

## PENAMBATAN MOLEKUL GLUTATION FAUNA LAUT TERHADAP RESEPTOR DARI BEBERAPA PENYAKIT VIRUS

(*Molecular docking of marine fauna glutathion towards receptors of several viral diseases*)

Q Xaxa Alvin Kai<sup>1</sup>, Inneke F. M. Rumengan<sup>1\*</sup>, Rosita A. J. Lintang<sup>1</sup>, Stenly Wullur<sup>1</sup>, Deiske A. Sumilat<sup>1</sup>, Henneke Pangkey<sup>2</sup>, dan Hein A. Luntungan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Ilmu Kelautan, FPIK, UNSRAT

<sup>2</sup>Program Studi Budidaya Perairan, FPIK, UNSRAT

<sup>3</sup>Dinas Kesehatan, Provinsi Sulawesi Utara

\*Corresponding author: [innekerumengan@unsrat.ac.id](mailto:innekerumengan@unsrat.ac.id)

### ABSTRACT

Glutathion is a tripeptides produced by almost all living creatures, including marine fauna such as rotifers and shrimps. Judging from the important molecular role of glutathion in living cell, the ability of glutathion as antiviral compound, has been assed by application of the *AutodockTools* to predict the ability of glutathion as ligand to bind receptors of several viral diseases such as covid-19, malaria, and hepatitis B. Docking results of glutathion toward target receptor were shown by the parameter, Gibbs energy value, and supported by other data such as the amount of hidrogen bond, amino acid residues, and bond distance. Evidently, the glutathion could bind to each receptor of covid-19, malaria and hepatitis B, with values of Gibbs energy ( $\Delta G$ ), -7,9, 7,1 and -7,1 kcal/mol, respectively. This proves that glutathion has ability to bind covid-19 receptor, even stronger than its ability to bind receptors of other viral diseases, and to the remdesevir. Between glutathion and covid-19 receptor, there were 11 hidrogen bonds, with distance ranged from 2,76 to 3,25 Å. These were stronger than those between glutathion and receptors of malaria and hepatitis B, only 8 and 4 Å hidrogen bonds, respectively. To develop glutathion as antiviral drug, it is necessary to carry out *in vitro* and *in vivo* analyses, prior to clinical test. Therefore, it requires to explore the marine fauna species that produce glutathion and their cultivation.

**Keywords:** *molecular docking, glutathion, marine fauna, autodock vina, viral diseases, binding affinity*

Glutation merupakan senyawa tripeptida yang diproduksi pada hampir di semua mahluk hidup, termasuk fauna laut seperti rotifer dan udang. Ketertarikan akan peranan penting molekuler glutation dalam sel hidup, maka kemampuan glutation sebagai senyawa anti virus telah dikaji dengan aplikasi piranti lunak *AutodockTools* untuk memprediksi kemampuan glutation sebagai ligan untuk mengikat reseptor beberapa penyakit virus seperti covid-19, malaria, dan hepatitis b. Hasil penambatan glutation terhadap reseptor-reseptor target diperlihatkan dengan parameter besaran energi Gibbs, dan didukung oleh data lain seperti jumlah ikatan hidrogen, residu asam-asam amino yang berikatan dan jarak ikatan. Ternyata glutation mampu terikat dengan setiap reseptor dan covid-19, malaria dan hepatitis b, dengan besaran energi Gibbs ( $\Delta G$ ) masing-masing -7,9, 7,1 dan -7,1 kcal/mol. Terbukti disini glutation memiliki kemampuan mengikat reseptor covid-19 lebih kuat dari kemampuan mengikat reseptor penyakit virus lainnya, dan obat remdesevir, dengan adanya 11 ikatan hidrogen yang terbentuk, dengan jarak ikatan berkisar 2,76 sampai 3,25 Å, lebih kuat daripada ikatan terhadap reseptor malaria dan hepatitis b, masing-masing hanya 8 dan 4 Å ikatan hidrogen. Untuk mengembangkan obat anti virus, perlu dilanjutkan dengan uji-uji secara *in vitro* dan *in vivo*, sebelum ke uji klinis. Oleh karena itu, perlu mengeksplorasi jenis-jenis fauna laut yang berpotensi menghasilkan glutation dan penajakan kultivasinya.

**Kata kunci:** *penambatan molekul, glutation, fauna laut, autodock vina, penyakit virus, pengikatan afinitas*

### PENDAHULUAN

Lautan mencakup wilayah perairan terbesar di bumi, menyimpan kekayaan alam

yang luar biasa berupa mineral dan berbagai biomaterial termasuk potensi molekuler yang terkandung dalam beragam organisme penghuninya. Potensi molekuler terpetakan pada urutan genom setiap sel organisme

berupa gen-gen yang terekspresi menjadi molekul-molekul polipeptida (protein) atau oligopeptida (Rumengan, 2019). Molekul-molekul tersebut sangat beragam struktur dan fungsi biologinya yang berpeluang dikembangkan sebagai biomaterial farmasetika jika dieksplorasi. Salah satunya adalah Glutation.

Glutation merupakan senyawa tripeptida yang disintesis oleh hampir semua makhluk hidup termasuk fauna laut seperti udang dan rotifer (Bowman et al., 1990; Prieto-Martínez et al., 2018). Senyawa ini berkonjugasi dengan obat untuk membuatnya lebih larut untuk ekskresi. Dalam sel hidup, senyawa ini bekerja sebagai kofaktor untuk beberapa enzim, terlibat dalam penataan ulang ikatan protein disulfida dan mengurangi peroksida. Sejauh ini glutathione mampu mencegah kerusakan komponen seluler penting yang disebabkan oleh spesies oksigen reaktif seperti radikal bebas, peroksida, peroksida lipid, dan logam berat (Pompella et al., 2003)

*Molecular docking* atau penambatan molekul merupakan sejenis pemodelan komputasi yang menyediakan prediksi orientasi pengikatan yang dipilih dari satu molekul (ligan) ke molekul yang lain (reseptor) sehingga hubungan dari molekul yang berikatan akan membentuk kompleksitas yang stabil (Agarwal et al., 2015)

Penambatan molekul menggunakan fungsi penilaian, seperti pengetahuan tentang orientasi yang diinginkan untuk digunakan memprediksi kekuatan interaksi atau ikatan afinitas antara dua molekul. Transduksi sinyal sangat bergantung pada interaksi molekul penting secara biologis seperti protein, asam nukleat, karbohidrat, dan lipid. Jenis sinyal yang dipancarkan juga dapat dipengaruhi oleh orientasi relatif dari dua molekul yang berinteraksi seperti reseptor dan ligan (Mukesh & Rakesh, 2011).

Energi bebas gibbs adalah suatu potensi termodinamika yang mengukur kapasitas dari sistem termodinamika untuk melakukan pekerjaan maksimum atau reversibel pada suhu dan tekanan konstan (isothermal dan isobarik) adalah salah satu besaran termodinamika terpenting untuk karakterisasi penggerak. Dalam hal ini,

pengikatan antara reseptor dan ligan hanya terjadi jika perubahan energi bebas ( $\Delta G$ ) bernilai negatif ketika 2 molekul tersebut mencapai keadaan kesetimbangan suhu dan tekanan yang konstan. Karena tingkat asosiasi reseptor-ligan ditentukan oleh nilai  $\Delta G$  yang negatif, dapat dianggap bahwa  $\Delta G$  menentukan kestabilan kompleks reseptor-ligan (Du et al., 2016)

## METODE PENELITIAN

### Waktu Penelitian

Studi ini dilaksanakan dengan perangkat komputer menggunakan beberapa piranti lunak beserta ligan dan reseptor yang didownload dari website <https://rcsb.org> dan <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>. Kegiatan penelitian berlangsung selama  $\pm$  3 bulan (Mei-Juli 2021).

### Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penambatan molekul terdiri dari perangkat keras yaitu laptop Acer (ram 4gb DDR4 dan prosesor AMD 2 core 1.5 Ghz) dan perangkat lunak yaitu Open Babel GUI Discovery studio 2021, Autodock tools, Autodock Vina, Pymol, dan LigPlot.

Bahan-bahan yang digunakan dalam penambatan molekul yaitu reseptor dan ligan. Reseptor yang digunakan yaitu Covid-19 (7BW4), Malaria (4O2X), dan hepatitis b (6CWD), reseptor ini diunduh dari <https://rcsb.org>. Ligan glutathione serta ligan perbandingan diunduh dari website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

### Preparasi Ligan

Tahap awal dari penambatan molekul yaitu preparasi ligan. Ligan glutathione diunduh dari website dengan format '.sdf', setelah diunduh ligan kemudian diubah menjadi format '.pdb' dengan bantuan aplikasi OpenBabel GUI. Ligan kemudian dibuka di aplikasi Autodock tools kemudian ligan diatur *torsion tree* dan disimpan dengan format '.pdbqt'

### Preparasi Reseptor

Preparasi reseptor, reseptor diunduh dari website <https://rcsb.org> dengan format '.pdb'. Reseptor kemudian dibuka menggunakan perangkat lunak Discovery

Studio, setelah itu reseptor dipisahkan dari ligan dan jika perlu *water molecules*. Reseptor kemudian disimpan dengan format '.pdb'. Aplikasi program ini telah pula dikaji oleh Rumengan et al. (2021) terhadap beberapa senyawa yang dihasilkan oleh mikroba yang berasosiasi dengan *Ascidia*, *Lissoclinum patella* dari Teluk Manado Sulawesi Utara.

Buka file molekul target dengan cara *File > Read Molecule > Select File*. Setelah molekul target terbuka kemudian menambahkan atom hidrogen dengan cara *Edit > Hydrogens > Add > Pollar only*. Kemudian dilanjutkan dengan menggabungkan non-polar dengan cara *Edit > Hydrogens > Merge non-polar*. Setelah itu tambahkan perhitungan muatan 'Gaisteger' dengan cara *edit > charges > Compute Gaisteger*. Berikutnya molekul target di save dengan cara *Grid > Macromolecule > Choose > Makromolekul > Select Molecule > Save as PDBQT*. Setelah disimpan kemudian membuat *grid box* untuk molekul target dengan cara *Grid > Grid box*. Setelah mengatur *grid box*, catat posisi dan volume dari *grid box* tersebut.

**Docking**

Reseptor dan ligan yang telah dipreparasi sebelumnya dipindahkan ke dalam folder yang bersamaan dengan aplikasi *autodock vina.exe*, kemudian dikonfigurasi sesuai file molekul target, file ligan dan *grid box*. Selanjutnya jalankan aplikasi *autodock vina* menggunakan *command promt* dengan perintah '*vina.exe – config config.txt –log log.txt*' akan mendapatkan hasil yaitu afinitas dan file *out.pdbqt* sebagai visualisasi docking. Hasil afinitas ini diperoleh dalam bentuk nilai

energi bebas ( $\Delta G$ ) yang negatif jika terjadi penambatan, makin kecil nilai  $\Delta G$  makin stabil ikatannya. Visualisasi hasil docking menggunakan *pymol* dan evaluasi/analisis bagian-bagian molekul yang berikatan menggunakan *LigPlot*.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Hasil penambatan molekul glutation sebagai ligan ke beberapa penyakit virus berupa nilai afinitas (Tabel 1).

Semakin negatif nilai afinitas maka gaya yang dihasilkan antara ikatan semakin kecil sehingga ikatan antara ligan dan reseptor semakin stabil (Du et al, 2016). Dalam penentuan nilai dari afinitas antara ligan dan reseptor dipengaruhi oleh banyak faktor. *Autodock vina* memiliki banyak faktor untuk penentuan dari afinitas ( $\Delta G_{bind}$ ), beberapa faktor tersebut yaitu  $\Delta G_{gauss}$  (dipersi yang berhubungan dengan geometri dan formasi),  $\Delta G_{repulsion}$  (bentuk pada kontak internal yang buruk),  $\Delta G_{hbond}$  (ikatan hidrogen),  $\Delta G_{hydrophobic}$  (interaksi hidrofobik), dan yang terakhir  $\Delta G_{tors}$  (kemampuan rotasi dari ligan) (Apriani, 2015).

Hasil penambatan molekul dari ligan glutation dibandingkan dengan beberapa ligan pembanding yang biasanya diambil dari obat-obat yang dipakai oleh penyakit tersebut. Ligan pembanding bertujuan untuk menilai sejauh mana perbedaan nilai afinitas antara ligan glutation dengan ligan obat, sehingga dapat terlihat potensi dari ligan glutation tersebut.

**Tabel 1.** Hasil afinitas docking antara ligan glutation dan ligan pembanding

Ligan	7BW4 Covid-19 (kcal/mol)	4O2X Malaria (kcal/mol)	6CWD Hepatitis B (kcal/mol)
Glutation	-7.9	-7.1	-7.1
Remdesivir	-7.2		
Xanthon	-7.2		
Chloroquin	-5.9	-7.1	
Adefovir			-7.4
Entecavir			-8.4

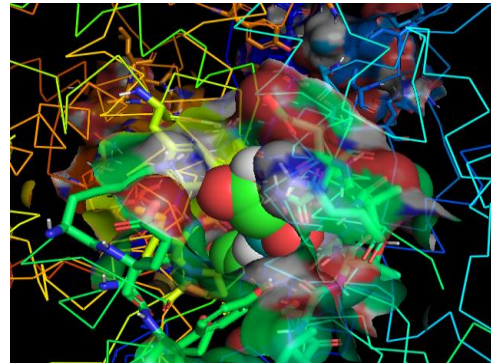
Doxycycline		-12.9	
-------------	--	-------	--

Nilai afinitas antara glutatone dan 7bw4 (covid-19) memiliki nilai yang terkuat jika dibandingkan dengan ligan obat seperti *remdesivir* ataupun *xanthon*. Namun sebagian besar dari nilai afinitas dari glutatone jika dibandingkan dari beberapa penyakit memiliki nilai yang lebih rendah, namun perbedaannya tidak terlalu jauh.

Visualisasi penambatan diperlukan agar dapat mengetahui letak dari ligan dan reseptor itu tertambat. Selain untuk melihat dari sisi tertambat, visualisasi docking juga diperlukan agar tidak ada kesalahan dalam proses docking, sehingga jika ada error dalam penempatan dari docking bisa terlihat dalam visualisasi.

Dapat dilihat dari visualisasi, ligan yang tertambat berbentuk bola dengan warna yang tidak transparan mengisi celah yang ada di dalam reseptor. Sisi yang transparan merupakan bagian dari reseptor, sehingga dapat dilihat letak dan bentuk ligan yang tertambat.

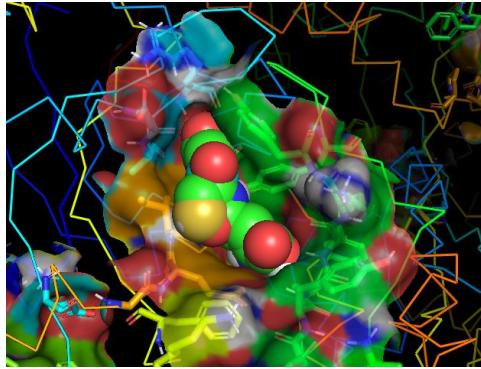
Hasil dari penambatan molekul antara ligan dan reseptor juga dapat mengetahui jumlah ikatan, jarak ikatan, asam amino yang berikatan dengan ligan, dan gugus senyawa yang berikatan antara ligan dan reseptor, sehingga dapat mengetahui lebih jauh tentang analisis dari penambatan molekul.



**Gambar 1.** Visualisasi docking Covid-19 (7BW4) dan glutatone.

**Tabel 2.** Ikatan dan residu protein dari Covid-19 (7BW4) dan glutatone.

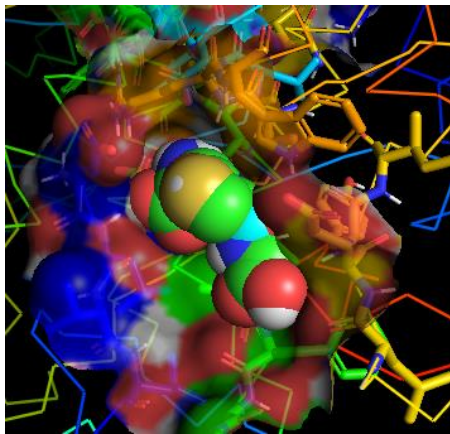
Jumlah Ikatan Hidrogen	Jarak Ikatan (Å)	Asam amino yang berikatan	Gugus senyawa yang berikatan
11	2,76	Asp358(Å)	O-O
	3,15		O-O
	3,18		O-O
	3,14	Asn360(Å)	N-O
	3,25		O-N
	3,25	Tyr374(Å)	N-O
	3,09	Ser343(Å)	O-O
	2,99		N-O
	2,97	Asp377(Å)	N-O
	3,10		N-O
	3,10		O-O
3,24	Val535(Å)	O-O	



**Gambar 2** Visualisasi docking Malaria (4O2X) dan glutation.

**Tabel 3.** Ikatan dan residu protein dari Malaria (4O2X) dan glutation.

Jumlah Ikatan Hidrogen	Jarak Ikatan (Å)	Asam amino yang berikatan	Gugus senyawa yang berikatan
8	2,83	Asp96(Å)	O-O
	3,14	Tyr177(Å)	N-O
	3,16		N-O
	3,25	Phe170(Å)	O-N
	2,88		O-O
	2,91	Ala169(Å)	O-N
	3,25	Glu329(Å)	O-O
	2,88		N-O



**Gambar 3.** Visualisasi docking hepatitis b (6CWD) dan glutation.

**Tabel 4.** Ikatan dan residu protein dari hepatitis b (6CWD) dan glutation.

Jumlah Ikatan Hidrogen	Jarak Ikatan (Å)	Asam amino yang berikatan	Gugus senyawa yang berikatan
4	3,08	His104(H)	O-N
	2,98	Arg56(D)	O-N
	3,23		O-O

	3,14	Gln57(D)	O-O
--	------	----------	-----

Jarak ikatan antar ligan dan molekul memiliki peran yang penting dalam menentukan ikatan tersebut, semakin pendek ikatan tersebut maka ikatannya menjadi semakin kuat. Itu juga terjadi pada ikatan hidrogen, semakin banyak ikatan hidrogen pada antar molekul maka semakin stabil juga ikatan tersebut (Anon, 2020).

**KESIMPULAN**

Glutation terbukti secara *in silico* mampu terikat dengan reseptor covid-19, malaria dan hepatitis, dengan besaran energi Gibbs ( $\Delta G$ ) masing-masing -7,9, 7,1 dan -7,1 kcal/mol. Jadi afinitas pengikatan glutation terhadap reseptor Covid-19 lebih kuat dari terhadap reseptor penyakit virus lainnya, bahkan lebih kuat dari obat remdesevir. Hal ini didukung oleh data lain, yaitu sebanyak 11 ikatan hidrogen dengan jarak ikatan berkisar 2,76 sampai 3,25 Å, lebih tinggi daripada terhadap reseptor malaria dan hepatitis yang jumlah ikatan hidrogennya masing-masing hanya 8 dan 4 Å.

**SARAN**

Untuk mengembangkan glutation sebagai obat antivirus, perlu dilanjutkan dengan uji- uji lainnya secara *in vitro* dan *in vivo* sebelum ke uji klinis. Untuk itu, perlu mengeksplorasi jenis-jenis fauna laut yang berpotensi menghasilkan glutation dan penajakan kultivasinya.

**DAFTAR PUSTAKA**

Agarwal, S., Chadha, D., & Mehrotra, R. (2015). Molecular modeling and spectroscopic studies of semustine binding with DNA and its comparison with lomustine-DNA adduct formation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 33(8), 1653–1668. <https://doi.org/10.1080/07391102.2014.968874>

Apriani, F. (2015). *Studi Penambatan Molekul Senyawa-Senyawa Amidasi Etil Para Metokisinamat Pada Peroxisome Proliferator-Activated*

- Receptor-Gamma (Ppary)*. 1–121.  
*Bond Order and Lengths*. (2020).  
<https://chem.libretexts.org/@go/page/1982>
- Bowman, B. P., Snell, T. W., & Cochrane, B. J. (1990). Isolation and purification of glutathione S-transferases from *Brachionus plicatilis* and *B. calyciflorus* (Rotifera). *Comparative Biochemistry and Physiology -- Part B: Biochemistry And*, 95(3), 619–624.  
[https://doi.org/10.1016/0305-0491\(90\)90031-N](https://doi.org/10.1016/0305-0491(90)90031-N)
- Du, X., Li, Y., Xia, Y. L., Ai, S. M., Liang, J., Sang, P., Ji, X. L., & Liu, S. Q. (2016). Insights into protein–ligand interactions: Mechanisms, models, and methods. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2), 1–34.  
<https://doi.org/10.3390/ijms17020144>
- Mukesh, B., & Rakesh, K. (2011). ISSN 2229-3566 Review Article MOLECULAR DOCKING : A REVIEW Bachwani Mukesh \*, Kumar Rakesh. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 2(6), 1746–1751.
- Pompella, A., Visvikis, A., Paolicchi, A., De Tata, V., & Casini, A. F. (2003). The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochemical Pharmacology*, 66(8), 1499–1503.  
[https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(03\)00504-5](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(03)00504-5)
- Prieto-Martínez, F. D., Arciniega, M., & Medina-Franco, J. L. (2018). Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos. *TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*, 21, 65–87.  
<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143>
- Rumengan, I. F. M., 2019. *Rekayasa Genetika Biota Air*. 2nd ed. Manado: LPPM Universitas Sam Ratulangi.hal.248
- Rumengan, I. F., Roring, V. I., Haedar, J. R., Siby, M. S., Luntungan, A. H., Kolondam, B. J., ... & Wakimoto, T. (2021). Ascidian-associated photosymbionts from Manado, Indonesia: secondary metabolites, bioactivity simulation, and biosynthetic insight. *Symbiosis*, 84(1), 71-82.