

Uji *molecular docking* dan bioinformatika terhadap meniran (*Phyllanthus niruri* L.) sebagai antivirus SARS-CoV-2 dan antikanker serviks

Molecular docking and bioinformatics on meniran (Phyllanthus niruri L.) as SARS-CoV-2 antiviral and cervical anticancer

Nuha Haifa ARIFIN* & Rifki FEBRIANSAH

Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
Jl. Lingkar Barat, Tamantirto, Yogyakarta 55183, Indonesia

Diterima tgl 19 Nov 2021 / disetujui tgl 14 Apr 2022

Abstract

The SARS-CoV-2 virus is a virus that emerged in late 2019 and has yet to find a cure. On the other hand, the incidence of cervical cancer in women continues to increase along with the emergence of cases of COVID-19 caused by SARS-CoV-2. Based on WHO data in 2020 stated that there were 107 per 72,314 cancer patients infected with SARS-CoV-2. Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) is a herbaceous plant in Indonesia that has secondary metabolites derived from the tannin group, such as corilagin. This compound has the potential to be developed as an antiviral and anticancer agent. Thus, the purpose of this study was to determine the potential of corilagin in meniran herbs to act as an antiviral SARS-CoV-2 and cervical anticancer compared to the drug compounds molnupiravir and paclitaxel through the STITCH & STRING bioinformatics in silico test and molecular docking method. The results of the bioinformatics test of corilagin against the SARS-CoV-2 virus showed predictions of high protein binding to AGTR2 and ENPEP with a docking score of -10.9 and -9.9 kcal/mol, respectively. Meanwhile, cervical cancer cells showed the highest predicted protein binding to IL-10 and MAPK3 with a docking score of -10.5 and -10.8 kcal/mol. The docking score of molnupiravir against the COVID-19 virus protein, AGTR2, and ENPEP were -7.4 and -7.2 kcal/mol, respectively. The docking scores of paclitaxel for IL10 and MAPK3 were -8.2 and -8.9 kcal/mol, respectively. These values indicate that the activity of corilagin with proteins AGTR2, ENPEP, IL10, and MAPK3 has stronger affinity energy than the comparison drugs molnupiravir and paclitaxel. Thus, the corilagin compound from the tannin group in meniran (*Phyllanthus niruri* L.) has the potential to be developed and formulated as a treatment and

prevention of SARS-CoV-2 antiviral and cervical anticancer.

[Keywords: corilagin, cervical cancer, *Phyllanthus niruri* L., SARS-CoV-2]

Abstrak

Virus SARS-CoV-2 merupakan virus yang muncul di akhir tahun 2019 dan belum ditemukan pengobatannya. Di sisi lain, terjadinya kasus kanker serviks pada wanita masih terus meningkat beriringan dengan munculnya kasus COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Berdasarkan data studi WHO tahun 2020 menyatakan bahwa terdapat 107 per 72.314 pasien kanker yang terinfeksi SARS-CoV-2. Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) merupakan tanaman herba di Indonesia yang memiliki senyawa metabolit sekunder yang berasal dari golongan tannin seperti corilagin. Senyawa ini memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai agen antivirus dan antikanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi corilagin yang terkandung pada herba meniran sebagai antivirus SARS-CoV-2 dan antikanker serviks yang dibandingkan dengan senyawa obat molnupiravir dan paclitaxel melalui uji *in silico* bioinformatika STITCH & STRING serta metode *molecular docking*. Hasil uji bioinformatika corilagin terhadap virus SARS-CoV-2 menunjukkan prediksi pengikatan protein yang tinggi pada AGTR2 dan ENPEP dengan *docking score* -10,9 dan -9,9 kcal/mol. Sedangkan pada sel kanker serviks menunjukkan prediksi pengikatan protein tertinggi pada IL-10 dan MAPK3 dengan *docking score* -10,5 dan -10,8 kcal/mol. *Docking score* molnupiravir terhadap protein virus Covid-19, AGTR2 dan ENPEP adalah -7,4 dan -7,2 kcal/mol. *Docking score* paclitaxel terhadap IL10 dan MAPK3 adalah -8,2 dan -8,9 kcal/mol. Nilai tersebut menunjukkan

aktivitas corilagin dengan protein AGTR2, ENPEP, IL10, dan MAPK3 memiliki energi afinitas yang lebih kuat dibandingkan senyawa obat pembanding molnupiravir dan paclitaxel. Sehingga, senyawa corilagin dari golongan tannin pada meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memiliki potensi untuk dikembangkan dan diformulasikan sebagai pengobatan serta pencegahan antivirus SARS-CoV-2 dan antikanker serviks.

[Kata kunci: corilagin, kanker serviks, *Phyllanthus niruri* L., SARS-CoV-2]

Pendahuluan

Pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang terjadi di akhir tahun 2019 merebak secara cepat ke seluruh penjuru dunia, tak terkecuali di Indonesia. Terdata per tanggal 5 Oktober 2021 total kasus positif COVID-19 di Indonesia telah mencapai 4,22 juta jiwa. Di China pada 11 Februari 2020 didapatkan 72.314 kasus COVID-19 dengan 107 pasien (0,5%) memiliki kanker dan ada 6 pasien kanker yang meninggal. Dibandingkan dengan penyakit yang disebabkan oleh virus corona pada manusia yang diketahui sebelumnya, SARS-CoV-2 menunjukkan patogenesis yang lebih ringan tetapi kompetensi penularannya lebih tinggi, sebagaimana terbukti dari jumlah kasus terkonfirmasi yang terus meningkat secara global (Dhama *et al.*, 2020). Spektrum presentasi klinis virus SARS-CoV-2 telah dilaporkan mulai dari infeksi tanpa gejala hingga gagal pernapasan parah. Gejala utama termasuk demam yang dilaporkan sendiri, kelelahan, batuk kering, mialgia, dan dispnea. Gejala yang tidak umum termasuk produksi sputum, sakit kepala, hemoptisis, dan diare. Meskipun pneumonia terdapat pada sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2, beberapa kasus mengeluhkan nyeri dada pleuritik (He *et al.*, 2020).

Adanya situasi pandemi ini menyebabkan suatu penyesuaian baru terhadap tatalaksana penyakit kronis maupun non-kronis yang terjadi di kalangan masyarakat. Salah satu penyakit yang berbahaya dan dapat menurunkan sistem imunitas tubuh secara signifikan terhadap seseorang adalah penyakit kanker. Pada kasus infeksi SARS-CoV-2 pada pasien kanker akan menunjukkan gejala berat hingga kematian lebih tinggi dibandingkan pasien yang bukan kanker. Selain itu, pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi atau paska operasi dalam sebulan terakhir memiliki risiko yang tinggi dengan gejala berat sebesar 75% (tiga dari empat pasien) dibandingkan yang tidak mendapatkan kemoterapi atau operasi sebesar 43% (enam dari 14 pasien). Pasien kanker memiliki resiko dua kali lebih tinggi untuk terinfeksi SARS-CoV-2 dibandingkan populasi umum (Irawan & Sudarsa, 2020). Salah

satu kanker yang paling sering diderita adalah kanker serviks yang terjadi pada wanita.

Kanker serviks merupakan jenis kanker yang menempati urutan kedua setelah kanker payudara yang menyerang kaum perempuan. Terdapat sekitar 529.800 kasus baru kanker serviks dan sekitar 275.100 kasus kematian akibat kanker serviks di dunia. Berdasarkan data Departemen Kesehatan Republik Indonesia, menyatakan bahwa penderita kanker serviks di Indonesia diperkirakan mencapai 100 kasus per 100.000 penduduk pertahun. Sebanyak 38 dari 40 kasus kanker serviks yang terjadi di Indonesia merupakan karsinoma skuamosa dan dua diantaranya adenokarsinoma (Tunas *et al.*, 2016). Adapun golongan obat yang digunakan pada pengobatan kemoterapi pasien kanker serviks adalah karboplatin-paclitaxel, dan cisplatin-vincristine-bleomysin, serta karboplatin-paclitaxel dan cisplatin-vincristine-bleomysin (Lantika *et al.*, 2017). Hasil penelitian yang membandingkan paclitaxel+carboplatin dengan paclitaxel menunjukkan pada *subgroup* pasien lansia, *response rate* dan angka bertahan hidup lebih superior pada mereka yang mendapat kombinasi paclitaxel+carboplatin meskipun jika dibandingkan dengan *subgroup* usia muda *median survival* pada kelompok lansia lebih rendah meski secara statistik tidak berbeda nyata. Hasil yang lebih baik juga didapatkan pada pemberian paclitaxel+carboplatin dibandingkan dengan vinorelbine+gemcitabine atau penggunaan obat tunggal paclitaxel (Syahrudin *et al.*, 2010). Karena banyaknya jumlah pengobatan kemoterapi ini, maka perlu dilakukan analisis terhadap potensi herbal di Indonesia yang dapat dimanfaatkan sebagai obat antikanker dan antivirus SARS-CoV-2. Salah satu tumbuhan di lingkungan sekitar yang memiliki potensi untuk dikembangkan adalah meniran (*Phyllanthus niruri* L.).

Tumbuhan meniran (*Phyllanthus niruri* L.) merupakan tumbuhan genus *Phyllanthus*. Diketahui tumbuhan genus *Phyllanthus* memiliki kandungan senyawa corilagin, geranin, asam galat, filantin, hipofilantin, asam elagat, filtetralin, nirantin, katekin, kuersetin, astragalin, asam cebulagat dan lain-lain (Oktarina *et al.*, 2021). Senyawa corilagin merupakan metabolit sekunder yang terdapat pada meniran. Senyawa ini merupakan salah satu turunan tannin yang dapat berfungsi sebagai antivirus dan antikanker. Corilagin (β -1-O-galloyl-3,6-(R)-hexahydroxydiphenoyl-d-glucose) adalah ellagitannin (ET) alami yang ditemukan di meniran. Dalam beberapa tahun terakhir, corilagin telah didokumentasikan memiliki banyak atribut biologis dan farmakologis, seperti antioksidan (Tang *et al.*, 2019), anti-inflamasi (Oktarina *et al.*, 2021), hepatoprotektif (Jin *et al.*, 2013), antimikroba (Miyasaki *et al.*, 2013), antidiabetik (Yang *et al.*, 2013), dan aktivitas antitumor (Lipinska *et al.*, 2014; Tong *et al.*, 2018; Zheng *et al.*, 2016; Bai *et al.*,

2019). Senyawa corilagin ini juga dapat menghambat aktivitas *reverse transcriptase* virus tumor RNA (Gupta *et al.*, 2019). Selain digunakannya senyawa corilagin sebagai senyawa utama penelusuran, dilakukan pula perbandingan terhadap senyawa molnupiravir sebagai obat antivirus SARS-CoV-2 dan senyawa paclitaxel sebagai obat antikanker serviks.

Molnupiravir dapat menghambat enzim RdRp dari SARS-CoV-2 dan menyebabkan beberapa kesalahan dalam replikasi virus RNA. Hasil studi *docking* menunjukkan bahwa ruang mutasi yang terbatas pada struktur obat dapat menyebabkan efek penghambatan molnupiravir pada munculnya mutasi terkait resistensi obat. Oleh karena itu, molnupiravir efektif dalam mengobati pasien yang resistan terhadap remdesivir (Pourkarim *et al.*, 2022).

Penggunaan paclitaxel dosis-padat dalam kombinasi kemoterapi neo-adjuvant adalah pilihan yang menjanjikan pada pasien dengan kanker serviks stadium lanjut lokal (Corte *et al.*, 2020). Namun, kemoresistensi yang didapat terhadap paclitaxel jelas membatasi keberhasilan pengobatan kanker serviks. Salah satu penjelasan utama tentang resistensi sel tumor terhadap paclitaxel adalah ekspresi berlebih dari P-glikoprotein (P-gp, MDR-1), yang bekerja sebagai pompa penghabisan obat. Namun, kegunaan klinis inhibitor P-gp sering tidak efektif atau beracun pada dosis yang diperlukan untuk melemahkan fungsi P-gp. Mekanisme aksi lain yang mungkin mengandung perubahan dalam afinitas pengikatan obat dari mikrotubulus, perubahan struktur tubulin dan deregulasi siklus sel (Peng *et al.*, 2014).

Metode Penelitian

Alat dan program

Alat dan program serta aplikasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah laptop HP Intel CORE i3, situs web <http://stitch.embl.de/>, situs web <https://string-db.org/>, situs web <http://www.interactivenet.net/>, aplikasi Cytoscape 4.1.7 *Autodock Vina*, *DS Visualizer*, *MGL Tools*, *Phython*, *Yasara*, dan *Open Babel*. Struktur tiga dimensi corilagin serta pembanding berupa senyawa obat molnupiravir dan paclitaxel diunduh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Struktur target protein IL10 (PDB ID: 2SRC), MAPK3 (PDB ID: 4QTB), AGTR2 (PDB ID: 5UNF), dan ENPEP (PDB ID: 4KX7) diunduh dari situs www.rcsb.org.

Penelusuran melalui STITCH & STRING

Dilakukan penelusuran terhadap target protein yang dapat menjadi reseptor senyawa corilagin menggunakan situs web [website http://stitch.embl.de/](http://stitch.embl.de/) yang selanjutnya akan

disimpan. Kemudian dilakukan penelusuran terhadap *indirect* protein pada setiap protein di [website https://string-db.org/](https://string-db.org/) dengan pengaturan minimal 20 protein interaktif. Selanjutnya, dilakukan pengunduhan *file* genom patogen SARS-CoV-2 yang akan diteliti melalui situs [website https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) untuk kemudian disimpan. Setelah didapatkan data genom penyakit dan target protein, maka kedua klasifikasi tersebut disaring menggunakan [website http://www.interactivenet.net/](http://www.interactivenet.net/). Data target protein dan genom penyakit yang masuk ke dalam lingkaran yang sama ditelusuri kembali pada [website https://string-db.org/](https://string-db.org/).

Penyeleksian 10 target protein terbaik

Seleksi target protein terbaik dilakukan menggunakan aplikasi *Cytoscape* dengan diurutkan berdasarkan *degree score* tertinggi. Selanjutnya 10 protein dengan *degree score* tertinggi tersebut dipertahankan dan disimpan, sedangkan sisa target protein lainnya dihapus atau dibuang, karena tidak akan digunakan dalam uji *molecular docking*.

Pengunduhan aplikasi Autodock Vina dan aplikasi pendukung

Autodock Vina merupakan aplikasi yang digunakan dalam penelitian ini, selain itu juga digunakan beberapa aplikasi pendukung seperti, *DS Visualizer*, *MGL Tools*, *Phython*, *Yasara* dan *Open Babel*.

Pengunduhan struktur protein

Struktur protein yang dipilih sebagai target *molecular docking* pada penelitian ini yaitu IL10 (PDB ID: 2SRC), MAPK3 (PDB ID: 4QTB), AGTR2 (PDB ID: 5UNF), dan ENPEP (PDB ID: 4KX7). Struktur tersebut diunduh dari Protein Data Bank (PDB) melalui [website www.rcsb.org](http://www.rcsb.org) sehingga dapat diketahui PDB ID masing-masing protein (Owen *et al.*, 2020).

Preparasi protein dan ligan

Preparasi protein dan ligan pada penelitian ini dilakukan menggunakan aplikasi *DS Visualizer*. Protein yang sudah diunduh kemudian dibuka, dan semua ligan, molekul air, dan lain-lain dihapus sehingga hanya tersisa bagian protein. Data kemudian disimpan dengan format PDB dengan nama *2src.pdb*, *4qtb.pdb*, *5unf.pdb*, dan *4kx7.pdb*. Adapun preparasi ligan juga menggunakan aplikasi *DS Visualizer* dimana dilakukan pengambilan target protein dengan cara menghapus bagian residu proteinnya sehingga hanya tersisa ligan asli. Lalu *file* disimpan dengan format PDB dengan nama *ligan.pdb*. Jika protein dan ligan sudah siap, selanjutnya dapat dieksekusi menggunakan aplikasi *Autodock Vina* (Ramdhani & Kusuma, 2022).

Konversi format berkas protein dan ligan dalam bentuk PDBQT

Konversi format berkas protein dan ligan dari format .pdb menjadi .pdbqt menggunakan aplikasi *Autodock Tools* (Ramdhani & Kusuma, 2022). Konversi dilakukan dengan tujuan bahwa *Autodock Vina* hanya bisa digunakan dengan file format .pdbqt. Selanjutnya ditambahkan hidrogen pada berkas protein yang sudah diubah. Kemudian digunakan submenu *Grid* dan dipilih *Grid Box* untuk mengatur luas wilayah *docking* protein dan ligan. Luas wilayah *docking* berikatan dengan nilai *Root-Mean-Square Deviation* (RMSD) pada setiap konformasi. Sehingga untuk menghasilkan nilai RMSD <2 Å perlu dilakukan beberapa kali penyesuaian wilayah *docking*. Selanjutnya berkas protein disimpan dengan nama 2src.pdbqt, 4qtb.pdbqt, 5unf.pdbqt, dan 4kx7.pdbqt sedangkan berkas ligan disimpan dengan nama ligan.pdbqt.

Molecular docking dengan Autodock Vina

Berkas yang akan dilakukan dalam proses *docking* harus dipastikan dalam satu folder yang sama terlebih dahulu. Selanjutnya dibuat dokumen baru dan diberi nama conf.txt yang berisi informasi file dengan keterangan yang akan dilakukan selama proses *docking* yaitu dengan menuliskan protein 2src.pdbqt, 4qtb.pdbqt, 5unf.pdbqt, dan 4kx7.pdbqt. Sementara, ligan dituliskan dengan ligan.pdbqt, dan center_x,y,z dan size_x,y,z dituliskan sesuai dengan nilai yang tertera pada *grid box*. Selanjutnya, keseluruhan file informasi disimpan pada folder yang sama. Nilai RMSD dari proses *docking* didapatkan dengan mengisi *Command Prompt Windows* atau menuliskan cmd di bagian alamat folder kemudian dituliskan kode vina.exe -config conf.txt -log log.txt lalu di-enter, untuk selanjutnya didapatkan kode yang akan memunculkan beberapa konformasi dan *docking score*. Setiap konformasi akan menunjukkan nilai afinitas RMSD berupa *docking score*. Selanjutnya dipilih konformasi dengan nilai RMSD <2 Å. Berkas output.pdbqt

selanjutnya dipisah dan disimpan di folder yang sama menjadi beberapa berkas sesuai konformasi masing-masing untuk memudahkan proses visualisasi.

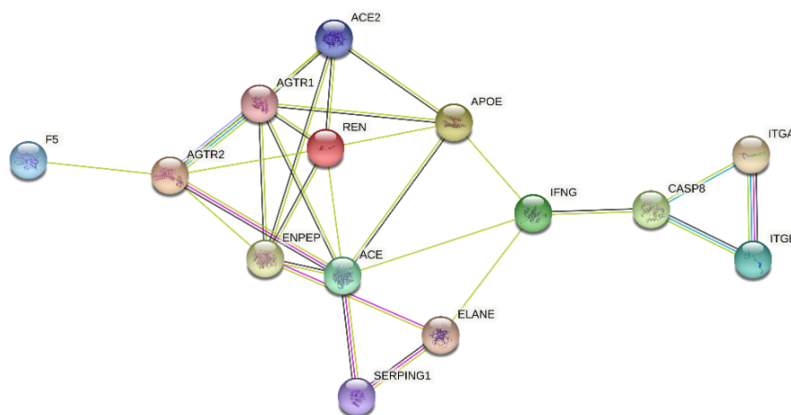
Visualisasi hasil molecular docking

Visualisasi hasil *molecular docking* dilakukan dengan menggunakan aplikasi *DS Vizualizer*. Berkas reseptor dan konformasi *molecular docking* terbaik dengan format .pdbqt dibuka lalu ditautkan file konformasi dengan reseptor. Kemudian hasil dari visualisasi tersebut dianalisis sehingga interaksi senyawa dan posisi serta gambaran ikatan protein dengan setiap ligan yang diujikan dapat diketahui. Proses visualisasi bertujuan untuk mengetahui posisi dan gambar ikatan antara protein dan ligan secara 3 dan 2 dimensi.

Hasil dan Pembahasan

Uji *in silico* yang dilakukan dengan metode bioinformatika STITCH & STRING berfungsi untuk mendapatkan prediksi target protein-protein terbaik dan tepat yang akan disandingkan penelusurannya dengan senyawa yang telah ditentukan. Sedangkan, uji *molecular docking* dengan beberapa aplikasi tersebut di atas berfungsi untuk mencari aktivitas suatu senyawa terhadap reseptor tertentu yang akan berguna dalam melakukan desain rasional obat. Selain itu, melalui metode ini akan didapatkan informasi tentang afinitas dan aktivitas molekul calon obat dengan protein yang akan bekerja.

Pada uji bioinformatika STITCH & STRING dihasilkan 14 target protein pada patogen SARS-CoV-2 yang dapat berikatan dengan senyawa corilagin. Target protein tersebut yaitu, ACE, ENPEP, REN, AGTR2, AGTR1, APOE, ACE2, IFNG, CASP8, ELANE, SERPING1, ITGAV, ITGB3, dan F5. Berikut visualisasi keterkaitan dari beberapa protein yang berpotensi dapat bertaut dengan corilagin tampak pada Gambar 1.



Gambar 1. Interaksi antar target protein-protein SARS-CoV-2 terhadap senyawa corilagin
Figure 1. Interaction between SARS-CoV-2 target proteins against corilagin compound

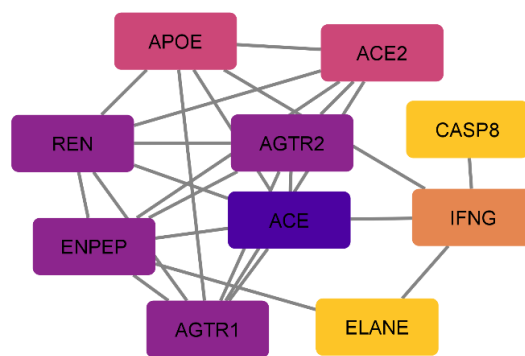
Dari keseluruhan protein tersebut dianalisis melalui aplikasi *Cytoscape* dan ditentukan 10 protein dengan *degree score* tertinggi yang akan diseleksi dan digunakan pada *molecular docking*. Sepuluh (10) protein tersebut yaitu, ACE, ENPEP, REN, AGTR2, AGTR1, APOE, ACE2, IFNG, CASP8, dan ELANE. Berikut visualisasi 10 protein terbaik dengan *degree score* tertinggi (Gambar 2). Dari 10 target protein hasil dari analisis STITCH & STRING tersebut, target protein ENPEP dan AGTR2 digunakan untuk uji *molecular docking*.

Selain itu, pada uji bioinformatika STITCH & STRING dihasilkan beberapa target protein pada penyakit kanker serviks yang dapat berikatan dengan senyawa corilagin pula. Target protein tersebut yaitu, PRF1, IL4, FNG, IL10, CO4, MAPK3, CRP, MPO, HP, CASP8, F3, SERPINE1, ITGB3, PLAUR, ITGAV, SRC, ITGB5, PLAUR, ITGB1, SMAD2, SMAD7, HDAC1, SERPINEB5, SMAD3, HDAC1, PI3, HSP90AA1, SEN, COPS6, HMGA1. Berikut visualisasi keterkaitan dari

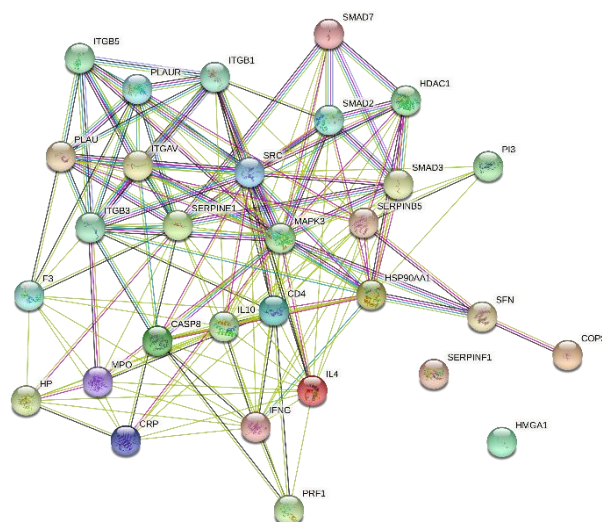
beberapa protein yang berpotensi dapat bertaut dengan corilagin tampak pada Gambar 3.

Dari keseluruhan protein tersebut yang dianalisis menggunakan aplikasi *Cytoscape*, ditentukan 10 protein dengan *degree score* tertinggi yang akan diseleksi dan digunakan pada *molecular docking*. Sepuluh (10) protein tersebut adalah, IL10, MAPK3, HSP90AA1, IFNG, IL4, SERPINE1, ITGB1, ITGB3, SRC, dan CD4. Berikut visualisasi 10 protein terbaik dengan *degree score* tertinggi (Gambar 4). Dari 10 target protein hasil dari analisis STITCH & STRING tersebut, target protein kanker serviks IL10 dan MAPK3 dipilih untuk dilakukan uji *molecular docking*.

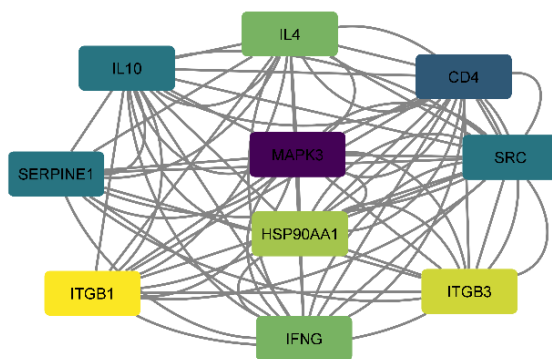
Target protein terbaik ditentukan berdasarkan *degree score* aktivitas masing-masing protein. Sepuluh (10) target protein virus SARS-CoV-2 terbaik ditunjukkan pada Tabel 1. Sedangkan, 10 target protein kanker serviks terbaik dapat dilihat pada Tabel 2.



Gambar 2. Sepuluh target protein pada SARS-CoV-2 dengan *degree score* tertinggi
 Figure 2. Ten protein targets in SARS-CoV-2 with the highest degree score



Gambar 3. Interaksi antar target protein-protein kanker serviks terhadap senyawa corilagin
 Figure 3. Interaction between cervical cancer target proteins against corilagin compound



Gambar 4. Sepuluh target protein kanker serviks dengan *degree score* tertinggi
 Figure 4. Ten cervical cancer protein targets with the highest *degree score*

Tabel 1. Hasil bioinformatika STITCH & STRING corilagin terhadap target protein SARS-CoV-2

Table 1. Results of STITCH & STRING corilagin bioinformatics on SARS-CoV-2 protein targets

Kode Protein Protein Codes	Skor Derajat Degree Score
ACE	7
ENPEP	6
REN	6
AGTR2	6
AGTR1	6
APOE	5
ACE2	5
IFNG	4
CASP8	3

Tabel 2. Hasil bioinformatika STITCH & STRING corilagin terhadap target protein kanker serviks

Table 2. Results of STITCH & STRING corilagin bioinformatics on cervical cancer protein targets

Kode Protein Protein Codes	Skor Derajat Degree Score
MAPK3	44
CD4	38
IL10	36
SRC	36
SERPINE1	36
IFNG	30
IL4	30
HSP90AA1	28
ITGB3	26
ITGB1	24

Sepuluh (10) protein tersebut kemudian diseleksi dan ditautkan dengan senyawa uji melalui uji *molecular docking*. *Molecular docking* digunakan untuk memprediksi interaksi senyawa corilagin pada meniran dengan target protein IL10 (PDB ID: 2SRC), MAPK3 (PDB ID: 4QTB), AGTR2 (PDB

ID: 5UNF), dan ENPEP (PDB ID: 4KX7). Selain itu, juga dilakukan perbandingan uji terhadap senyawa obat molnupiravir dan paclitaxel sebagai pembanding.

Dalam kasus infeksi virus ini, ditemukan bahwa AGTR2 memainkan peran utama dalam perkembangan fibrosis paru. Oleh karena itu, AGTR2 dapat menjadi protein kunci dalam pneumonia COVID-19, dan AGTR2 dapat menjadi target terapi baru yang potensial untuk pengobatan pasien COVID-19 (Guo *et al.*, 2020). AGTR2 (reseptor angiotensin II tipe 2) adalah reseptor yang berpasangan dengan protein G (Zhang *et al.*, 2017). AGTR2 umumnya diinduksi oleh aktivasi sumbu ACE2/Ang- (1-7) / MasR. AGTR2 juga dapat menghambat pertumbuhan otot polos pembuluh darah dengan memediasi peradangan dan memainkan peran penting dalam cedera inflamasi non-obstruktif (Akishita *et al.*, 2000). Menariknya, tercatat bahwa AGTR2 mRNA sangat diekspresikan di jaringan paru-paru, tetapi rendah di jaringan ginjal, dan spesifisitas jaringan keras di jaringan paru-paru (Guo *et al.*, 2020).

ENPEP memainkan peran penting dalam sistem *Reticular Activating System* (RAS) dengan kondisi hipertensi, karena reseptor ENPEP memiliki tingkat ekspresi yang lebih tinggi di ginjal. Hal ini berpengaruh terhadap adanya komplikasi jantung dan nefrotik yang terjadi pada pasien SARS-CoV-2. Faktanya, nefritis terkait COVID-19 dapat berfungsi sebagai penanda keparahan penyakit dan sindrom kebocoran kapiler; prediktor kelebihan cairan, gagal napas, dan kematian (Gross *et al.*, 2020). ENPEP juga merupakan peptidase, yang terlibat dalam infeksi SARS-CoV-2, karena virus corona manusia menggunakan peptidase sebagai reseptornya (Tan *et al.*, 2020). Selain itu, pada penelitian Li *et al.* pada Xu *et al.* di tahun 2020 menunjukkan profil ekspresi bersama dari molekul-molekul peptidase ini, yang menunjukkan bahwa corona virus pada manusia yang berbeda menargetkan tipe sel yang serupa di seluruh jaringan manusia yang berbeda.

Pada uji *molecular docking* ini didapatkan hasil berupa nilai RMSD dan *docking score*. *Docking score* merupakan parameter energi yang dibutuhkan suatu senyawa uji untuk berikatan dengan target protein. Sehingga, jika *docking score* yang dihasilkan semakin kecil, maka energi yang diperlukan untuk berikatan antar senyawa uji dan target protein akan semakin kecil pula. Data hasil *molecular docking* tampak pada Tabel 3.

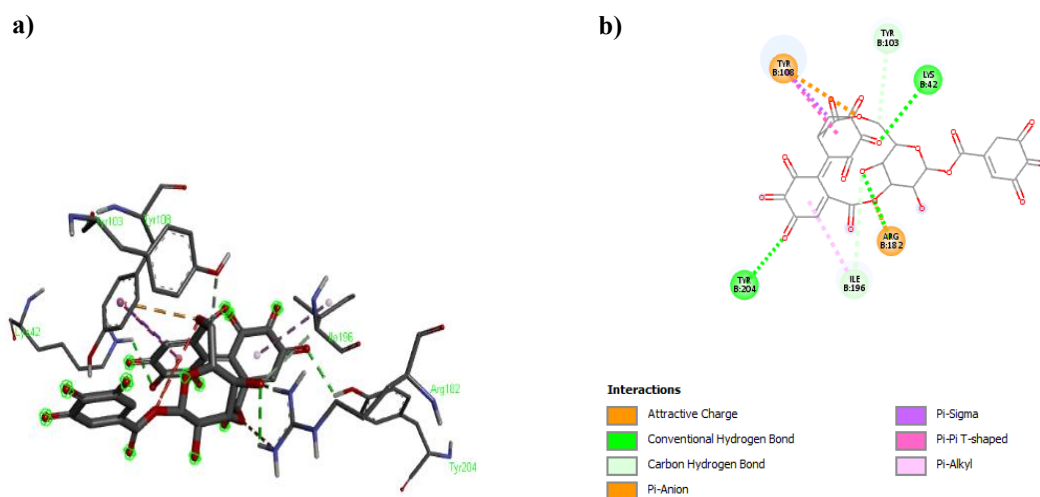
Hasil visualisasi *molecular docking* terhadap protein AGTR2 dalam bentuk 3D dan 2D (Gambar 5), pada senyawa corilagin terbentuk ikatan *conventional hydrogen* pada asam amino residu LYS42, dan TYR204. Interaksi *carbon hydrogen*

pada asam amino residu ILE196 dan TYR103. Interaksi Pi-Anion pada asam amino residu TYR108 dan ARG182. Serta ikatan Pi-Alkyl pada asam amino residu ILE196, ikatan Pi-Pi T-shaped pada asam amino residu TYR108, ikatan Pi-Sigma pada asam amino residu TYR108.

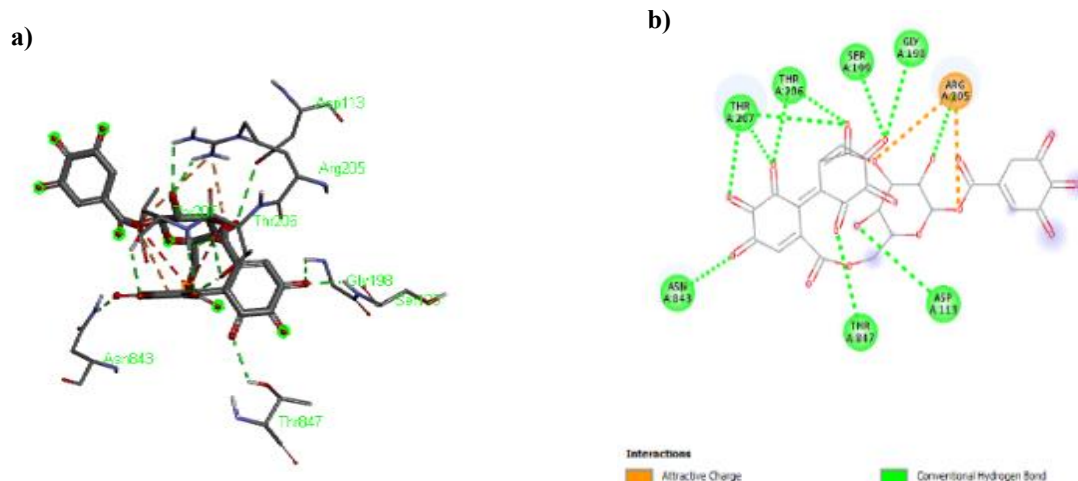
Hasil visualisasi *molecular docking* terhadap protein ENPEP dalam bentuk 3D dan 2D (Gambar 6), menunjukkan pada senyawa corilagin terbentuk ikatan *conventional hydrogen* pada asam amino residu GLY198, SER199, THR206, THR207, ASN843, THR847, dan ASP113. Serta terdapat ikatan *attractive charge* pada asam amino residu ARG205.

Tabel 3. Hasil *molecular docking* corilagin terhadap beberapa target protein
Table 3. *Molecular docking results of corilagin against several protein target*

Senyawa Compound	Target Protein Protein Targets	Nilai RMSD RMSD (Å)	Skor Docking Docking Score (kcal/mol)	Konformasi Conformation
Corilagin	AGTR2	1.642	-10.9	Konformasi 6
	ENPEP	1.389	-9.9	Konformasi 2
	IL10	1,638	-10,5	Konformasi 3
	MAPK3	1,513	-10,8	Konformasi 2
Molnupiravir	AGTR2	1.688	-7.4	Konformasi 2
	ENPEP	1.499	-7.2	Konformasi 3
Paclitaxel	IL10	0,730	-8,2	Konformasi 4
	MAPK3	1,860	-8,9	Konformasi 5



Gambar 5. Visualisasi hasil *molecular docking* senyawa corilagin dengan protein AGTR2 dalam bentuk a) 3D dan b) 2D
Figure 5. The results visualization of *molecular docking* corilagin compounds with AGTR2 protein in a) 3D and b) 2D



Gambar 6. Visualisasi hasil *molecular docking* senyawa corilagin dengan protein ENPEP dalam bentuk a) 3D dan b) 2D
 Figure 6. The results visualization of molecular docking corilagin compounds with ENPEP protein in a) 3D and b) 2D

Gambar 7 merupakan hasil visualisasi *molecular docking* senyawa obat molnupiravir terhadap protein AGTR2 dalam bentuk 3D dan 2D. Pada senyawa molnupiravir terbentuk ikatan hidrogen konvensional pada asam amino residu ARG182, LYS215, dan THR125. Lalu didapatkan ikatan Pi-Cation pada asam amino residu LYS215 serta terbentuk interaksi Pi-Sigma pada asam amino residu PHE308.

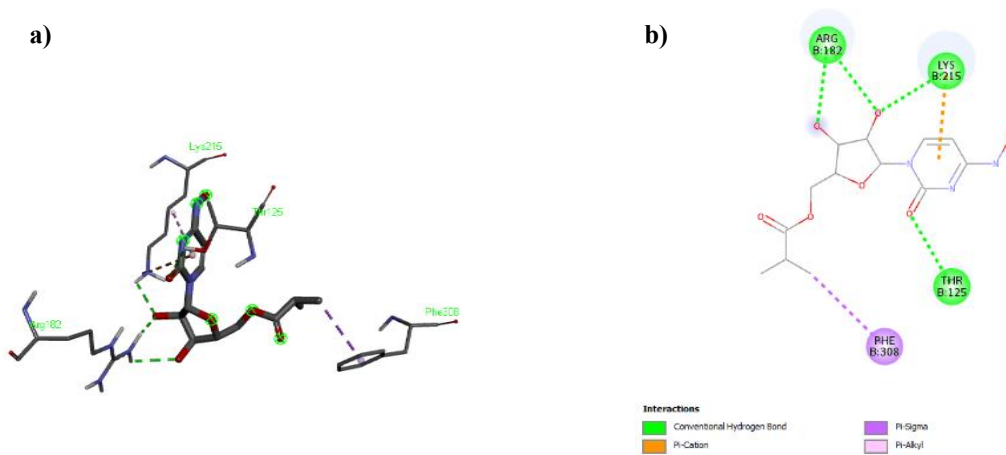
Hasil visualisasi *molecular docking* terhadap protein ENPEP dalam bentuk 3D dan 2D, pada senyawa obat molnupiravir terbentuk ikatan *conventional hydrogen* pada asam amino residu THR847, ARG881 dan SER199. Selain itu, terdapat ikatan hydrogen karbon pada asam amino residu LYS846 dan ARG205 serta terbentuk interaksi Pi-Anion pada asam amino residu ASP353 (Gambar 8).

Hasil visualisasi *molecular docking* senyawa corilagin terhadap protein IL10 dalam bentuk 3D dan 2D, menunjukkan bahwa pada senyawa corilagin terbentuk ikatan hidrogen konvensional GLU524, THR179, GLU178. Terbentuk pula interaksi Pi-Cation ARG155 dan ARG175, Pi-Sulfur CYS185 dan Pi-Alkyl LYS203 (Gambar 9).

Hasil *molecular docking* senyawa corilagin terhadap protein MAPK3 menunjukkan terbentuknya ikatan Pi-Alkyl ILE272, ILE 273, dan HIS197. Dimana visualisasi ini memiliki kesamaan dengan *molecular docking* senyawa obat paclitaxel terhadap MAPK3 pula, seperti yang terlihat pada Gambar 10.

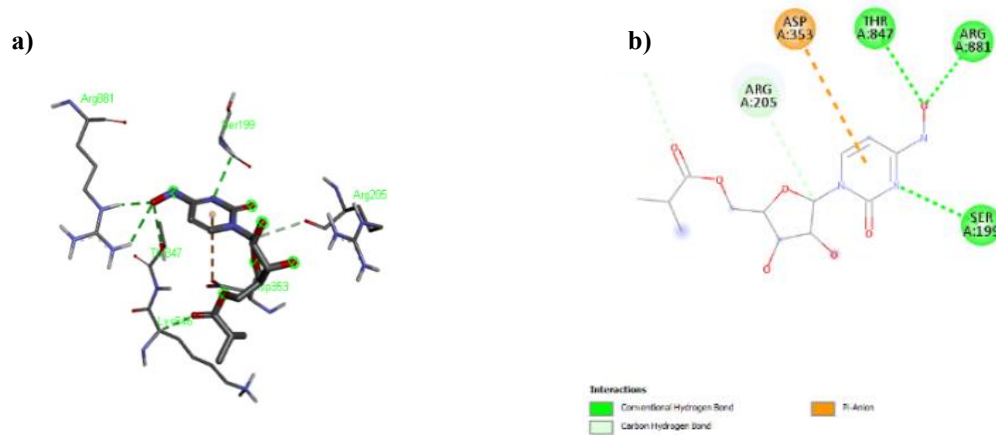
Hasil visualisasi *molecular docking* terhadap protein IL10 dalam bentuk 3D dan 2D tampak pada Gambar 11. Pada senyawa obat paclitaxel terbentuk ikatan hidrogen konvensional pada asam amino residu GLU524, THR179, GLU178. Selain itu, terbentuk pula interaksi Pi-Cation ARG155, ARG175, Pi-Sulfur CYS185, dan Pi-Alkyl LYS203.

Gambar 12 merupakan hasil visualisasi yang didapatkan pada *molecular docking* terhadap protein MAPK3 dalam bentuk 3D dan 2D. Pada senyawa obat paclitaxel hanya terbentuk interaksi Alkyl dan Pi-Alkyl ILE272, ILE273, dan HIS197. Dengan demikian, berdasarkan nilai *docking score* terhadap protein kanker serviks, IL10 dan MAPK3 pada senyawa corilagin diperoleh hasil -10.5; -10.8 kkal/mol, sedangkan pada obat pembanding paclitaxel adalah -8.2 dan -8.9 kkal/mol. Jika dilihat dari *docking score* senyawa corilagin mempunyai ikatan yang lebih kuat dibandingkan dengan senyawa paclitaxel. Adapun pada *docking score* terhadap protein SARS-CoV-2 ENPEP dan AGTR2 terhadap senyawa corilagin diperoleh hasil -8.0; -9.2 kkal/mol, sedangkan pada obat pembanding molnupiravir diperoleh hasil -4.0; -4.7 kkal/mol. Berdasarkan data tersebut corilagin memiliki ikatan lebih kuat dibanding senyawa obat pembanding molnupiravir dikarenakan semakin kecil *docking score*, maka energi afinitas ikatan akan semakin kuat.



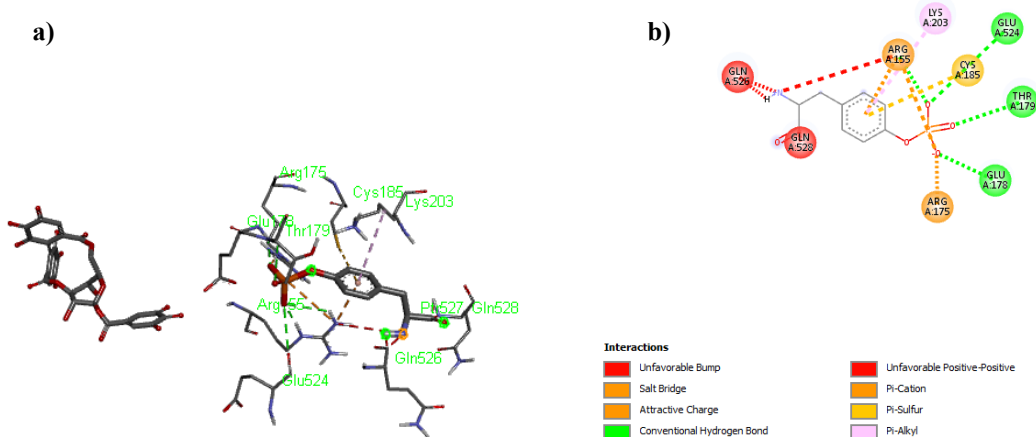
Gambar 7. Visualisasi hasil *molecular docking* senyawa obat molnupiravir dengan protein AGTR2 dalam bentuk a) 3D dan b) 2D

Figure 7. The results visualization of molecular docking molnupiravir compounds with AGTR2 protein in a) 3D and b) 2D



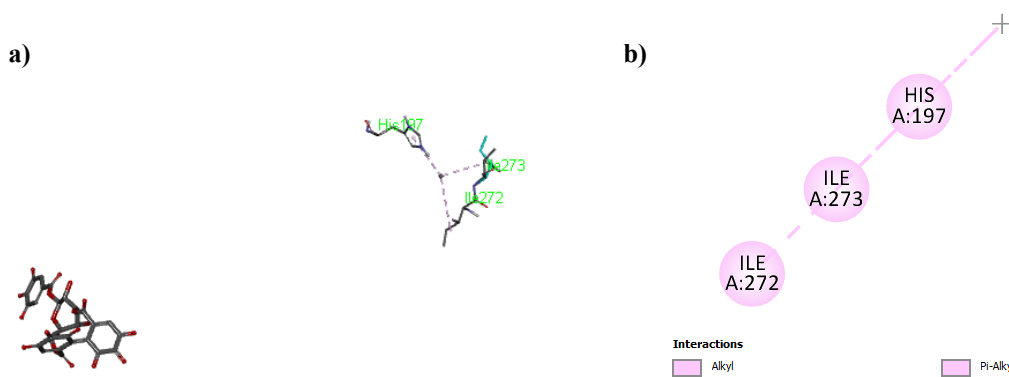
Gambar 8. Visualisasi hasil *molecular docking* senyawa obat molnupiravir dengan protein ENPEP dalam bentuk a) 3D dan b) 2D

Figure 8. The results visualization of molecular docking molnupiravir compounds with ENPEP protein in a) 3D and b) 2D

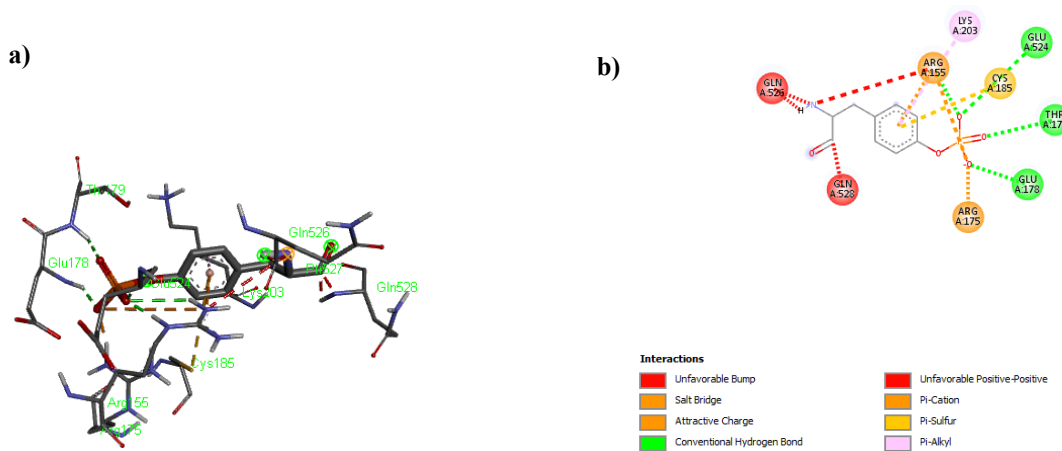


Gambar 9. Visualisasi hasil *molecular docking* senyawa corilagin dengan protein IL10 dalam bentuk a) 3D dan b) 2D

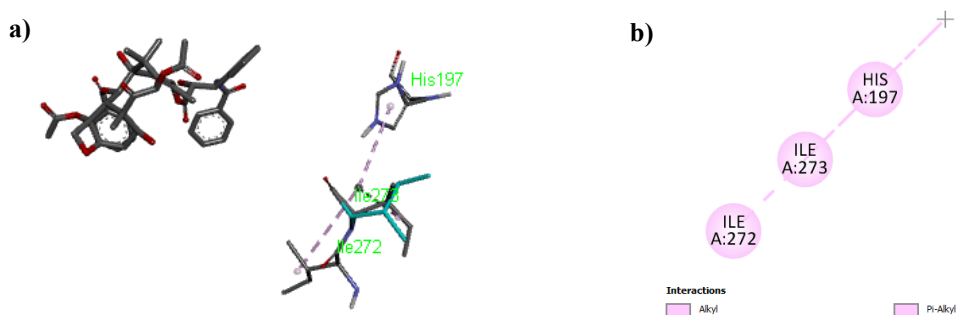
Figure 9. The results visualization of molecular docking corilagin compounds with IL-10 protein in a) 3D and b) 2D



Gambar 10. Visualisasi hasil *molecular docking* senyawa corilagin dengan protein MAPK3 dalam bentuk a) 3D dan b) 2D
 Figure 10. The results of visualization molecular docking corilagin compounds with MAPK3 protein in a) 3D and b) 2D



Gambar 11. Visualisasi hasil *molecular docking* senyawa obat paclitaxel dengan protein IL-10 dalam bentuk a) 3D dan b) 2D
 Figure 11. The results of visualization molecular docking paclitaxel compounds with IL-10 protein in a) 3D and b) 2D



Gambar 12. Visualisasi hasil *molecular docking* senyawa paclitaxel dengan protein MAPK3 dalam bentuk a) 3D dan b) 2D
 Figure 12. The results of visualization molecular docking paclitaxel compounds with MAPK3 protein in a) 3D and b) 2D

Kesimpulan

Senyawa corilagin pada meniran (*Phyllanthus niruri* L.) memiliki *degree score* yang tinggi dibandingkan dengan senyawa pembanding obat paclitaxel dan molnupiravir sehingga senyawa corilagin berpotensi untuk dikembangkan sebagai agen antivirus SARS-CoV-2 dan antikanker serviks.

Ucapan Terimakasih

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada pihak Universitas Muhammadiyah Yogyakarta yang telah menaungi dan mendorong proses belajar selama di bangku sarjana. Secara khusus penulis mengucapkan terimakasih kepada tim riset antikanker farmasi UMY yang telah membimbing dalam menyelesaikan riset ini.

Daftar Pustaka

- Akishita M, M Horiuchi, H Yamada, L Zhang, G Shirakami, K Tamura, Y Ouchi & VJ Dzau (2000). Inflammation influences vascular remodeling through at2 receptor expression and signaling. *Physiol Genomics* 2(1), 13-20.
- Bai X, R Pan, M Li, X Li & H Zhang (2019). HPLC profile of longan (cv. Shixia) pericarp-sourced phenolics and their antioxidant and cytotoxic effects. *Molecules* 24(3), 1-9.
- Corte LD, F Barra, V Foreste, P Giampaolino, G Evangelisti, S Ferrero & G Bifulco (2020). Advances in paclitaxel combinations for treating cervical cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 21 (6), 663-677.
- Dhama K, S Khan, R Tiwari, S Sircar, S Bhat, YS Malik, KP Singh, W Chaicumpa, DK Bonilla-Aldana & AJ Rodriguez-Morales (2020). Coronavirus disease 2019-COVID-19. *American Society for Microbiology* 33 (4).
- Gross O, O Moerer, M Weber, TB Huber & S Schieithauer (2020). COVID-19- associated nephritis: early warning for disease severity and complications? *Lancet* 395(10236), e87-e88.
- Guo L, K Yu, D Li, H Yang, L Liu, J Fan, N Sun & X Yang (2020). Potential pathogenesis of multiple organ injury in COVID-19. *Preprints*.
- Gupta A, AK Singh, R Kumar, R Ganguly, HK Rama, PK Pandey, G Sethi, A Bishayee & AK Pandey (2019). Corilagin in cancer: a critical evaluation of anticancer activities and molecular mechanisms. *Molecules* 24(18), 1-19.
- He F, Y Deng & W Li (2020). Coronavirus disease 2019: what we know? *Journal of Medical Virology* 92, 719-725.
- Irawan H & IW Sudarsa (2020). Penanganan pasien kanker dan risiko infeksi selama wabah COVID-19. *Jurnal Bedah Nasional* 4(1), 15-18.
- Jin F, D Cheng, JY Tao, SL Zhang, R Pang, YJ Guo, P Ye, JH Dong & L Zhao (2013). Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of corilagin in a rat model of acute cholestasis. *BMC Enterology* 13(79).
- Lantika YF, R Rusli & WD Ayu (2017). Kajian pola pengobatan penderita kanker serviks pada pasien rawat inap di instalasi RSUD Abdul Wahab Sjahranie periode 2014-2015. *Jurnal Sains dan Kesehatan* 1(8), 448-455.
- Lipinska L, E Klewicka & M Sojka (2014). The structure, occurrence and biological activity of ellagitannins: a general review. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 3(2), 89-99.
- Miyasaki Y, JD Rabenstein, J Rhea, ML Crouch, UM Mocek, PE Kittell, MA Morgan, WS Nichols, MMV Benschoten, WD Hardy & GY Liu (2013). Isolation and characterization of antimicrobial compounds in plant extracts against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Plos One* 8(4).
- Oktarina DR, Y Susilawati & E Halimah (2021). The potential of Phyllanthus genus plants as immunomodulatory and inflammatory. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy* 1(2), 47-77.
- Owen, CD, P Lukacik, CM Strain-Damerell, A Douangamath, AJ Powell, D Fearon, J Brandao-Neto, AD Crawshaw, D Aragao, M Williams, R Flaig, DR Hall, KE McAuley, M Mazzorana, DI Stuart, F von Delft & MA Walsh (2020). COVID-19 main protease with unliganded active site (2019-ncov, coronavirus disease 2019, SARS-CoV-2). *RCSB Protein Data Bank (PDB) ID, 6Y84, 3-7*. <https://doi.org/10.2210/pdb6Y84>
- Peng X, F Gong, Y Chen, Y Jiang, J Liu, M Yu, S Zhang, M Wang, G Xiao & H Liao (2014). Autophagy promotes paclitaxel resistance of cervical cancer cells: involvement of warburg effect activated hypoxia-induced factor 1- α -mediated signaling. *Cell Death & Disease* 5, e1367.
- Pourkarim F, S Pourtaghi-Anvarian & H Rezaee (2022). Molnupiravir: a new candidate for COVID-19 treatment. *Pharmacol Res Perspect* 10(1).
- Ramdhani D & SAF Kusuma (2022). Molecular docking method: antibacterial activity of eugenol from clove plant. *World Journal of Pharmaceutical Research* 11(2), 19-28.
- Syahrudin E, A Hudoyo & A Jusuf (2010). Respons dan toleransi pasien adenokarsinoma paru stage III dan IV untuk pemberian kemoterapi dengan rejimen paclitaxel (paxus®) plus carboplatin. *Jurnal Respir Indo* 30(2), 105-111.
- Tan L, Q Wang, D Zhang, J Ding, Q Huang, YQ Tang, Q Wang & H Miao (2020). Correction: lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 5, 61.

- Tang YY, XM He, Sun J, C Li, L Li, JF Sheng, M Xin, ZC Li, FJ Zheng, GM Liu, JM Li, DN Ling (2019). Polyphenols and alkaloids in byproducts of longan fruits (*Dimocarpus Longan Lour.*) and their bioactivities. *Molecules* 24 (6).
- Tong Y, G Zhang, Y Li, J Xu, J Yuan, B Zhang, T Hu & G Song (2018). Corilagin inhibits breast cancer growth via reactive oxygen species-dependent apoptosis and autophagy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 22(8), 3795-3807.
- Tunas IK, SC Yowani, PA Indrayathi, R Noviyani & IN Budiana (2016). Penilaian kualitas hidup pasien kanker serviks dengan kemoterapi paklitaksel-karboplatin di RSUD Sanglah. *Jurnal Farmasi Klinik Indonesia* 5(1), 35-46.
- Xu H, L Zhong, J Deng, J Peng, H Dan, X Zeng, T Li & Q Chen (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-Ncov on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 12(8).
- Yang MH, Y Vasquez, Z Ali, IA Khan & IS Khan (2013). Constituents from terminalia species increase PPAR α and PPAR γ levels and stimulate glucose uptake without enhancing adipocyte differentiation. *J Ethnopharmacol* 149 (2).
- Zhang H, GW Han, A Batyuk, A Ischenko, KL White, N Patel, A Sadybekov, B Zamlynny, MY Rudd, K Hollenstein, A Tolstikova, TA White, MS Hunter, U Weierstall, W Liu, K Baboglu, EL Moore, RD Katz, JM Shipman, MG Calvo, S Sharma, P Sheth, SM Soisson, RC Stevens, V Katritch & V Cherezov (2017). Structural basis for selectivity and diversity in Angiotensin II receptors. *Nature* 544, 327-332.
- Zheng ZZ, LH Chen, SS Liu, Y Deng, GH Zheng, Y Gu & YL Ming (2016). Bioguided fraction and isolation of the antitumor components from *Phyllanthus niruri L.* *Biomed Res Int*, 1-7.