 3CLpro PDB: 6M2N

SARS-CoV-2 3CL protease (3CLpro) in complex with a novel inhibitor	
PDB ID	6M2N
Organisme	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
Metode	X-RAY DIFFRACTION
Resolusi	2.20 Å
Ligan	3WL

Reseptor 6M2N 3CLpro memiliki 4 rantai yaitu A, B, C, D dengan *sequence length* sebesar 306 dan memiliki ligan uniknya yaitu 3WL. Keempat rantai protein 3CLpro dapat dilihat pada perbedaan warna rantai molekul pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Visualisasi rantai molekul 6M2N 3CLpro (*6m2n - SARS-CoV-2 3CL Protease (3CLpro) in Complex with a Novel Inhibitor - Summary - Protein Data Bank Japan, 2020*)

4. Penambatan Molekul (molecular docking)

Penambatan (*docking*) molekul merupakan suatu proses dari dua molekul yang dicocokkan melalui penambatan dalam ruang 3D. *Docking* molekul saat ini banyak digunakan dalam rancangan obat modern untuk membantu memahami interaksi obat dan reseptor. Reseptor disini sebagai sisi aktif dari kerja obat yang berperan terhadap efek farmakologi. Teknik komputasi dapat mendukung dan membantu desain senyawa untuk mendapatkan inhibitor yang lebih ampuh melalui mekanisme obat reseptor (Thomsen & Christensen, 2006).

Salah satu aspek kunci dari pemodelan molekul adalah menghitung energi konformasi dan interaksi menggunakan metode mulai dari mekanika kuantum hingga fungsi energi empiris murni. Evaluasi energi *molecular docking* biasanya dilakukan dengan bantuan fungsi skoring. Mengembangkan fungsi penilaian ini merupakan tantangan utama dalam desain obat berbasis struktur. Fungsi penilaian didasarkan pada medan gaya yang awalnya dirancang untuk menimulasikan fungsi protein. Beberapa fungsi penilaian yang digunakan dalam *molecular docking* telah diadaptasi untuk memasukkan istilah-istilah seperti keselamatan dan entropi (Mukesh & Rakesh, 2011).

5. Homologi modeling

Homologi modeling merupakan salah satu metode prediksi struktur komputasi yang digunakan untuk menentukan struktur 3D suatu protein dari urutan asam aminonya berdasarkan template-nya. Permodelan homologi memiliki berbagai macam aplikasi dalam desain obat berbasis struktur, analisis mutasi, wawasan tentang mekanisme pengikatan, identifikasi situs aktif, mencari ligan dan merancang ligan baru, pemodelan spesifisitas substrat, simulasi docking protein-protein, penggantian molekuler dalam perbaikan struktur eksperimental, rasionalisasi hasil eksperimen yang diketahui serta perancangan eksperimen komputasi masa depan dengan menggunakan model yang dihasilkan.

Homologi modeling dapat meninggalkan beberapa pertanyaan yang belum terselesaikan dalam model komputasi. Hal ini dapat dikurangi dengan menggunakan model yang berasal dari struktur yang lebih ditentukan secara eksperimental yang memungkinkan template target yang lebih baik dan sebagai metode yang konsisten, akurat dan progresif untuk perbaikan model dengan menggeser koordinat sejajar dengan keadaan asli dikembangkan (Muhammed & Aki-Yalcin, 2019).

6. PyMol

PyMOL adalah penampil molekuler open source yang dibuat oleh Warren Lyford Delano dan dipasarkan oleh Delano Scientific LLC, yang merupakan perusahaan yang didedikasikan untuk menciptakan alat yang dapat diakses secara universal untuk komunitas ilmiah dan pendidikan. Program ini juga cocok untuk menghasilkan gambar 3D berkualitas tinggi dari molekul kecil dan makromolekul biologis. PyMOL memiliki kemampuan untuk memuat, dan memvisualisasikan molekul dari berbagai format dan sumber. Program dapat dengan mudah dikontrol melalui GUI berbasis menu atau dari sejumlah besar pintasan keyboard. Aplikasi ini dapat diinstal ke melihat, menganalisis, dan menyiapkan gambar grafis protein dan data struktural eksperimental misalnya kristalografi, berbasis NMR dan mikroskop elektron (*PyMOL Pymol*, 2009).

7. PubChem

PubChem adalah database kimia terbuka di *National of Health* (NIH) Peneliti dapat meletakkan data ilmiahnya di PubChem dan orang lain dapat menggunakannya secara publik. Pubchem pertama kali diluncurkan pada tahun 2004 dan telah menjadi sumber informasi kimia utama bagi para ilmuwan, mahasiswa, dan masyarakat umum (PubChem, 2004).

8. Biovia Discovery

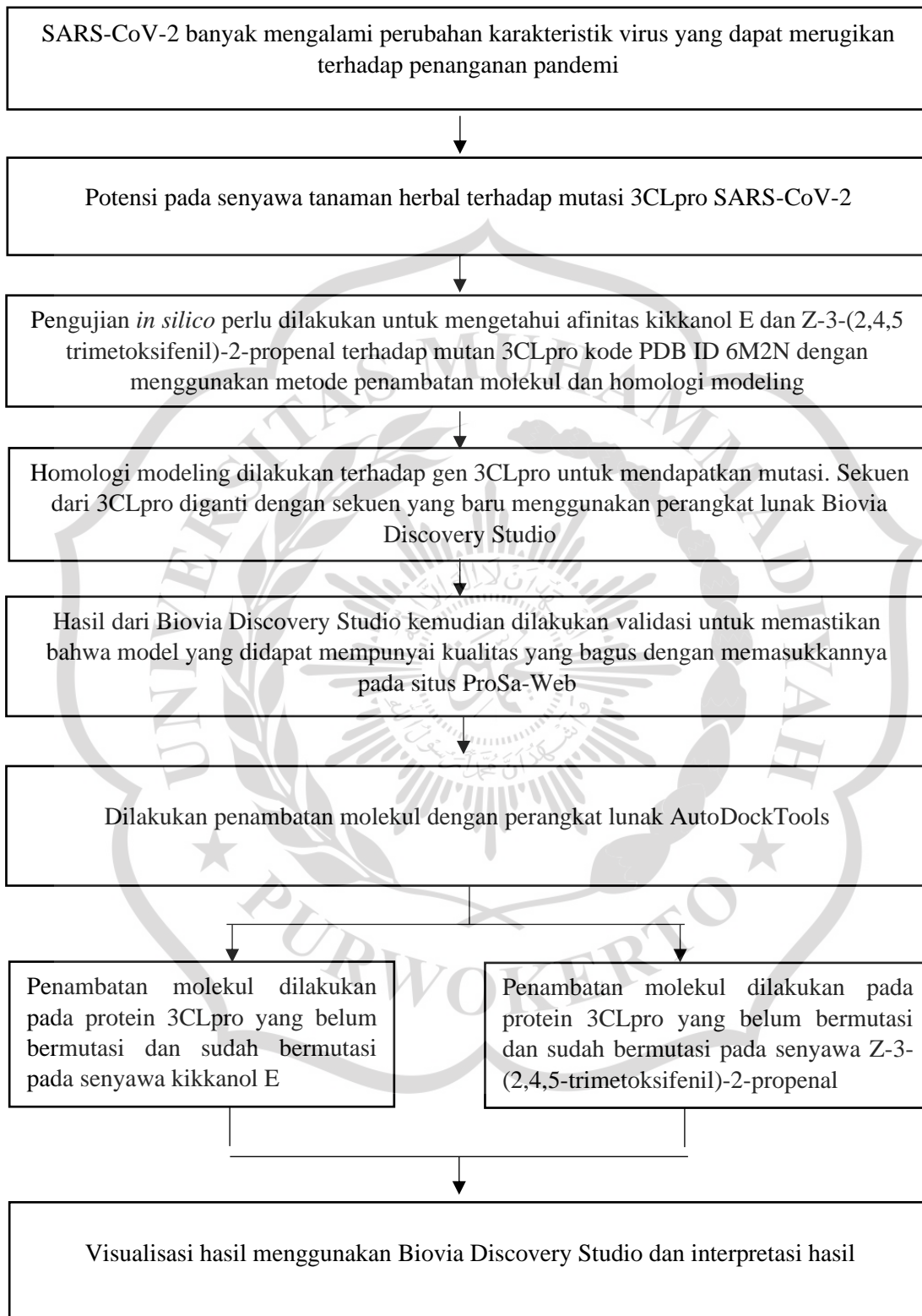
Software biovia discovery adalah sebuah *software* komputer gratis dan kaya akan fitur yang bisa digunakan dalam pemodelan kimia, penentuan afinitas molekul, dan prediksi rasional desain antibodi. Beberapa fitur di biovia discovery studio contohnya visualisasi pada molekuler tingkat lanjut, desain

makromolekuler yang mana bisa memprediksi struktur sekunder dan edit struktur protein. Pada desain berbasis ligan terdapat alat pembuatan sketsa fragmen serta pembuatan farmakofor manual, pada desain berbasis struktur dapat membuat diagram interaksi ligan-reseptor 2D (Dassault Systèmes BIOVIA, 2016).

9. AutoDockTools

AutoDockTools adalah sebuah program baru untuk *docking* molekuler yang selama bertahun-tahun telah dimodifikasi dan ditingkatkan untuk menambah fungsionalitas baru dan dikembangkan untuk memprediksi molekul kecil, seperti substrat atau kandidat obat berikatan dengan reseptor struktur 3D yang diketahui. dan penyaringan virtual yang telah diupgrade percepatannya. AutoDockTools secara signifikan meningkatkan akurasi prediksi mode pengikatan dengan menggunakan *multithreading* pada mesin *multi-core*. AutoDockTools secara otomatis menghitung peta *grid* dan mengelompokkan hasilnya dengan cara yang transparan bagi penggunaannya. AutoDockTools dirancang agar kompatibel dengan format file yang digunakan untuk autodock file struktur (PDBQT) yang dapat dilihat sebagai ekstensi dari format file PDB (Autodock, 2012).

C. KERANGKA KONSEP



D. HIPOTESIS

Binding energy yang dihasilkan pada mutan 3CLpro akan berbeda dibandingkan dengan nilai *binding energy* pada 3CLpro yang belum bermutasi dengan naiknya nilai *binding energy* menandakan bahwa adanya penurunan afinitas terhadap kikkanol E dan Z-3-(2,4,5-trimetoksifenil)-2-propenal.

