

ANALISIS POTENSI SENYAWA QUERCETIN DAN TURUNANNYA SEBAGAI INHIBITOR VIRUS HENDRA (HeV)

Nur Anisa Rosyidah¹, Nafisatuz Zahro¹, I Gusti Made Sanjaya^{1c*}

¹Jurusan Kimia, Universitas Negeri Surabaya, Jl. Ketintang, Surabaya, 60231, Indonesia

Email: igmasanjaya@unesa.ac.id

*Corresponding Author

ABSTRACT

Hendra virus (HeV) is a single strain ribonucleic acid (RNA) virus in the Paramyxoviridae family of the genus Henipavirus. The virus can cause high morbidity and mortality in mammal species and one of them is humans. The percentage of deaths due to infection with HeV reaches 50 – 100% in humans, making HeV called the deadliest virus of all time. This study aims to determine the inhibitory potential of quercetin and its derivatives on the activity of Hendra virus (HeV) 6BK6 protein with its comparator N-Acetyl-D-[1-13C] Glucosamine. This research was carried out using the molecular docking method in order to obtain information related to binding affinity values, inhibition constants, and amino acid residues in the ligand-receptor hydrogen bonds. It was found that the compound ID 5878729 quercetin 3-O-xyloside had the lowest binding affinity among the other compounds, namely -6.92 kcal/mol with an inhibition constant of 8.44 micro Molar. In addition, there are four types of amino acid residues in the ligand-receptor hydrogen bonds including ASP304 (1,90 Å), SER301 (2,47 Å), ARG191 (3,18 Å), and MET188 (4,34 Å). In this case it can be concluded that the compound quercetin 3-O-xyloside has been shown to have the potential to inhibit the activity of the HeV 6BK6 protein.

Keywords: Virus Hendra; Protein 6BK6; Quercetin 3-O-xyloside; inhibitory potential

ABSTRAK

Virus Hendra (HeV) termasuk virus asam ribonukleat (RNA) single strain dalam famili Paramyxoviridae dari genus Henipavirus. Virus tersebut dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi terhadap spesies mamalia dan salah satunya yaitu manusia. Persentase kematian akibat terjangkit HeV mencapai 50 – 100% pada manusia sehingga membuat HeV disebut sebagai virus paling mematikan sepanjang masa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi inhibisi dari senyawa quercetin dan turunannya terhadap aktivitas protein 6BK6 virus Hendra (HeV) dengan senyawa pembandingnya N-Acetyl-D-[1-13C] Glucosamine. Penelitian ini dilakukan dengan metode molecular docking agar diperoleh informasi terkait nilai binding affinity, konstanta inhibisi, dan residu asam amino dalam ikatan hidrogen ligan-reseptor. Diperoleh bahwa ID senyawa 5878729 quercetin 3-O-xyloside memiliki binding affinity paling rendah diantara senyawa lainnya yaitu sebesar -6.92 kcal/mol dengan konstanta inhibisi 8.44 mikro Molar. Selain itu, terdapat empat jenis residu asam amino dalam ikatan hidrogen ligan-reseptor meliputi ASP304 (1,90 Å), SER301 (2,47 Å), ARG191 (3,18 Å), dan MET188 (4,34 Å). Dalam hal ini dapat disimpulkan bahwa senyawa quercetin 3-O-xyloside terbukti berpotensi dalam menghambat aktivitas protein HeV 6BK6.

Kata Kunci: Virus Hendra; Protein 6BK6; Quercetin 3-O-xyloside; potensi inhibisi

I. PENDAHULUAN

Kasus virus Hendra (HeV) pertama kali diketahui pada tahun 1994 di Brisbane, Queensland, Australia dimana sebanyak 20 kuda terinfeksi dengan 14 diantaranya mati [1]. Kemunculan kali pertama kasus virus Hendra

(HeV) ini diketahui telah menginfeksi manusia dan mengakibatkan kematian satu dokter hewan, yang mana terjadi pada bulan Juli tahun 2008 [2]

Dalam kondisi ini, kuda berperan sebagai inang perkembangbiakan Virus

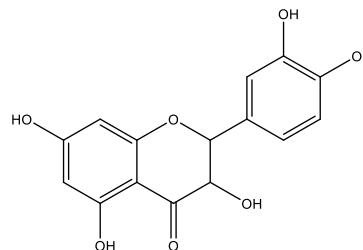
Hendra sebagaimana merupakan satu-satunya spesies mamalia yang diketahui telah terinfeksi secara langsung dari kelelawar [3].

Virus Hendra merupakan virus RNA *single strain* yang tergolong dalam famili *Paramyxoviridae* dari genus *Henipavirus*. Virus ini berasal dari urin, air liur, atau lendir dari kelelawar *Pteropodidae* pemakan buah yang terinfeksi. Cairan tersebut dapat mengontaminasi buah-buahan pada pohon yang hendak dikonsumsi hewan mamalia seperti kuda kemudian menginfeksi manusia.

HeV bersifat patogen yang menyebabkan gangguan pernapasan, penyakit neurologi, inkontinesia urin hingga kematian pada kuda apabila terinfeksi virus tersebut [4]. Infeksi HeV pada manusia lazim ditemui dengan gejala sakit kepala, mual, kelelahan, demam tinggi, sakit tenggorokan, dan batuk kering. Di samping itu, infeksi berat dapat menimbulkan gangguan pada sistem pernapasan, ensefalitis, gangguan saraf, hingga berujung kematian [5], [6], [7]. Persentase kematian akibat terjangkit HeV mencapai 50 – 100% pada manusia sehingga membuat HeV disebut sebagai virus paling mematikan sepanjang masa [8]. Dilihat dari risiko penularan pada manusia, masih belum terdapat vaksin atau obat antiviral yang diterima untuk keperluan manusia [9].

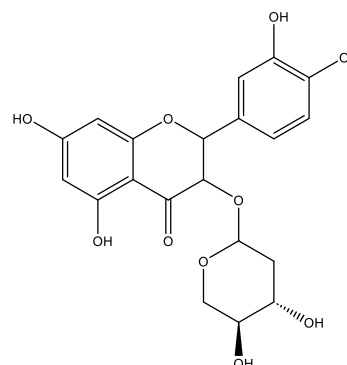
Quercetin adalah salah satu senyawa golongan flavonoid yang memiliki dua cincin aromatik (A dan B) yang dihubungkan oleh heterosiklus oksigen (cincin C). Glikosida quercetin merupakan fraksi flavonoid dominan yang ada dalam buah-buahan dan sayuran,

terutama bawang, brokoli, apel, teh dan anggur merah.



Gambar 1. Struktur quercetin.

Ada beberapa turunan quercetin dalam bentuk turunan gula terkonjugasi. Quercetin 3-O-xyloside adalah turunan glikosida dari quercetin yang berpotensi menjadi obat alternatif pencegahan infeksi virus Hendra (HeV).



Gambar 2. Struktur quercetin.

Berdasarkan permasalahan tersebut, diketahui senyawa quercetin tergolong dalam senyawa flavonoid yang memiliki bioaktivitas sebagai antiviral [10]. Oleh sebab itu, perlu dilakukan upaya uji pendahuluan secara *in silico* untuk mengetahui bioaktivitas senyawa quercetin dan turunannya terhadap penghambatan virus Hendra. Dengan demikian, quercetin dan turunannya dapat dijadikan sebagai salah satu solusi obat alternatif yang dapat digunakan dalam pencegahan infeksi virus Hendra (HeV) serta

penghambatan sebaran virus Hendra dalam sel manusia.

II. METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Penelitian ini menggunakan bantuan perangkat lunak Ubuntu 20.04.1 dan Windows 11 dengan material komputasi berupa RCSB Protein Data Bank, PubChem, Autodock 1.5.6, dan BIOVIA Discovery Studio 2021 client, sedangkan untuk perangkat keras menggunakan *processor* 11th Gen Intel® Core™ i5-1135G7, RAM 8GB.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa struktur protein virus Hendra 6BK6 sebagai molekul target yang diunduh dari RCSB Protein Data Bank serta senyawa quercetin dan lima senyawa turunannya meliputi Quercetin 3-O-glucoside, Quercetin 3-O-diglucoside, Quercetin 3,4'-diglucoside, Quercetin 3-O-rhamnoside, Quercetin 3-O-xyloside sebagai ligan penghambat yang akan ditambatkan molekul target 6BK6 diunduh dari PubChem. Selain itu, digunakan ligan pembanding dari senyawa N-Acetyl-D-[1-13C] Glucosamine dengan rumus molekul $C_8H_{15}NO_6$ yang sebelumnya pernah digunakan sebagai ligan penghambat HeV untuk memvalidasi nilai *binding affinity* senyawa quercetin dan turunannya

Prosedur

Preparasi Protein HeV dengan Ligan

Preparasi ini bertujuan memisahkan residu dan air dari senyawa target sehingga

tidak memengaruhi hasil komputasi. File yang sudah diunduh dibuka menggunakan Biovia Discovery Studio 2021, dihilangkan chain B (senyawa residu) dan Hetatm (air), sehingga yang tersisa hanya chain A dan *protein groups*. Setelah itu, file disimpan dalam format pdb. Sedangkan untuk ligan quercetin dan turunannya beserta ligan pembanding diunduh dalam bentuk format sdf melalui PubChem. File unduhan dibuka dengan menekan menu *show graphic* menggunakan Biovia Discovery Studio 2021. Setelah itu, file disimpan dalam format pdb (protein data bank).

Penambatan Protein HeV dengan Ligan

Pada proses penambatan senyawa target dengan ligan diperlukan file format pdbqt, gpf, dan dpf dengan menggunakan Autodock 1.5.6 yang kemudian dikomputasi menggunakan terminal ubuntu 20.04.1 sehingga diperoleh file complex.pdb dan file dalam format dlq yang berisi informasi *binding affinity*, konstanta inhibisi, dan residu asam amino dalam ikatan hydrogen.

Penambatan Protein HeV dengan Ligan

Kesimpulan dapat diambil dari perolehan *binding affinity* (dG), konstanta inhibisi (KI), dan visualisasi bentuk kompleks yang menampilkan ikatan yang terjadi pada senyawa kompleks tersebut.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Proses analisis aktivitas penghambatan quercetin dan senyawa turunannya dilakukan dengan metode *molecular docking* untuk mendapatkan informasi nilai *binding affinity* dan konstanta inhibisi. Parameter yang digunakan dalam kalkulasi penelitian ini

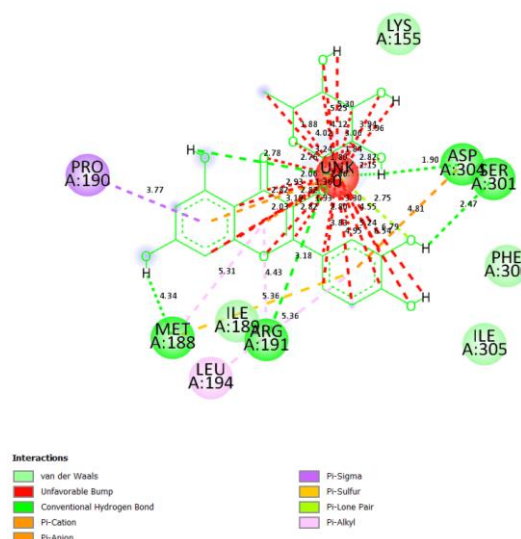
adalah *binding affinity value* (ΔG), konstanta inhibisi (K_i), dan interaksi antara asam amino residu dengan ligan yang memiliki ikatan hidrogen. Jenis interaksi ligan dan reseptor yang memiliki ikatan hidrogen dijadikan sebagai salah satu parameter penelitian ini karena memiliki gaya tarik menarik yang paling kuat diantara interaksi yang lainnya. Perolehan *binding affinity*, konstanta inhibisi, dan asam amino residu dalam ikatan hidrogen senyawa quercetin dan turunannya terhadap penghambatan aktivitas protein 6BK6 virus Hendra ditampilkan pada tabel berikut

Tabel 1. Hasil kalkulasi dalam proses penambatan ligan-protein

Nama Senyawa	Binding Affinity (kcal/mol)	Inhibition Constant (μM)	Asam amino residu dalam ikatan hidrogen
Quercetin	-6.88	9.05	MET188 dan SER301
Quercetin 3-O-glucoside	-4.47	525.83	ILE189, ASP304, SER301, dan THR192
Quercetin 3-O-diglucoside	-3.53	2.59×10^3	ILE150, ILE189, ASP304, LYS155
Quercetin 3,4'-diglucoside	-6.06	35.89	GLU195, SER301, ILE189, LYS155
Quercetin 3-O-rhamnoside	-6.33	22.81	ASP304, ARG191
Quercetin 3-O-xyloside	-6.92	8.44	ASP304, SER301, MET188, ARG191

Diketahui bahwa ID senyawa 5878729 quercetin 3-O-xyloside memiliki *binding affinity* paling rendah diantara senyawa lainnya yaitu sebesar -6.92 kcal/mol dengan konstanta inhibisi 8.44 mikro Molar. *Binding affinity*

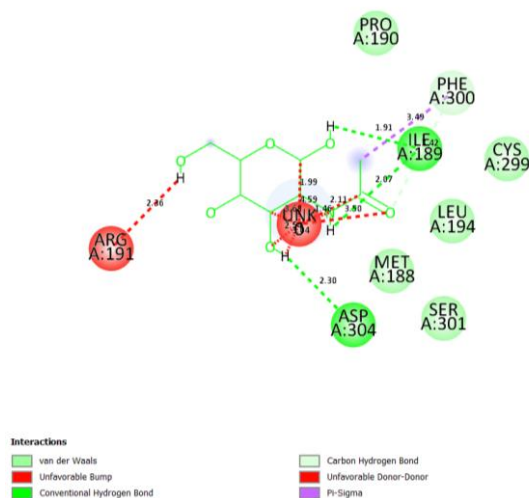
merupakan kekuatan interaksi pengikatan antara makromolekul biologis tunggal (protein atau DNA) dengan ligan atau pasangan pengikatnya (inhibitor atau obat). Sedangkan, konstanta inhibisi diperoleh melalui formula $K_i = \exp(\Delta G/RT)$, di mana nilai K_i berbanding lurus dengan *binding affinity*-nya. Semakin negatif nilai *binding affinity* artinya semakin kuat interaksi ikatan antara reseptor dan ligan, sehingga semakin baik pula daya hambat ligan terhadap makromolekul target [11].



Gambar 3. Interaksi ligan quercetin 3-o-xyloside dengan protein HeV 6BK6

Berdasarkan hasil kalkulasi dan visualisasi menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2021, dapat diketahui asam amino residu dalam ikatan hidrogen ligan-reseptor beserta jaraknya. Terdapat empat jenis residu asam amino dalam ikatan hidrogen ligan-reseptor yang nampak pada gambar 4 yaitu ASP304 (1,90 Å), SER301 (2,47 Å), ARG191 (3,18 Å), dan MET188 (4,34 Å). Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk dengan residu asam amino, ikatan ligan-reseptor semakin kuat, dan energinya semakin

rendah sehingga membuat kompleks ligan-resptor semakin stabil [12].



Gambar 4. Interaksi ligan pembanding dengan protein HeV 6BK6

Selanjutnya dilakukan pembandingan dengan ligan pembanding senyawa N-Acetyl-D-[1-13C] Glucosamine dengan rumus molekul $C_8H_{15}NO_6$ yang sebelumnya pernah digunakan sebagai ligan penghambat HeV untuk memvalidasi bahwa senyawa quercetin 3-O-xyloside merupakan senyawa yang potensial dalam penghambatan HeV. Berdasarkan kalkulasi dan visualisasi yang dilakukan pada penelitian ini, diperoleh *binding affinity* dan konstanta inhibisi senyawa pembanding masing-masing sebesar -5,04 kcal/mol dan 203,68 mikro Molar serta terdapat dua interaksi ikatan hidrogen yang terbentuk dengan residu asam amino yaitu ILE189 (1,91 dan 2,07 Å) dan ASP304 (2,30 Å). Hal ini menunjukkan bahwa *binding affinity* (ΔG) quercetin 3-O-xyloside sebagai ligan inhibitor lebih rendah dari pada ligan pembanding. Selain itu, interaksi ikatan hidrogen dengan residu asam amino pada

kompleks quercetin 3-O-xyloside dengan protein HeV 6BK6 berjumlah lebih banyak dibandingkan dengan senyawa pembanding. Sehingga dalam hal ini senyawa turunan quercetin yaitu quercetin 3-O-xyloside efektif dan potensial dalam menghambat aktivitas protein HeV 6BK6.

IV. KESIMPULAN

Senyawa quercetin 3-o-xyloside memiliki *binding affinity* paling rendah diantara senyawa lainnya yaitu sebesar -6.92 kcal/mol dengan konstanta inhibisi 8.44 mikro Molar. Selain itu, terdapat empat jenis residu asam amino dalam ikatan hidrogen ligan-reseptor meliputi ASP304 (1,90 Å), SER301 (2,47 Å), ARG191 (3,18 Å), dan MET188 (4,34 Å). Sehingga quercetin 3-O-xyloside efektif dan potensial dalam menghambat aktivitas protein HeV 6BK6. Penelitian ini dapat dilanjutkan pada pengujian secara *in vitro* atau *in vivo*, sehingga berguna sebagai senyawa obat dalam menghambat virus Hendra.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] D. Middleton, "Hendra Virus," *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.*, vol. 30, no. 3, pp. 579–589, Dec. 2014.
- [2] V. Guillaume *et al.*, "Acute Hendra virus infection: Analysis of the pathogenesis and passive antibody protection in the hamster model," *Virology*, vol. 387, no. 2, pp. 459–465, May 2009,.
- [3] K. Y. Yuen *et al.*, "Hendra virus: Epidemiology dynamics in relation to climate change, diagnostic tests and control measures," *One Heal.*, vol. 12, p. 100207, Jun. 2021.
- [4] A. Khusro, C. Aarti, A. B. Pliego, and M. Cipriano-Salazar, "Hendra Virus Infection in Horses: A Review on Emerging Mystery Paramyxovirus," *J. Equine Vet. Sci.*, vol. 91, p. 103149, Aug. 2020.
- [5] M. Pal, "Hendra Virus Disease: A Highly Infectious

- Emerging Anthroponosis," *Acta Sci. Microbiol.*, vol. 4, no. 2, pp. 29–30, Jan. 2021.
- [6] E. G. Playford *et al.*, "Human Hendra Virus Encephalitis Associated with Equine Outbreak, Australia, 2008 - Volume 16, Number 2—February 2010 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC," *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 16, no. 2, pp. 219–223, Feb. 2010.
- [7] K. T. Wong and K. C. Ong, "Pathology of Acute Henipavirus Infection in Humans and Animals," *Patholog. Res. Int.*, vol. 2011, pp. 1–12, 2011.
- [8] G. A. Marsh and L. F. Wang, "Hendra and Nipah viruses: why are they so deadly?," *Curr. Opin. Virol.*, vol. 2, no. 3, pp. 242–247, Jun. 2012.
- [9] C. E. Mire *et al.*, "A Recombinant Hendra Virus G Glycoprotein Subunit Vaccine Protects Nonhuman Primates against Hendra Virus Challenge," *J. Virol.*, vol. 88, no. 9, pp. 4624–4631, May 2014.
- [10] A. Septembre-Malaterre *et al.*, "Focus on the high therapeutic potentials of quercetin and its derivatives," *Phytomedicine Plus*, vol. 2, no. 1, p. 100220, Feb. 2022.
- [11] F. Syahbanu, P. E. Giriwono, R. R. Tjandrawinata, and M. T. Suhartono, "Molecular docking of Subtilisin K2, a fibrin-degrading enzyme from Indonesian moromi, with its substrates," *Food Sci. Technol.*, vol. 42, p. e61820, Feb. 2021.
- [12] T. E. Tallei *et al.*, "Potential of betacyanin as inhibitor of SARS-CoV-2 revealed by molecular docking study," *IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci.*, vol. 711, no. 1, p. 012028, Mar. 2021.