

**REVIEW: SIMULASI MOLECULAR DOCKING DAN MOLECULAR DYNAMICS SENYAWA
AKTIF TERHADAP NEURAMINIDASE DARI INFLUENZA**

Aurizal Risandy Irawan, Zelika Mega Ramadhania

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

aurizal.risandy.i@gmail.com

Diserahkan 27/06/2019, diterima 01/08/2019

ABSTRAK

Influenza merupakan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus yang menyerang sistem pernafasan. Oseltamivir merupakan antiviral golongan inhibitor neuraminidase yang dapat menghambat proses penyebaran virus dengan berikatan dengan sisi aktif dari neuraminidase. Munculnya beberapa kasus resistensi oseltamivir dikarenakan adanya mutasi pada urutan asam amino virus. Oleh karena itu, perlu dikembangkan obat alternatif untuk mengatasi penyakit yang disebabkan virus influenza. Beberapa penelitian telah dilakukan dengan menggunakan *molecular docking* dan *molecular dynamics* dalam proses pencarian obat baru. Hasil penelitian menunjukkan bahwa asam ganoderat, witaferin A, flavonoid, turunan *carvone*, turunan asam tiazolidin-4-karboksilat, asam klorogenat, dan violaksantin memiliki potensi yang baik sebagai inhibitor neuraminidase dari virus influenza.

Kata kunci : Influenza, *Molecular Docking*, *Molecular Dynamics*, Neuraminidase

ABSTRACT

Influenza is a disease caused by a viral infection that attacks the respiratory system. Oseltamivir is a neuraminidase inhibitor antiviral that can inhibit the spread of the virus by binding to the active side of neuraminidase. The emergence of several cases of oseltamivir resistance is due to mutations in the amino acid sequence. Therefore, alternative drugs need to be developed to treat influenza virus. Several studies have been conducted using molecular docking and molecular dynamics in the process of finding new drugs. The results showed that ganoderic acid, withaferin A, flavonoids, carvone derivatives, thiazolidine-4-carboxylic acid derivatives, chlorogenic acid, and violaxanthin had good potential as neuraminidase inhibitors of influenza virus.

Keywords: Influenza, *Molecular Docking*, *Molecular Dynamics*, Neuraminidase.

PENDAHULUAN

Virus influenza merupakan virus yang dapat menyebabkan infeksi pernapasan. Anak-anak, orang tua, dan orang-orang dengan penyakit kronis beresiko tinggi untuk mengalami komplikasi parah yang mengarah pada angka morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Di antara tiga genus influenza, virus tipe A adalah patogen paling ganas yang menyebabkan penyakit paling

parah pada manusia, dapat ditularkan ke spesies lain, dan menimbulkan pandemi influenza terhadap manusia (Grienke et al., 2009)

Virus influenza merupakan anggota dari keluarga *Orthomyxoviridae*, sekelompok virus yang mengandung genom RNA untai tunggal. Jenis dari virus influenza (A, B, dan C) yang menginfeksi manusia, dengan virus influenza A dan B menyebabkan morbiditas dan mortalitas

yang signifikan setiap tahun (McAuley et al., 2019). Sementara wabah influenza tahunan pada populasi manusia menyebabkan perkembangan dari antibodi penetralisir terhadap strain virus yang beredar, strain baru muncul secara konstan dalam proses yang disebut sebagai *antigenic drift*. Hal ini dapat terjadi karena terdapat perubahan kecil yang terus terjadi pada gen virus influenza saat melakukan replikasi (McAuley et al., 2019).

Glikoprotein permukaan utama virus influenza adalah hemagglutinin (HA) dan neuraminidase (NA) yang mendominasi permukaan virion dan menjadi target utama dalam proses inhibisi perkembangan virus tersebut. Selain mutasi yang timbul akibat *antigenic drift*, HA dan NA dari virus influenza dapat hadir dalam bentuk yang berbeda. Berdasarkan antigenisitas HA dan NA menggunakan tes serologis dengan serum *hyperimmune*, telah diketahui 16 hemagglutinin (H1-16) dan 9 sub tipe neuraminidase (N1-9) yang diidentifikasi pada burung. Tes ini diekspresikan dalam berbagai kombinasi virus yang diisolasi dari spesies unggas air, dan dua kombinasi tambahan H17N10 dan H18N11 yang telah diidentifikasi dalam kelelawar (Tong et al., 2012, 2013). IAV sub tipe H1N1 dan H3N2 adalah endemik pada manusia, beredar terus-menerus dalam populasi dan menimbulkan wabah musiman (McAuley et al., 2019).

Fungsi dari NA melibatkan interaksi dengan asam sialat, NA berfungsi sebagai enzim yang akan menghidrolisis ikatan galaktosa dengan asam sialat dibagian rantai ujung

oligosakarida glikoprotein. Fungsi lain dari NA adalah untuk melepaskan partikel virus yang telah selesai direplikasi didalam sel host juga mencegah virus yang sudah terbentuk menempel kembali pada reseptor asam sialat. Interaksi asam sialat dengan NA mencegah agregasi virion dan menghentikan pengikatan virus kembali ke sel inang melalui HA, dan memungkinkan pelepasan progeni virion yang efisien dan menyebar ke target sel baru (McAuley et al., 2019).

Pengobatan dan pencegahan pada influenza dapat dilakukan dengan pemberian vaksin dan antiviral. Hingga saat ini, terdapat dua golongan obat antiviral untuk influenza, yaitu golongan inhibitor amantadine dan inhibitor neuraminidase. Oseltamivir merupakan antiviral golongan inhibitor neuraminidase yang dapat menghambat proses penyebaran virus dengan berikatan dengan sisi aktif dari neuraminidase (Ding et al., 2017)

Obat golongan inhibitor neuraminidase mengikat sisi aktif dari neuraminidase untuk mencegah pelepasan dan penyebaran virion dari sel yang terinfeksi selama siklus replikasi. Namun dalam beberapa kasus dilaporkan bahwa terdapat resistensi dari oseltamivir karena mutasi pada urutan asam amino virus (Liu et al., 2014 ; Yen et al., 2013). Resistensi dan sindrom gangguan pernapasan yang disebabkan oleh virus influenza telah menjadi masalah kesehatan masyarakat yang cukup serius. Dengan demikian perlu dikembangkan obat alternatif untuk mengatasi penyakit virus influenza (Muratore et al., 2012).

METODE

Pencarian artikel dilakukan pada *Google Scholar* dengan detail pencarian "molecular dynamics molecular docking neuraminidase" dan didapat 10200 artikel terkait. Didapatkan 18 jurnal inklusi dengan kriteria yang membahas tentang simulasi *molecular dynamics* dan *molecular docking* terhadap neuraminidase dari virus influenza. Dan didapatkan 11 artikel eksklusif dengan kriteria sebelum tahun 2009, merupakan review artikel, dan artikel selain bahasa Indonesia dan bahasa Inggris.

ASAM GANODERAT

Asam Ganoderat merupakan senyawa yang terkandung dalam jamur *Ganoderma lucidum*. Di antara konstituenya, asam ganoderat memiliki beberapa aktivitas farmakologis seperti imunomodulator, antitumor dan antibiosis. Sampai saat ini, ada banyak informasi tentang penggunaan asam ganoderat sebagai adjuvan alternatif dalam pengobatan influenza (Zhu et al., 2015).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai ikatan DM dan Z dari afinitas asam ganoderat masing-masing sebesar -16.83 dan -10.99 kkal/mol sebanding dengan oseltamivir obat komersial saat ini (-23,62 kkal/mol) (Yang et al., 2016).

WITAFERIN A

Witaferin A (WA) merupakan konstituen aktif dari tumbuhan *Withania somnifera* dan telah terbukti memiliki berbagai sifat obat termasuk aktivitas anti-virusnya. Penelitian ini menunjukkan bahwa WA memiliki potensi untuk

melemahkan neuraminidase influenza H1N1 (Cai et al., 2015).

Penelitian ini menunjukkan bahwa witaferin A memiliki potensi yang baik sebagai inhibitor neuraminidase. Studi simulasi *molecular docking* dan *molecular dynamics* yang telah dilakukan menunjukkan stabilitas termodinamika dari kompleks NA-WA. Selain itu, nilai IC₅₀ WA yang diprediksi berada dalam kisaran mikromolar yang artinya semakin membuktikan bahwa WA memiliki potensi yang baik dalam penghambatan neuraminidase. Simulasi dinamika molekuler 10 ns menunjukkan interaksi antara molekul WA dengan residu R152, W178, R292, N294, N347, R371, L134, I 222, Y406, R118, E119, D151, R156, S246, N247, E276, E277, dan G348 dari neuraminidase. Sebagian besar residu ini terletak di situs aktif katalitik, situs pengikatan logam, dan situs glikosilasi, sehingga membuatnya penting dalam menjaga stabilitas dan fungsi struktural protein. Pengikatan residu ini merupakan hal yang penting dalam proses penghambatan enzim (Cai et al., 2015).

FLAVONOID

Flavonoid merupakan metabolit sekunder tanaman yang memiliki 15 atom karbon dan tersebar diberbagai tumbuhan. Saat ini, terdapat lebih dari 5000 flavonoid yang telah diidentifikasi dari berbagai sumber tanaman. Flavonoid memiliki beberapa aktivitas farmakologis seperti gastroprotektif, antioksidan, antiinflamasi, dan antibakteri. Dalam beberapa tahun terakhir, flavonoid telah berulang kali terbukti berperan

sebagai agen antiinfluenza dengan memodulasi aktivitas NA (Rakers et al., 2014).

Dalam penelitian ini, telah dipilih 20 turunan flavonoid untuk mensimulasikan aktivitas farmakologis terhadap neuraminidase H1N1. *Molecular docking*, *molecular dynamics*, dan perhitungan energi bebas digunakan sebagai parameter untuk melihat potensi dari flavonoid sebagai inhibitor neuraminidase (Lu et al., 2012).

Berdasarkan hasil simulasi tersebut, nilai koefisien korelasi antara energi bebas ikatan yang diprediksi dan nilai eksperimental dari 20 inhibitor adalah sama dengan 0,75. Hasil keseluruhan dari simulasi menunjukkan bahwa Arg152, Asn344, Asp151, Asp294, Asn295, Asn325, Glu277, Glu119, Glu228, Ser366, Ser367, Ser180, Ser247, Thr226, Trp179, Tyr402 dan Val346 dapat membentuk ikatan hidrogen antara hidrogen H1ase dan turunan flavonoid. Sementara enam residu (Asn295, Arg152, Glu277, Glu228, Trp179 dan Val346) lebih sering membentuk ikatan hidrogen dari struktur kompleks. Dari hasil simulasi ini, nilai korelasi antara energi bebas ikatan dari semua 20 inhibitor derivatif flavonoid yaitu sebesar 0,75 dan memiliki potensi sebagai inhibitor neuraminidase (Lu et al., 2012).

TURUNAN CARVONE

Carvone merupakan keton monoterpen yang dapat ditemukan secara alami dalam minyak esensial *spearmint*, *Mentha spicata*. Senyawa ini terdiri dari sikloheksanon yang melekat pada rantai samping isopropenil, yang mengandung ikatan rangkap C = C (Jusoh et al, 2018).

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* dari turunan *carvone* untuk menganalisis mode pengikatannya dengan situs aktif neuraminidase (NA). Dua analog *carvone* yang digunakan yaitu CV (A) dan CV (B) dengan 36 ligan yang dirancang diprediksi menghambat neuraminidase menggunakan simulasi *molecular docking*. Simulasi *molecular dynamics* dilakukan untuk membandingkan stabilitas antara ligan A18 dan OTV dengan NA (Jusoh et al., 2018).

Simulasi *molecular docking* menunjukkan bahwa ligan A18 memiliki nilai pengikatan energi terendah sebesar -8.30 kkal/mol dan sebanding dengan OTV dengan $\Delta G_{bind} -8.72$ kkal/mol. A18 membentuk tujuh ikatan hidrogen pada residu Arg292, Arg371, Asp151, Trp178, Glu227, dan Tyr406. Studi simulasi dinamika molekuler menunjukkan bahwa kompleks A18-NA sama stabilnya dengan kompleks OTV-NA selama simulasi MD 50 ns melalui analisis RMSD, RMSF, energi total, ikatan hidrogen, dan perhitungan energi bebas (Jusoh et al., 2018).

TURUNAN ASAM TIAZOLIDIN-4-KARBOKSILAT

Penelitian ini menunjukkan hubungan antara struktur dan aktivitas turunan asam tiazolidin-4-karboksilat sebagai penghambat neuraminidase dari virus influenza menggunakan simulasi *molecular docking* dan *molecular dynamics* (Asadollahi-Baboli, 2013).

Hasil dari analisis simulasi *molecular docking* menunjukkan bahwa turunan asam tiazolidin-4-karboksilat berikatan dengan residu

Arg430, Arg371, Gly429, Ile427, Lys432, Pro431, Tyr347, dan Trp403. Analisis data yang didapat dari hasil simulasi *molecular dynamics* menunjukkan bahwa nilai korelasi antara energi bebas dari semua 27 inhibitor turunan asam thiazolidin-4-karboksilat yaitu sebesar 0,76 dan memiliki potensi sebagai inhibitor neuraminidase (Asadollahi-Baboli, 2013).

ASAM KLOROGENAT

Asam klorogenat merupakan salah satu senyawa polifenol paling banyak ditemukan dalam berbagai produk alami seperti *Lonicera japonica*, kopi, kacang-kacangan, kentang, dan apel. Penelitian secara *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan bahwa asam klorogenat memiliki berbagai aktifitas farmakologis seperti antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi (Shan et al., 2009).

Simulasi *molecular docking* antara asam klorogenat dan neuraminidase telah dilakukan dan nilai energi bebas yang diperoleh dari konformasi terbaik dan rata-rata untuk tiga pose berbeda dari kompleks neuraminidase dengan asam klorogenat masing-masing adalah -9,71 dan -9,27 kkal/mol. dan nilainya lebih rendah daripada kompleks antara H5N1 NA-oseltamivir (-7.13 dan -6.39 kkal/mol). Dengan demikian, asam klorogenat berpotensi menjadi penghambat NA virus H5N1 influenza A yang potensial.

SENYAWA DARI CARICA PAPAYA

Buah *Carica papaya* (pepaya) tersedia di seluruh dunia dan dikenal dengan baik sebagai buah yang sering dikonsumsi. Dalam penelitian ini, dilakukan simulasi *molecular docking* pada

konstituen *Carica papaya* sebagai agen antivirus terhadap influenza A (H1N9). Selanjutnya, dipilih sembilan ligand yang akan dianalisis dengan simulasi *molecular docking* yaitu carpaine, dehydrocarpaine I dan II, cardenolide, asam p-coumaric, asam klorogenat, karicaxanthin, violaxanthin dan zeaxanthin (Radhakrishnan, 2017).

Dalam penelitian ini, ditemukan bahwa tiga ligan (karikaksantin, violaksantin dan zeaksantin) memiliki potensi untuk berikatan dengan semua empat protein target, sedangkan empat ligan (karpain, dehidrokarpain I dan II dan kardenolid) gagal untuk berikatan dengan tiga protein target. Hasil dari simulasi *molecular docking* dan perhitungan energi bebas menunjukkan bahwa violaksantin memiliki energi interaksi tertinggi (-53,54 kkal/mol). Namun, dalam penelitian ini empat ligan (karpain, dehidrokarpain I dan II dan kardenolid) gagal berikatan dengan neuraminidase influenza (Radhakrishnan, 2017).

SIMPULAN

Berdasarkan hasil review yang telah dilakukan dari beberapa artikel mengenai simulasi *molecular docking* dan *molecular dynamics* senyawa aktif terhadap neuraminidase dari influenza, diperoleh bahwa senyawa asam ganoderat, witaferin A, flavonid, turunan *carvone*, turunan asam thiazolidine-4-karboksilat, asam klorogenat, dan violaksantin memiliki potensi yang baik sebagai inhibitor neuraminidase dari virus influenza. Hasil simulasi *molecular docking* dan *molecular dynamics* dari delapan

senyawa tersebut memiliki nilai yang sebanding dengan oseltamivir.

DAFTAR PUSTAKA

- Asadollahi-Baboli, M., & Mani-Varnosfaderani, A. 2013. Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulation, and QSAR Model on Potent Thiazolidine-4-Carboxylic Acid Inhibitors of Influenza Neuraminidase. *Medicinal Chemistry Research*, 22(4), 1700-1710.
- Cai, Z., Zhang, G., Tang, B., Liu, Y., Fu, X., & Zhang, X. 2015. Promising Anti-Influenza Properties of Active Constituent of *Withania somnifera* Ayurvedic Herb in Targeting Neuraminidase of H1N1 Influenza: Computational Study. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 72(3), 727-739.
- Ding, Y., Cao, Z., Cao, L., Ding, G., Wang, Z., & Xiao, W. 2017. Antiviral Activity of Chlorogenic acid Against Influenza A (H1N1/H3N2) Virus and Its Inhibition of Neuraminidase. *Scientific Reports*, 7, 45723.
- Grienke, U., Schmidtke, M., Kirchmair, J., Pfarr, K., Wutzler, P., Dürrwald, R., & Rollinger, J. M. 2009. Antiviral Potential and Molecular Insight into Neuraminidase Inhibiting Diarylheptanoids from *Alpinia katsumadai*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(2), 778-786.
- Jusoh, N., Zainal, H., Hamid, A. A. A., Bunnori, N. M., Halim, K. B. A., & Hamid, S. A. 2018. In Silico Study of Carvone Derivatives as Potential Neuraminidase Inhibitors. *Journal of Molecular Modeling*, 24(4), 93.
- Liu, Q., Ma, J., Strayer, D. R., Mitchell, W. M., Carter, W. A., Ma, W., & Richt, J. A. 2014. Emergence of a Novel Drug Resistant H7N9 Influenza Virus: Evidence Based Clinical Potential of a Natural IFN- α for Infection Control and Treatment. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 12(2), 165-169.
- Lu, S. J., & Chong, F. C. 2012. Combining Molecular Docking and Molecular Dynamics to Predict the Binding Modes of Flavonoid Derivatives with the Neuraminidase of the 2009 H1N1 Influenza A Virus. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(4), 4496-4507.
- McAuley, J., Gilbertson, B., Trifkovic, S., Brown, L. E., & McKimm-Breschkin, J. 2019. Influenza Virus Neuraminidase Structure And Functions. *Frontiers in Microbiology*, 10, 39.
- Muratore, G., Goracci, L., Mercorelli, B., Foeglein, Á., Digard, P., Cruciani, G., & Loregian, A. 2012. Small Molecule Inhibitors of Influenza A and B Viruses that Act by Disrupting Subunit Interactions of the Viral Polymerase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(16), 6247-6252.
- Radhakrishnan, N., Lam, K. W., & Norhaizan, M. E. 2017. Molecular Docking Analysis of Carica Papaya Linn Constituents as Antiviral Agent. *International Food Research Journal*, 24(4), 1819.
- Rakers, C., Schwerdtfeger, S. M., Mortier, J., Duwe, S., Wolff, T., Wolber, G., & Melzig, M. F. 2014. Inhibitory Potency of Flavonoid Derivatives on Influenza Virus Neuraminidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(17), 4312-4317.
- Shan JH, Fu J, Zhao ZH, Kong XQ, Huang H, Luo L, Yin ZM. 2009. Chlorogenic Acid Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Cyclooxygenase-2 Expression in RAW264.7 Cells Through Suppressing NF- κ B and JNK/AP-1 Activation. *Int Immunopharmacol* 1-7.
- Tong, S., Li, Y., Rivallier, P., Conrardy, C., Castillo, D. A., Chen, L. M., et al. 2012. A Distinct Lineage of Influenza A Virus from Bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 4269-4274. doi: 10.1073/pnas.1116200109.
- Tong, S., Zhu, X., Li, Y., Shi, M., Zhang, J., Bourgeois, M., et al. 2013. New world Bats Harbor Diverse Influenza A Viruses.

- PLoS Pathog.* 9:e1003657. doi: 10.1371/journal.ppat.1003657.
- Yang, Z., Wu, F., Yuan, X., Zhang, L., & Zhang, S. 2016. Novel Binding Patterns Between Ganoderic Acids and Neuraminidase: Insights From *Docking*, Molecular Dynamics and MM/PBSA Studies. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 65, 27-34.
- Yen, H. L., McKimm-Breschkin, J. L., Choy, K. T., Wong, D. D. Y., Cheung, P. P. H., Zhou, J., & Webster, R. G. 2013. Resistance to Neuraminidase Inhibitors Conferred by an R292K Mutation in A Human Influenza Virus H7N9 Isolate can be Masked by a Mixed R/K Viral Population. *MBio*, 4(4), e00396-13.
- Zang LY, Cosma G, Gardner H, Castranova V, Vallyathan V. 2003. Effect of Chlorogenic Acid on Hydroxyl Radical. *Mol Cell Biochem*, 247:205–210.
- Zhu, Q.C., Bang, T.H., Ohnuki, K., Sawai, T., Sawai, K., Shimizu, K. 2015. Inhibition of Neuraminidase by Ganoderma Triterpenoids and Implications for Neuraminidase Inhibitor Design. *Scientific Reports*. 5, 13194.