

## Analisis In Silico Aktivitas Antivirus Senyawa Analog Kurkumin

### *In Silico Analysis of Antiviral Activity of Analog Curcumin Compounds*

**Penulis** Esti Mulatsari<sup>1</sup>, Titiek Martati<sup>1</sup>, Esti Mumpuni<sup>1\*</sup>, Nidya Luciana Dewi<sup>1</sup>

**Afiliasi** <sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Pancasila, Jakarta 12640

#### Kata Kunci

- In Silico
- Analog Kurkumin
- Antivirus

#### Keywords

- In Silico
- Curcumin Analogue
- Antiviral

**Diterima** 8 Maret 2020

**Direvisi** 2 September 2020

**Disetujui** 4 November 2020

#### \*Penulis Koresponding

**Esti Mumpuni**

email:

[esti\\_mumpuni@yahoo.com](mailto:esti_mumpuni@yahoo.com)

#### ABSTRAK

Beberapa penelitian menyatakan bahwa modifikasi struktur senyawa kurkumin dapat memperbaiki *bioavailabilitas* dan aktivitas biologis kurkumin. Salah satu cara untuk memprediksi aktivitas biologis analog kurkumin ialah dengan kimia komputasi menggunakan *molecular docking*. Pada penelitian ini dilakukan uji aktivitas senyawa analog kurkumin sebagai antivirus dengan metode *molecular docking* menggunakan software PLANTS, YASARA, MarvinSketch, dan PyMOL untuk visualisasi. Senyawa analog kurkumin sebagai senyawa uji merupakan senyawa hasil sintesis Sardjiman *et al.* (1997) dan Nurfina *et al.* (1997). Penelitian ini menggunakan 5 (lima) macam antivirus dengan masing masing senyawa pembanding, yaitu maravirok, dokosanol, ribavirin, dan zanamivir. Protein target yang sudah tervalidasi berjumlah 5 (lima) reseptor dengan kode PDB 1V2I, 4WEG, 2HWI, 2QAD, dan 3ALP. Berdasarkan penelitian ini telah diperoleh senyawa yang diprediksi aktif sebagai antivirus pada masing-masing reseptor, yaitu 2,5-bis(3,5-ditertbutil-4-hidroksibenzil)siklopentanon (1V2I), 1,7-difenil-1,6-heptadien-3,5-dion (4WEG), 1,7-bis(3,4-dibenziloksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion (2HWI), dan 2,5-bis(3,5-ditertbutil-4-hidroksibenzil)siklopentanon (3ALP).

#### ABSTRACT

*Some studies state that curcumin analog compounds can improve the bioavailability and biological activity of curcumin. One of the methods to predict the bioactivity of curcumin was computational using molecular docking method. This study has done bioactivity tests of curcumin analog compounds as antiviral using the molecular docking method with the software used are PLANTS, YASARA, MarvinSketch, and Pymol for visualization. This study used analog curcumin compounds derived from previous research. This study used five different viral reseptor types. The maraviroc, docosanol, ribavirin, and zanamivir were used as compound control in this research. The validated target protein consists of 5 (five) receptors with PDB codes 1V2I, 4WEG, 2HWI, 2QAD, and 3ALP. Based on this research, compounds that are predicted active as antiviral on each receptors that are: 2,5-bis(3,5-ditertbutyl-4-hydroxy benzyl)cyclopentanone (1V2I), 1,7-diphenyl-1,6-heptadiene-3,5-dione (4WEG), 1,7-bis(3,4-dibenzyloxiphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione (2HWI), and 2,5-bis(3,5-ditertbutyl-4-hydroxybenzyl)cyclopentanone (3ALP).*



## PENDAHULUAN

Virus merupakan mikroorganisme penyebab infeksi yang hanya memiliki satu jenis asam nukleat berupa DNA atau RNA dan membutuhkan makhluk hidup untuk bereplikasi. Salah satu contoh virus DNA adalah virus herpes simpleks yang merupakan virus DNA-*dependent* DNA polimerase. Virus RNA dapat dikelompokkan menjadi virus RNA *sense* positif dan *sense* negatif, contoh virus RNA *sense* positif adalah HIV yang merupakan virus ssRNA-DNA intermediet dan virus hepatitis c yang merupakan virus ssRNA, sedangkan contoh virus RNA *sense* negatif adalah virus parainfluenza yang merupakan virus ssRNA tidak bersegmen dan virus influenza yang merupakan virus ssRNA bersegmen. Virus bereplikasi dengan cara menginduksi gen virus ke dalam sel inang, proses penginduksian gen virus ke dalam sel inang tersebut difasilitasi oleh adanya molekul reseptor (Wilson C.O *et al.* 2011 ; Weitzman dan Fradet-Turcotte, 2018 ).

Molekul reseptor dapat berbentuk protein atau residu karbohidrat yang terdapat pada glikoprotein atau glikolipid. Reseptor yang digunakan dalam penelitian ini adalah reseptor hemagglutinin-neuraminidase yang merupakan glikoprotein pada virus parainfluenza dengan kode PDB 1V2I, neuraminidase yang merupakan reseptor pada virus influenza dengan kode PDB 4WEG, RNA polymerase NS5B yang merupakan reseptor hepatitis C dengan kode PDB 2HWI, reseptor CD4 yang merupakan reseptor utama pada virus HIV dengan kode PDB 2QAD dan reseptor nectin-1 yang merupakan reseptor herpes simpleks dengan kode PDB 3ALP (Cann 2012) . Terdapat beberapa kriteria yang digunakan untuk memilih reseptor, yaitu reseptor yang merupakan struktur kristal, memiliki resolusi kurang dari 2.5 Å dan RMSD yang masih dapat diterima kurang dari 5 (Tyas P.W dan Santoso B, 2018).

Antivirus merupakan senyawa yang dapat menghambat dan/atau menghentikan kerja dan replikasi virus. Obat-obatan yang memerangi infeksi virus disebut obat antivirus. Tidak ada obat antivirus yang efektif untuk banyak infeksi virus. Namun, ada beberapa obat untuk influenza, beberapa obat untuk virus herpes, dan beberapa obat antivirus baru untuk pengobatan infeksi HIV dan hepatitis C (Vardayan dan Hruby, 2016). Antivirus umumnya berasal dari bahan sintesis yang berkerja menghambat replikasi virus dengan mekanisme tertentu. Namun, penggunaan antivirus yang bersifat sintetik menyebabkan efek sitotoksik, disamping itu, peningkatan frekuensi penggunaan antibiotik menyebabkan kemungkinan

resistensi virus terhadap antibiotik menjadi lebih besar, sehingga menurunkan aktivitas antivirus (NFID, 2019). Antivirus yang umum digunakan sering menunjukkan kemanjuran terbatas dan efek samping yang serius, ekstrak herbal telah digunakan untuk tujuan pengobatan sejak zaman kuno dan dikenal karena sifat antivirusnya dan efek samping yang lebih dapat ditoleransi. Dengan demikian, farmakoterapi berbasis alami dapat menjadi alternatif yang tepat untuk mengobati penyakit virus (Ben-Shabat *et al.* 2019). Salah satu tanaman yang dapat berpotensi sebagai antivirus adalah kurkumin (Sohail M.N *et al.* 2011; Mathew, D., & Hsu, W.-L, 2018)

Kurkumin adalah pigmen warna kuning yang diisolasi dari akar *Curcuma longa* (P. D. D. F. Santos *et al.* 2019). Kurkumin memiliki aktivitas yang rendah dalam tubuh akibat adanya metabolisme, oleh karena itu dilakukan modifikasi terhadap struktur kurkumin untuk memperoleh senyawa yang lebih poten, stabil, aman, efektif, dan memiliki aktivitas yang lebih baik. Beberapa modifikasi senyawa kurkumin telah diteliti dan akan digunakan sebagai sampel penelitian yaitu struktur 2,6-dibenzilidenesikloheksanon, struktur 2,5-dibenzildienasiklopentanon, struktur 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-on telah disintesis oleh Sardjiman *et al.* (Sardjiman *et al.* 1997). Struktur 1,7-bis(R-fenil)-1,6-heptadien-3,5-dion yang disintesis oleh Nurfina *et al.* (Nurfina *et al.* 1997). Penelitian untuk mengetahui afinitas senyawa modifikasi kurkumin dapat dilakukan dengan menggunakan pendekatan secara *in silico* dengan metode *molecular docking* dengan memanfaatkan informasi dari struktur dan sifat fisikokimia protein target untuk memprediksi sisi aktif protein yang dapat menimbulkan aktivitas biologis (Iman *et al.* 2018).

## METODE

### Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain 21 senyawa analog kurkumin hasil sintesis Sardjiman *et al.* 1997; 15 senyawa analog kurkumin hasil sintesis Nurfina *et al.* 1997; senyawa kurkuminoid alami, struktur senyawa pembanding antivirus (dokosanol, maravirok, ribavirin, zanamivir); protein target dengan kode PDB 1V2I, 4WEG, 2HWI, 2QAD, 3ALP.

### Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain : Aplikasi PLANTS, YASARA, MarvinSketch, Statistik R, PyMOL, Database PDB, Laptop Aspire E5-476G Intel(R)



Core(TM) i3-6006U CPU @2.00GHz (2CPUs),~1.99GHz, Intel(R) HD Graphics 520, RAM 4 GB, HDD 1 TB, Nvidia GEFORCE 940 MX 64-bit.

### Metode

Metode *molecular docking* yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada metode yang digunakan Purnomo H 2011. Dengan langkah-langkah secara umum sebagai berikut:

**Preparasi Reseptor (target protein).** Struktur kompleks protein dalam format (.pdb) didownload dari website <http://rcsb.org/>. Kemudian dilakukan seleksi terhadap protein target yang akan digunakan berdasarkan struktur dan organisasinya. Kristal protein dipreparasi dengan program YASARA dan dari prosedur ini dapat diperoleh dua file yaitu protein dan native ligand (ligand reference).

**Preparasi Native Ligan, Ligan Pembanding dan Ligan Uji.** Dilakukan preparasi *native* ligan, ligan senyawa pembanding, ligan senyawa uji dengan MarvinSketch pH 7,4. Ligan disimpan sebagai ligand\_2D.mrv. Pilih *Conformational search* lalu simpan hasil pencarian konformasi sebagai ligand dan tipe file .mol2. Prosedur diatas dilakukan untuk setiap satu ligan.

**Validasi Protokol docking.** *Native* ligan yang sudah dipreparasi, lalu redocking dengan struktur kristal protein menggunakan program PLANT melalui program CMD (*Command Prompt*). Dipilih *score* terbaik lalu disimpan dalam bentuk file .mol2. Dihitung besarnya RMSD pose terbaik hasil redocking dengan ligand referensi hasil eksperimen atau struktur kristal protein dengan program YASARA.

**Docking Ligan Uji.** Pada prosedur ini dilakukan *docking* antara masing-masing ligan senyawa uji menggunakan program PLANTS 1.1 menggunakan program CMD (*Command Prompt*). Hasil *docking* diperoleh *score docking* ligan senyawa uji, nilai inilah yang akan dibandingkan dengan *score docking* senyawa induk dan senyawa pembanding.

**Visualisasi Interaksi Ligan dan Reseptor.** Ligan senyawa uji, ligan senyawa induk, *native* ligan, dan protein target *diload* kedalam aplikasi Pymol. Dilakukan visualisasi untuk mengetahui interaksi-interaksi yang terjadi dengan asam amino – asam amino yang ada.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Analisis Reseptor dan Senyawa Pembanding

Reseptor yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari 5 reseptor yang berupa reseptor virus dengan kode pdb 1V2I, 4WEG, 2HWI, 3ALP, 2QAD, kelima reseptor

tersebut dilakukan redocking untuk menentuka nilai RMSD. Nilai RMSD reseptor disajikan dalam **Tabel 1** dan alignment native ligan dengan native ligan hasil redocking ditunjukkan pada **Gambar 1**.

Reseptor 1V2I merupakan reseptor hemagglutinin-neuraminidase pada virus parainfluenza yang bertanggung jawab terhadap pembentukan ikatan antara virus dengan sel inang (Lawrence, M.C., *et al.* 2004). Pada reseptor ini digunakan zanamivir sebagai senyawa pembanding dikarenakan zanamivir berkerja dengan cara menghambat aktivitas neuraminidase virus. Reseptor 4WEG merupakan reseptor neuraminidase pada virus influenza yang bertanggung jawab pada pelepasan protein virus yang baru terbentuk (Streltsov, V.A, *et al.* 2015). Pada reseptor ini digunakan zanamivir sebagai senyawa pembanding dikarenakan zanamivir bekerja dengan cara mengganggu pelepasan protein virus (Kimberlin, 2018). Reseptor 2HWI merupakan reseptor virus hepatitis C NS5B yang merupakan RNA polymerase yang berperan pada proses replikasi dan interaksi virus hepatitis C (Yan S *et al.* 2006). Pada reseptor ini digunakan ribavirin sebagai senyawa pembanding dikarenakan ribavirin bekerja dengan cara mengganggu pembentukan guanosin trifosfat pada saat replikasi virus (Kimberlin, 2018). Reseptor 2QAD merupakan reseptor CD4 HIV yang bertanggung jawab pada saat pengikatan virus dengan sel inang sehingga memungkinkan terjadinya fusi antara virus dengan sel inang (Huang, C.C. 2007). Pada reseptor ini digunakan maravirok sebagai senyawa pembanding karena maravirok bekerja dengan cara mengganggu pengikatan antara HIV dengan CD4 (Ray N. 2009). Reseptor 3ALP merupakan reseptor nectin-1 HSV (Narita *et al.* 2011). Pada reseptor ini digunakan dokosanol sebagai senyawa pembanding dikarenakan dokosanol berkerja dengan cara menghambat fusi antara membrane plasma dan selubung HSV, sehingga mencegah masuknya virus kedalam sel (Aoki F.Y, 2014).

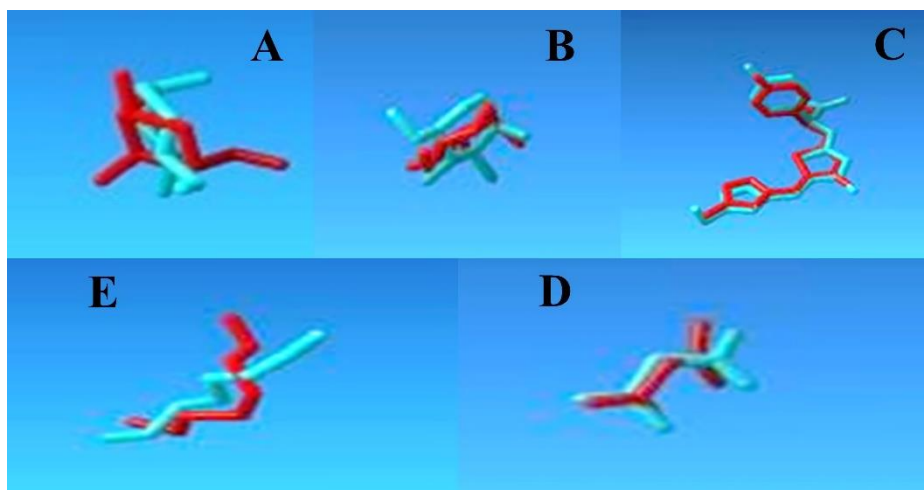
### Simulasi Docking

Terdapat 39 senyawa analog kurkumin yang diuji aktivitas antivirus terhadap reseptor virus dengan metode molecular docking, 39 senyawa tersebut terdiri dari analog kurkumin alami dan sintesis. Analog kurkumin alami yaitu kurkumin, demetoksikurkumin, dan bisdemetoksikurkumin. Analog kurkumin sintesis yang diuji yaitu analog kurkumin hasil sintesis Sardjiman *et al* (1997), dan Nurfina *et al* (1997). Nilai *ChemPLP* senyawa yang diuji ditampilkan dalam **Tabel 2**.



**Tabel 1.** Nilai RMSD Reseptor

No.	Kode PDB	Reseptor	Resolusi (Å)	Skor RMSD (Å)
1.	1V2I	Hemagglutinin-neuraminidase glycoprotein	2.2	2.4806
2.	4WEG	Neuraminidase	2.1	1.244
3.	2HWI	RNA-directed polymerase NS5B	2	1.0968
4.	2QAD	T-cell surface glycoprotein CD4	3.3	1.3641
5.	3ALP	Nectin-1	2.804	1.7573

**Gambar 1.** Superimpose senyawa native ligan dengan native ligan hasil redocking reseptor A)1V2I; B) 4WEG; C) 2HWI; D) 2QAD; E) 3ALP; biru = *native ligand*, merah = hasil redocking *native ligand***Tabel 2.** Nilai *ChemPLP* Senyawa Kurkuminoid Alami dan Senyawa Perbandingan

Reseptor (kode pdb)	1V2I	2WEG	2HWI	2QAD	2ALP
Kurkumin	-72.9839	-20.0148	-84.2105	-64.173	-73.3397
Demetoksikurkumin	-75.3301	-20.0118	-87.5264	-63.6405	-77.082
Bisdemetoksikurkumin	-71.113	-19.9883	-89.7853	-60.7671	-76.1585
Native ligand	-53.3619	-20.0133	-106.092	-17.3954	-63.5143
Zanamivir	-18.4081	-18.4081			
Ribavirin			-75.1554		
Maravirok				-63.4331	
Dokosanol					-71.6342

Berdasarkan skor *docking* (*ChemPLP*) senyawa kurkuminoid alami pada masing-masing reseptor 1V2I, 4WEG, 2HWI, 2QAD, dan 3ALP (**Tabel 2**) Senyawa kurkuminoid alami memiliki afinitas lebih baik dibandingkan dengan senyawa perbandingan yang dilihat berdasarkan skor *ChemPLP*, dimana semakin kecil skor maka semakin baik afinitasnya. Apabila semakin baik afinitas, maka dapat diprediksi aktivitasnya semakin baik. Pada reseptor 2QAD, maravirok sebagai senyawa perbandingan masih memiliki afinitas lebih baik dibandingkan dengan bisdemetoksikurkumin.

Berdasarkan hasil *docking* dengan nilai *ChemPLP* yang ditampilkan pada **Tabel 3**, diperoleh satu senyawa analog kurkumin hasil sintesis yang memiliki nilai *ChemPLP* terbaik (paling negatif) pada masing-masing reseptor. Hasil *docking* memberikan nilai *ChemPLP* yang berbeda-beda dikarenakan mekanisme antivirus dari senyawa uji dan senyawa perbandingan berbeda pada masing-masing reseptor. Senyawa yang memiliki nilai *ChemPLP* terbaik merupakan senyawa yang memiliki selektifitas lebih baik terhadap reseptor.



**Tabel 3.** Nilai *ChemPLP* Senyawa Analog Kurkumin Hasil Sintesis Sardjiman *et al.* Nurfina *et al.* dan Senyawa Pemanding

Reseptor	1V2I	4WEG	2HWI	2QAD	3ALP
Senyawa Uji	Zanamivir -67.1235	Zanamivir r - 18.4081	Ribavirin -75.1554	Maravirok -63.4331	Dokosan ol - 71.6342
2,6-bis(4-hydroxybenzyl)cyclohexanone	-62.8868	-16.5539	-83.1138	-40.9539	-61.6336
2,6-bis(4-hydroxy-3-methoxybenzyl) cyclohexanone	-66.1691	-14.9501	-74.7166	-43.1712	-54.7559
2,6-bis(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl) cyclohexanon	-65.0184	-20.0409	-82.0325	-54.0402	-64.0091
2,6-bis(3,5-dietil-4-hydroxybenzyl)cyclohexanon	-60.967	-7.87515	-75.6746	-43.7575	-58.6408
2,6-bis(4-hydroxy-3,5 diisopropylbenzyl)cyclohexanon	-49.3672	-6.74417	-70.7971	-32.4712	-57.7325
2,6-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)cyclohexanon	-65.6551	-8.48814	-98.4228	-47.4661	-70.1406
2,6-bis(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)cyclohexanon	-55.5329	-12.8469	-66.9169	-42.5975	-55.048
2,6-bis(3,5-dichloro-4-hydroxybenzyl) cyclohexanon	-59.7174	-16.9898	-76.2346	-47.5027	-62.1913
2,5-bis(4-hydroxybenzyl)cyclopentanone	-64.551	-19.9796	-84.8732	-51.2226	-60.3469
2,5-bis(4-hydroxy-3-methoxybenzyl) cyclopentanone	-66.9354	-20.0461	-75.0495	-48.5854	-62.8671
2,5-bis(4-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl) cyclopentanone	-67.2665	-20.0329	-78.7808	-46.7483	-64.5092
2,5-bis(3,5-dietil-4-hydroxybenzyl)cyclopentanone	-68.069	-14.9698	-81.3762	-44.8806	-65.9514
2,5-bis(4-hydroxy-3,5-diisopropylbenzyl)cyclopentanone	-58.7778	-16.0007	-81.0196	-40.8679	-66.8411
2,5-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)cyclopentanone	-79.4233	-14.9163	-99.5836	-55.6998	-77.4226
2,5-bis(4-hydroxy-3,5- dimethoxybenzyl)cyclopentanone	-60.1544	-20.0416	-77.0338	-36.6892	-64.3916
2,5-bis(3,5-dichloro-4-hydroxybenzyl) cyclopentanone	-65.1599	-20.0338	-77.3902	-47.2892	-64.7661
1,5-bis(4-hydroxyfenil)-1,4- pentadien-3-on	-64.9502	-20.0567	-90.5282	-56.7519	-67.4916
1,5-bis(4-hydroxy-3-methoxybenzyl)-1,4-pentadien-3-on	-65.6133	-20.0393	-83.6671	-55.9855	-66.4248
1,5-bis(4-hydroxy-3,5- dimethylbenzyl)-1,4-pentadien-3-on	-65.7632	-20.0501	-85.5808	-52.8826	-67.2386
1,5-bis(4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzyl)-1,4-pentadien-3-on	-65.8488	-20.0485	-79.307	-53.0725	-64.5598
1,5-bis(3,5-dikloro-4-hydroxybenzyl)-1,4-pentadien-3-on	-64.9376	-20.0518	-82.6949	-53.1183	-65.515
1,7-diphenyl-1,6-heptadiene-3,5- dione	-69.426	-20.0801	-84.9667	-56.6552	-64.9006
1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione	-61.5059	-20.0426	-78.1572	-53.8344	-63.0417
1,7-bis(4-hydroxy-3- methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione	-64.5886	-20.0445	-82.5658	-53.3129	-66.4624
1,7-bis(3-methoxyphenyl)-1,6- heptadiene-3,5-dione	-69.3808	-20.0668	-83.4994	-56.7309	-57.2873
1,7-bis(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione	-60.7548	-20.0309	-79.9027	6.6647	-65.3814
1,7-bis(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-1,6-heptadiene-3,5- dione	-64.0691	-20.543	-83.5113	-50.1528	-68.2059
1,7-bis(3,5-dietil-4-hydroxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione	-64.5074	-14.9401	-84.4558	-47.4707	-70.9469
1,7-bis(4-hydroxyfenil-3,5- diisopropilphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione	-59.586	-15.9135	-85.6827	-41.8134	-73.6931
1,7-bis(2-methoxyphenyl)-1,6- heptadiene-3,5-dione	-69.3513	-20.0592	-85.0399	-60.9403	-65.8152
1,7-bis(4-chlorophenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione	-62.5869	-20.0564	-82.1692	-49.812	-62.8866
1,7-bis(4-methoxyphenyl)-1,6- heptadiene-3,5-dione	-62.7896	-20.0519	-81.8752	-50.2766	-61.9859
1,7-bis(4-methylphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione	-62.7326	-20.0564	-82.1446	-49.9957	-63.1136
1,7-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-1,6- heptadiene-3,5-dione	-60.7092	-20.0117	-81.2002	-28.3578	-66.0016
1,7-bis(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione	-62.5429	-20.0371	-79.6729	-44.4656	-68.8282
1,7-bis(3,4-dibenziloksfenil)-1,6-heptadien-3,5-dione	-54.4502	-15.3671	-121.168	12.6296	-63.4974



**Tabel 4.** Perbandingan Nilai ChemPLP Terbaik Senyawa Analog Kurkumin dibanding Senyawa Kurkumin

Kode PDB reseptor	Nama Senyawa	Skor Terbaik			Prediksi Afinitas
		Senyawa Uji	Senyawa Kurkumin	Senyawa Pemanding	
1V2I	2,5-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)cyclopentanon	-79.4233	-72.9839	-67.1235	Lebih Baik
4WEG	1,7-diphenyl-1,6-heptadiene-3,5-dione	-20.0801	-20.0148	-18.4081	Lebih Baik
2HWI	1,7-bis(3,4-dibenziloksfenil)-1,6-heptadien-3,5-dione	-121.168	-84.2105	-75.1554	Lebih Baik
2QAD	1,7-bis(2-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione	-60.9403	-64.173	-63.4331	Kurang Baik
3ALP	2,5-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)cyclopentanon	-77.4226	-73.3397	-71.6342	Lebih Baik

Senyawa-senyawa yang diprediksi kurang aktif kemungkinan memiliki aktivitas lebih baik sebagai antivirus dengan mekanisme yang berbeda. Senyawa-senyawa uji dengan nilai *ChemPLP* terbaik dibandingkan dengan nilai *ChemPLP* antivirus senyawa pembanding. Senyawa-senyawa uji berupa analog kurkumin yang memberikan nilai *ChemPLP* lebih baik dapat dilihat dari nilai *ChemPLP* yang lebih negatif dibandingkan dengan senyawa pembanding. Hal ini dikarenakan semakin negatif nilai *ChemPLP* maka ikatan akan semakin kuat, sehingga afinitas semakin baik.

Pada reseptor 1V2I senyawa 2,5-bis(3,5-ditertbutyl-4-hydroxybenzyl)-cyclopentanon yang merupakan senyawa hasil sintesis Sardjiman *et al.* memberikan nilai *ChemPLP* terbaik yaitu sebesar -79.4233. Data tersebut dibandingkan dengan nilai *ChemPLP* zanamivir sebesar 67.1235. Berdasarkan skor *docking*, senyawa 2,5-bis(3,5-ditertbutyl-4-hydroxybenzyl)cyclopentanon memiliki afinitas pada reseptor 1V2I yang lebih baik dibanding zanamivir pada reseptor tersebut (**Tabel 4**).

Pada reseptor 4WEG senyawa 1,7-diphenyl-1,6-heptadiene-3,5-dione yang merupakan senyawa hasil sintesis Nurfina *et al.* memberikan nilai *ChemPLP* terbaik sebesar -20.0801. Data tersebut dibandingkan dengan nilai *ChemPLP* zanamivir sebesar -18.4081. Berdasarkan skor *docking*, senyawa 1,7-diphenyl-1,6-heptadiene-3,5-dione memiliki afinitas pada reseptor 4WEG lebih baik dibanding zanamivir pada reseptor tersebut.

Pada reseptor 4WEG senyawa 1,7-diphenyl-1,6-heptadiene-3,5-dione yang merupakan senyawa hasil sintesis Nurfina *et al.* memberikan nilai *ChemPLP*

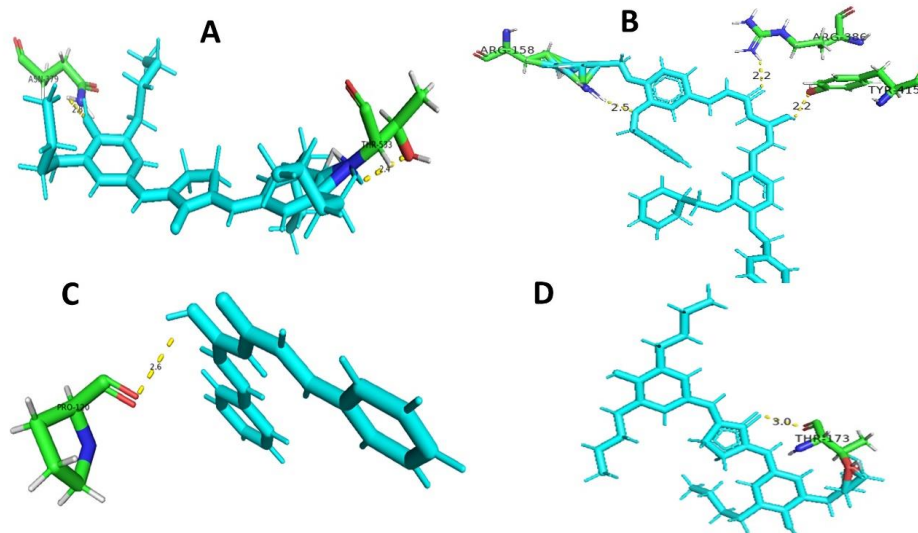
terbaik sebesar -20.0801. Data tersebut dibandingkan dengan nilai *ChemPLP* zanamivir sebesar -18.4081. Berdasarkan skor *docking*, senyawa 1,7-diphenyl-1,6-heptadiene-3,5-dione memiliki afinitas pada reseptor 4WEG lebih baik dibanding zanamivir pada reseptor tersebut.

Pada reseptor 2HWI senyawa 1,7-bis(3,4-dibenziloksfenil)-1,6-heptadien-3,5-dione yang merupakan senyawa hasil sintesis Nurfina *et al.* memberikan nilai *ChemPLP* terbaik sebesar -121.168. Data tersebut dibandingkan dengan nilai *ChemPLP* ribavirin sebesar -75.1554. berdasarkan skor *docking*, senyawa 1,7-bis(3,4-dibenziloksfenil)-1,6-heptadien-3,5-dione memiliki afinitas pada reseptor 2HWI lebih baik dibandingkan dengan senyawa pembanding pada reseptor tersebut.

Pada reseptor 2QAD senyawa 1,7-bis(2-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione yang merupakan senyawa hasil sintesis Nurfina *et al.* memberikan nilai *ChemPLP* terbaik sebesar -60.9403. Data tersebut dibandingkan dengan nilai *ChemPLP* maravirok sebesar -63.4331. Berdasarkan skor *docking*, maravirok memiliki afinitas pada reseptor 2HWI lebih baik dibanding senyawa uji pada reseptor tersebut.

Pada reseptor 3ALP senyawa 2,5-bis(3,5-ditertbutyl-4-hydroxybenzyl)-cyclopentanon yang merupakan senyawa hasil sintesis Sardjiman *et al.* memberikan nilai *ChemPLP* terbaik sebesar -77.4226. Data tersebut dibandingkan dengan nilai *ChemPLP* dokosanol sebesar -71.6342. Berdasarkan skor *docking*, senyawa 2,5-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)cyclopentanon memiliki afinitas pada reseptor 3ALP lebih baik dibandingkan dokosanol pada reseptor tersebut.





**Gambar 2.** Ikatan hidrogen senyawa representative aktif dengan asam amino reseptor A) 2,5-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)cyclopentanone (1V2I); B) 1,7-bis(3,4-dibenziloksfenil)-1,6-heptadien-3,5-dione (2HWI); 1,7-diphenyl-1,6-heptadiene-3,5-dione (4WEG); D) 2,5-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)cyclopentanone (3ALP)

Berdasarkan perbandingan skor *docking* antara senyawa kurkumin dengan senyawa analog kurkumin hasil sintesis, pada reseptor 1V2I senyawa kurkumin hasil sintesis memiliki skor *ChemPLP* lebih baik dibandingkan senyawa analog kurkumin alami sebesar -79.4233, hal ini dapat dilihat dari skor *docking* yang lebih negatif. Sehingga pada reseptor 1V2I, senyawa 2,5-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)cyclopentanone dapat diprediksi memiliki aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa induk. Pada reseptor 4WEG senyawa kurkumin memiliki skor *ChemPLP* sebesar -20.0148. Bila dibandingkan dengan senyawa analog kurkumin sintesis, maka senyawa 1,7-diphenyl-1,6-heptadiene-3,5-dione dapat diprediksi memiliki aktivitas lebih baik dibandingkan dengan senyawa induknya. Pada reseptor 2HWI senyawa kurkumin memiliki skor *ChemPLP* sebesar -84.2105. Bila skor tersebut dibandingkan dengan senyawa 1,7-bis(3,4-dibenziloksfenil)-1,6-heptadien-3,5-dione pada reseptor yang sama, senyawa analog kurkumin hasil sintesis dapat diprediksi memiliki aktivitas lebih baik dibandingkan dengan senyawa induk. Pada reseptor 2QAD, kurkumin memiliki nilai *ChemPLP* sebesar -64.173. Bila skor tersesebut dibandingkan dengan nilai *ChemPLP* senyawa analog kurkumin hasil sintesis, maka kurkumin diprediksi memiliki aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa hasil modifikasinya. Pada reseptor 3ALP, senyawa 2,5-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)cyclopentanone diprediksi memiliki aktivitas lebih baik dibandingkan dengan kurkumin

sebagai senyawa induk. Hal ini dapat dilihat dari perbandingan skor *ChemPLP* antara senyawa analog kurkumin hasil sintesis dengan kurkumin sebagai senyawa induk. Berdasarkan data hasil uji statistik, *p-value* dari senyawa uji terbaik menunjukkan nilai kurang dari 0.05, berarti terdapat perbedaan bermakna antara senyawa uji dan senyawa pembanding.

#### Visualisasi Senyawa Interaksi Senyawa Analog Kurkumin dengan Reseptor

**Gambar 2** menunjukkan ikatan hidrogen antara senyawa representative aktif dengan asam amino pada reseptor. Senyawa 2,5-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)cyclopentanone membentuk ikatan hidrogen dengan asam amino ASN-379 dan THR-533 pada reseptor 1V2I. Senyawa 1,7-bis(3,4-dibenziloksfenil)-1,6-heptadien-3,5-dione membentuk ikatan hidrogen dengan asam amino ARG-158, ARG-386, TYR-415 pada reseptor 2HWI. Senyawa 1,7-diphenyl-1,6-heptadiene-3,5-dione membentuk ikatan hidrogen dengan asam amino PRO-120 pada reseptor 4WEG. Senyawa 2,5-bis(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzyl)cyclopentanone membentuk ikatan hidrogen dengan asam amino THR-173 pada reseptor 3ALP.



**SIMPULAN**

Senyawa analog kurkumin yang diprediksi memiliki aktivitas antivirus yang efektif antara lain 2,5-bis(3,5-ditertbutil-4-hidroksibenzil)siklopentanon; 1,7-difenil-1,6-heptadien-3,5-dion; 1,7-bis(3,4-dibenziloksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion; 2,5-bis(3,5-ditertbutil-4-hidroksibenzil)siklopentanon. Senyawa tersebut potensial untuk dikembangkan dalam proses sintesis dan uji secara in vitro dan in vivo sebagai antivirus.

**UCAPAN TERIMAKASIH**

Terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Pancasila atas Program Hibah Internal Insentif Penelitian Fakultas Farmasi Universitas Pancasila dengan No. Kontrak 003/FF-UP/NPJ/PPI/VII/2019.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Ben-Shabat S., Yarmolinsky L., Porat D, Dahan A. 2020. Antiviral effect of phytochemicals from medicinal plants: Applications and drug delivery strategies. *Drug Deliv. and Transl. Res.* 10:354–367.
- Cann AJ. 2012. *Principles of Molecular Virology.. Principles of Molecular Virology.* 5th ed. United Kingdom (44): Elsevier Ltd.
- Host DNA Damage Response *Annu. Rev. Virol.* 5:141-164.
- <https://www.nfid.org/antibiotic-resistance/what-is-antibiotic-resistance/>. diakses 4 agustus, 2020.
- Huang, C.-C., Lam, S.N., Acharya, P., Tang, M., Xiang, S.-H., Hussan, S.S., Stanfield, R.L., Robinson, J., Sodroski, J., Wilson, I.A., Wyatt, R., Bewley, C.A., Kwong, P.D. 2007. Structures of the CCR5 N terminus and of a tyrosine-sulfated antibody with HIV-1 gp120 and CD4. *Science* 317: 1930-1934. DOI: 10.1126/science.1145373
- Iman N, Hakim L, Hidayati N. 2018. Molecular Modeling of An Analog Of Curcumin Compounds Computational Chemistry Methods Ab-Initio HF / 4-31G..
- Lawrence, M.C., Borg, N.A., Streltsov, V.A., Pilling, P.A., Epa, V.C., Varghese, J.N., McKimm-Breschkin, J.L., Colman, P.M.. 2004. Structure of the Haemagglutinin-neuraminidase from Human Parainfluenza Virus Type III, *J Mol Biol* 335: 1343-1357. DOI: 10.1016/j.jmb.2003.11.032
- Mathew, D., & Hsu, W.-L. 2018. . Antiviral potential of curcumin. *Journal of Functional Foods*, 40, 692–699. doi:10.1016/j.jff.2017.12.017
- Matthew D. Weitzman and Amélie Fradet-Turcotte. . 2016. Virus DNA Replication and the
- Narita, H., Yamamoto, Y., Suzuki, M., Miyazaki, N., Yoshida, A., Kawai, K., Iwasaki, K., Nakagawa, A., Takai, Y., Sakisaka, T. 2011. Crystal Structure of the cis-Dimer of Nectin-1: implications for the architecture of cell-cell junctions. *J Biol Chem* 286: 12659-12669. DOI: 10.1074/jbc.M110.197368
- Nurfina AN, Reksohadiprodjo MS, Timmerman H, Jenie UA, Sugiyanto D, Van Der Goot. 1997. Synthesis of some symmetrical curcumin derivatives and their antiinflammatory activity. *Eur J Med Chem*;
- P. D. D. F. Santos, *et al.* 2019. Nanoencapsulation of curcuminoids extracted from *Curcuma longa* L. and evaluation of cytotoxic, enzymatic, antioxidant and anti-inflammatory activities, *Food Funct.*, , DOI: 10.1039/C8FO02431F
- Purnomo H. 2011. *Kimia Komputasi: Molecular docking PLANTS (Protein-Ligand ANT System)*. Yogyakarta: Pustaka Belajar;
- Ruben Vardanyan, Victor Hruby, 2016. Antiviral Drugs, in *Synthesis of Best-Seller Drugs*, p687-736.
- Sardjiman S, Reksohadiprodjo M. 1997. 1, 5-Diphenyl-1, 4-pentadiene-3-ones and cyclic analogues as antioxidative agents. *Synthesis and structure-activity relationship.* *Eur J Med Chem*; 32(7–8):625–30.
- Sohail MN, Rasul F, Karim A, Kanwal U, Attitalla IH. 2011. Plant as a Source of Natural Antiviral Agents. *Asian J Anim Vet Adv*;
- Streltsov, V.A., Pilling, P., Barrett, S., McKimm-Breschkin, J.L. Catalytic mechanism and novel receptor binding sites of human parainfluenza virus type 3 hemagglutinin-neuraminidase (hPIV3 HN). 2015. *Antiviral Res.* 123: 216-223. DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.08.014
- Tyas PW, Santoso B. 2018. Afinitas Ikatan Senyawa Dalam Kulit dan Biji Buah Jeruk Keprok serta Adas Bintang terhadap sintase III 3-oksoasil- [ asil-carrier-protein ] dan Reduktase Enoyl-ACP ( InhA ) *Myobacterium tuberculosis*. 7th Univ Res Colloquium;
- Wilson CO, Gisvold O, Doerge RF. 2011. *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical chemistry*. 12th ed. John M. Beasle J, Block JH, editors. Animal Genetics. Lippincott Williams & Wilkins, A Wolters Kluwer business;
- Yan, S., Appleby, T., Larson, G., Wu, J.Z., Hamatake, R., Hong, Z., Yao, N. 2006. Structure-based design of a novel thiazolone scaffold as HCV NS5B polymerase allosteric inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 16: 5888-5891. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.08.056.

