

## Studi *molecular docking* senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor dengue DEN-2 NS2B/NS3 serine protease

, Neni Frimayanti\*, Anita Lukman, Livia Nathania

Fakultas Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau, Pekanbaru 28928 Indonesia

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Riau

e-mail: \*[nenifrimayanti@gmail.com](mailto:nenifrimayanti@gmail.com)

Diterima: 31 Mei 2021/ Disetujui: 31 Desember 2021/ Dipublikasi online: 31 Desember 2021

DOI: <https://doi.org/10.22437/chp.v6i1.12980>

### ABSTRAK

Studi *molecular docking* senyawa 1,5-benzothiazepine turunan kalkon dengan protein target dari permodelan struktur kristalografi Protease dengan kode 2FOM dilakukan dengan komputer menggunakan program *Molecular Operating Environment (MOE)*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa 1,5-benzothiazepine sebagai inhibitor virus dengue menggunakan studi *molecular docking* dengan mengamati interaksi antara senyawa 1,5-benzothiazepine dengan reseptor NS2B/ NS3 Protease menggunakan Panduratin A sebagai kontrol positif. Sehingga dapat dijadikan acuan dalam desain inhibitor NS2B/ NS3 Protease. Berdasarkan hasil *docking* yang telah dilakukan menunjukkan senyawa MA10, MA11 dan MA12 berpotensi aktif sebagai inhibitor NS2B/ NS3 Protease dengan nilai energi bebas ikatan sebesar -5,0142 kcal/mol, -4,9782kcal/mol, dan -4,9778kcal/mol dan memiliki beberapa kesamaan residu asam amino yang sama dengan kontrol positif (Panduratin A).

**Kata kunci:** 1,5-benzothiazepine, *molecular docking*, inhibitor demam dengue, panduratin A

### ABSTRACT

1,5-benzothiazepine chalcone derivatives compounds was used as ligand with the main target protein 2FOM from Protease enzyme crystallographic structure. *Molecular Operating Environment (MOE)* computer program was used as software to perform *docking*. The aim of this study is to determine the potentially of 1,5-benzothiazepine as dengue virus inhibitor using *molecular docking*. Panduratin A was used as positive control to check the interactions between 1,5 benzothiazepine compounds with NS2B/ NS3 serine protease. Based on the *docking* results, it has been observed and shown that compounds MA10, MA11 and MA12 has potentially become active inhibitors for NS2B/ NS3 Protease with a binding free energy value of -5,0142 kcal/mol, -4,9782 kcal/mol, and -4,9778 kcal/mol, respectively and it also has several amino acid residues which are the same as positive control (Panduratin A).

**Keywords:** 1,5-benzothiazepine, *molecular docking*, panduratin A, inhibitors of dengue fever

### PENDAHULUAN

Demam dengue adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus dengue yang merupakan *Arbovirus (Arthro podborn virus)* dan ditularkan melalui gigitan nyamuk *Aedes (Aedes Albopictus dan Aedes Aegepty)* (Candra, 2010). Terdapat 4 serotipe virus yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4 yang semuanya dapat menjadi penyebab dari demam berdarah (Sudoyo *et al.*, 2009). Saat ini yang menarik perhatian peneliti adalah munculnya serotipe virus dengue baru yang disebut DENV-5. DENV-5 pertama kali ditemukan terjadi pada seorang petani berusia 37 tahun yang dibawa ke rumah sakit di Sarawak ketika wabah demam berdarah melanda Malaysia tahun 2007 (Hardani, dkk,

2018). *Dengue* endemik setidaknya 100 negara di Asia, Pasifik, Amerika, Afrika, dan Karibia (Candra, 2019). Munculnya kejadian DBD dikarenakan penyebab majemuk, artinya munculnya kesakitan karena berbagai faktor yang saling berinteraksi, diantaranya agen (virus *dengue*), host yang rentan serta lingkungan yang memungkinkan tumbuh dan berkembang biaknya nyamuk *Aedes aegypti* (Candra, 2010).

*Benzothiazepine* adalah senyawa heterosiklik lingkaran tujuh yang mengandung nitrogen dan sulfur (Vyawahare *et al.*, 2010). Senyawa 1,5- *benzothiazepine* merupakan senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas biologis seperti antimikroba (Gaikwad *et al.*, 2013), agen antikonvulsan (Garg *et al.*, 2010), penghambat *Plasmodium Falciparum* sitokrom *bc<sub>1</sub>* (Dong *et al.*, 2011), anti-HIV (Santo, 2005), dan antikanker (Ameta *et al.*, 2013). Senyawa-senyawa 1,5-*benzothiazepine* dapat disintesis dengan menggunakan senyawa analog kalkon dan 2-*aminothiopene* sebagai senyawa awal (*starting materials*) (Yaeghoobi, 2016).

*Molecular docking* adalah prosedur komputasional yang dapat digunakan untuk memprediksi ikatan kimia dari makromolekul (reseptor) dengan sebuah molekul kecil (ligan) secara efisien menggunakan strukturnya melalui simulasi *molecular docking*. Tujuan dilakukannya penambatan (*docking*) adalah untuk mengetahui konformasi dan energi bebas ikatan yang terlibat dalam interaksi antara reseptor dan ligan (Trott & Olson, 2009).

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui potensi dari 12 senyawa 1,5-*benzothiazepine* yang telah disintesis oleh Yaeghoobi (2012) sebagai inhibitor NS2B/ NS3 Protease virus *dengue-2* dengan menggunakan studi *molecular docking* serta mengamati interaksi antara senyawa 1,5-*benzothiazepine* dengan reseptor NS2B/ NS3 Protease. Untuk kemudian dapat dijadikan sebagai acuan dalam mendesain inhibitor NS2B/ NS3 Protease virus *dengue-2*.

*Molecular docking* pada penelitian ini menggunakan komputer LG Intel(R) Core (TM) i7- 8700 CPU, 3.20 GHz, dengan RAM 16,0 GB. Program yang digunakan adalah *ChemDraw Professional 15.0*, MOE 2019.0101 (*Molecular Operating Environment*) *Chemical Computing Group*, dan *Operating System Windows 10*, struktur protein target 2FOM oleh Schiering *et al* (2006) dalam format PDB, struktur ligan yang digunakan adalah 12 senyawa 1,5-*benzothiazepine* turunan kalkon yang telah disintesis oleh Yaeghoobi (2012) dan panduratin A sebagai kontrol positif.

## METODOLOGI PENELITIAN

### Preparasi ligan

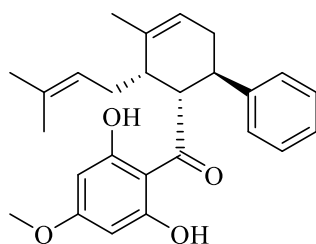
Struktur 12 ligan dan kontrol positif (panduratin A) digambarkan menggunakan ChemDraw dan disimpan dalam format .cdx. Dapat dilihat seperti pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Struktur 12 Senyawa 1,5-*Benzothiazepine* dan Kontrol Positif (Panduratin A)

| Kode  | Struktur | Kode  | Struktur |
|-------|----------|-------|----------|
| MA 1  |          | MA 2  |          |
| MA 3  |          | MA 4  |          |
| MA 5  |          | MA 6  |          |
| MA 7  |          | MA 8  |          |
| MA 9  |          | MA 10 |          |
| MA 11 |          | MA 12 |          |

---

**Pandu-  
ratin A**




---

**Preparasi Protein**

Struktur 3D protein 2FOM didownload melalui situs [www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb) dalam format .pdb.

**Simulasi Docking**

Proses simulasi molecular docking dilakukan dengan menggunakan *software* MOE 2019 pada ligan dan protein 2FOM yang telah dipreparasi.

**Analisis Data**

Energi bebas ikatan dan nilai RMSD dapat dilihat berupa output dalam format *database* MOE (.mdb). Selain itu, interaksi ligan dari fitur MOE dapat digunakan untuk melihat interaksi antara ligan uji dengan residu asam amino pada enzim target. Hal ini dimungkinkan untuk mengidentifikasi gugus fungsi mana dari ligan yang akan mengikat asam amino pada sisi aktif enzim.

Metode penelitian dapat memuat alat dan bahan penelitian (berserta produsen zat), serta jalannya penelitian atau cara kerja. Jika memungkinkan uraikan secara lengkap cara memperoleh data, mengolah data menginterpretasikan data.

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

*Docking* dapat mengidentifikasi suatu senyawa baru untuk kepentingan dalam bidang terapeutik, memungkinkan untuk memprediksi interaksi antara protein target dan ligan pada tingkat molekuler, serta menggambarkan hubungan antara struktur-aktivitas. Pemanfaatan studi *molecular docking* memungkinkan dalam mengurangi biaya dan meningkatkan peluang untuk menemukan kandidat obat baru yang diinginkan, sehingga penemuan obat baru dapat dilakukan lebih efisien (Pinzi *et al*, 2019). Tahapan yang dilakukan pada penelitian ini dimulai dari pemilihan protein sebagai reseptor target dan ligan sebagai senyawa yang akan ditambahkan pada protein tersebut. Untuk struktur ligan 1,5- *benzothiazepine* dan kontrol positif (panduratin A) dari *ChemDraw* di *copy paste* pada program MOE untuk kemudian dibuat *database* baru. Sedangkan, pengambilan kristalografi protein 3D telah tersedia pada situs [www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb) dalam format PDB. Kristalografi protein 2FOM dilakukan pelepasan ligan asal yang menempel pada struktur protein. Tujuannya adalah agar senyawa uji (1,5-*benzothiazepine*) dapat tertambat tepat

pada sisi aktif reseptor NS2B/ NS3 Protease DENV-2. Tahap awal dilakukan preparasi protein yakni dilakukan penghilangan molekul air (H<sub>2</sub>O) yang bertujuan untuk menyisakan asam amino pada protein target sehingga saat proses *docking* yang berinteraksi hanya senyawa uji dengan asam amino (Huey *et al.*, 2012). Molekul air harus dihilangkan agar dapat memaksimalkan interaksi antara senyawa uji dengan protein target (Kitchen *et al.*, 2004). Pada umumnya interaksi yang terjadi antara ligan dan reseptor adalah berupa ikatan hidrogen sehingga perlu dilakukan penambahan hidrogen untuk mengoptimisasi interaksi yang akan terjadi.

Minimisasi energi juga penting dilakukan saat preparasi protein terhadap *alpha carbon*, *backbone atoms*, dan *sidechain atoms* hal ini dilakukan untuk menstabilkan ikatan pada protein. Pada proses ini dilakukan optimasi dengan pengulangan (iterasi) *docking* sebanyak 10 kali yang memungkinkan untuk memperoleh nilai RMSD sekecil mungkin. Semakin banyak pengulangan semakin mungkin diperoleh nilai RMSD paling kecil (Rachmania, 2019).

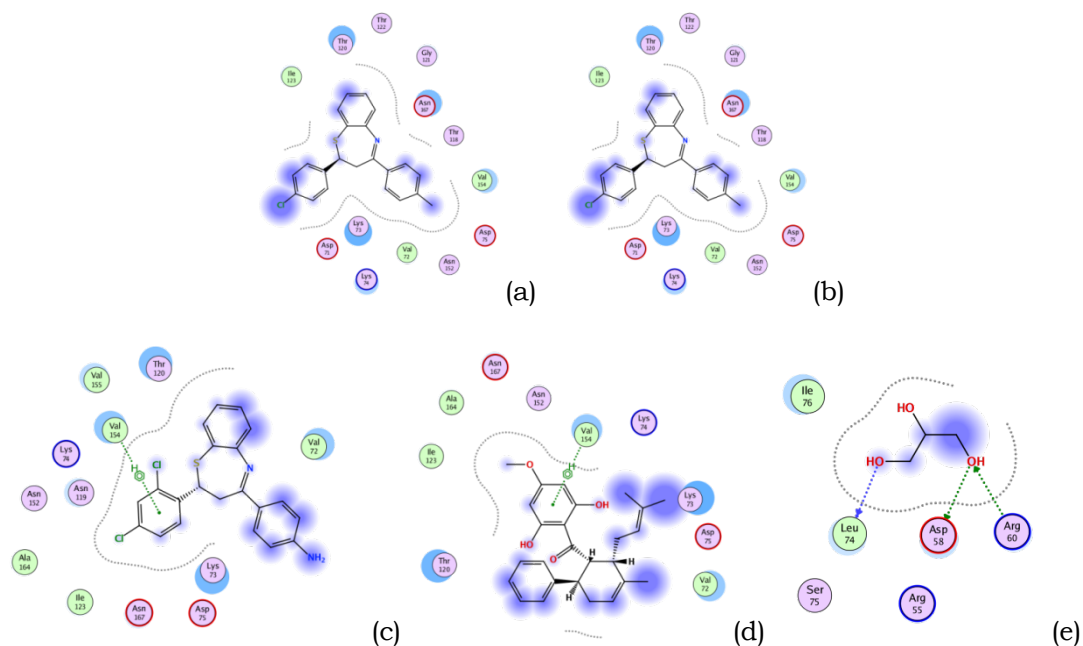
**Tabel 2.** Hasil *Docking* Senyawa 1,5-Benzothiazepine dan Kontrol Positif (Panduratin A).

| Kode | Parameter                      |            |   |                 |                      |                   |
|------|--------------------------------|------------|---|-----------------|----------------------|-------------------|
|      | Energi Bebas Ikatan (kcal/mol) | Nilai RMSD | Kecocokan Asam Amino dengan Suramin*                        | Ikatan Hidrogen | Ikatan Van der Waals | Ikatan Hidrofobik |
| MA1  | -4,3365                        | 0,7577     | Thr120, Lys73, Asn167, Lys74                                | -               | Asp71, Asn167        | Lys74             |
| MA2  | -4,5410                        | 0,8316     | Ile123, Lys73, Lys74, Asn167, Thr120, Asn152                | Lys73           | Asn167               | Lys74             |
| MA3  | -5,0003                        | 2,3234     | Lys74   | Lys74           | Glu88, Glu86         | Lys74             |
| MA4  | -4,7138                        | 1,686      | Lys74   | Leu85, Glu86    | Glu88, Glu86         | Lys74             |
| MA5  | -5,3074                        | 1,4690     | Lys74, Asn167   | -               | Asn167, Glu88, Glu86 | Lys74             |
| MA6  | -4,6509                        | 1,2831     | Val72   | Gly55           | -                    | Arg54             |
| MA7  | -4,8563                        | 1,7170     | Lys73, Thr120, Asn167, Ile123, Asp75, Val154, Lys74, Asn152 | -               | Asp75, Asn167        | Lys74             |
| MA8  | -5,2402                        | 1,6448     | Lys74, Asn167   | -               | Asn167, Glu86, Glu88 | Lys74, Lys84      |

|              |         |        |  |                   |                        |                 |
|--------------|---------|--------|--|-------------------|------------------------|-----------------|
| MA9          | -5,0950 | 2,1071 | Asn167,<br>Thr120, Ile123,<br>Lys73, Lys74,<br>Val154,<br>Asn152                         | Gly121,<br>Thr118 | Asn167                 | Lys74           |
| MA10         | -5,0142 | 2,0171 | Thr120, Ile123,<br>Asn167,<br>Val154, Asp75,<br>Lys74, Lys73,<br>Val72, Asn152           | -                 | Asn167,Asp71,<br>Asp75 | Lys74           |
| MA11         | -4,9782 | 1,0758 | Ile123, Thr120,<br>Asn167,<br>Val154, Asp75,<br>Val72, Lys73,<br>Lys74, Asn152           | -                 | Asp75,<br>Asp7, Asn167 | Lys74           |
| MA12         | -4,9778 | 0.9083 | Thr120,<br>Val154, Lys74,<br>Asn167, Ile123,<br>Lys73, Val72,<br>Asp75, Asn152           | Val154            | Asp75,<br>Asn167       | Lys74           |
| Panduratin A | -5,1678 | 1,2494 | Asn167,Asn152,<br>Val154,<br>Lys74, Lys73,<br>Asp75, Val72,<br>Thr120, Ile123,<br>Ala162 | Val154            | Asn16,<br>Asp75        | Lys74           |
| Ligan Asal   | -3,7038 | 0.9450 | Ile76, Leu74,<br>Asp58, Arg60,<br>Ser75, Arg55   | -                 | Asp58                  | Arg55,<br>Arg60 |

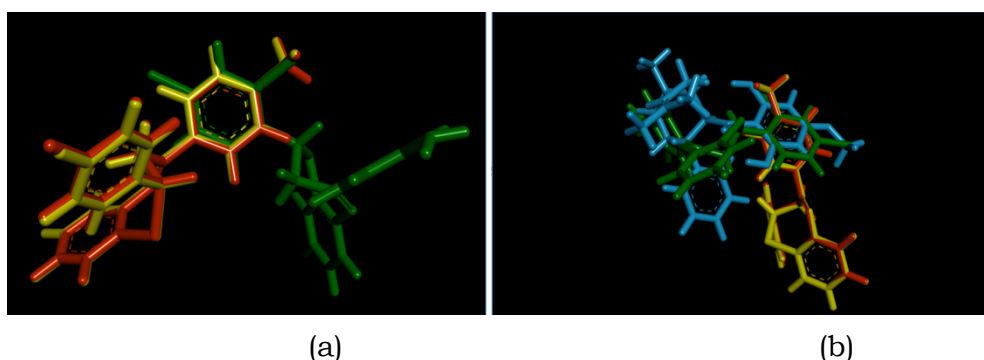
Parameter yang digunakan untuk menganalisa hasil *docking* diantaranya yaitu *Root Mean Square Deviation* (RMSD), metode *docking* dikatakan valid jika memiliki nilai RMSD  $\leq 2 \text{ \AA}$  (Muttaqin dkk, 2019). Nilai RMSD menjelaskan nilai penyimpangan dari kesalahan yang terjadi saat melakukan *docking*. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa penyimpangan kesalahan dalam melakukan *docking* kecil. Untuk energi bebas ikatan berguna untuk menggambarkan bagaimana pengikatan ligan uji terhadap reseptor. Jika semakin rendah nilai energi bebas ikatannya, maka ikatan ligan dengan reseptor akan semakin stabil (Pebriana *et al*, 2012).

Ikatan yang mungkin terbentuk, seperti ikatan hidrogen ikatan Van der Waals, dan ikatan hidrofobik juga diperhatikan sebagai parameter untuk membantu mengetahui hubungan struktur dengan aktivitas. Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang kuat dibandingkan dengan ikatan Van der Waals. Hal ini disebabkan karena ikatan hidrogen dapat terbentuk meskipun jarak antara ligan dan reseptor cukup jauh (Lodish *et al.*, 2000). Interaksi hidrofobik juga berperan dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor. Pembentukan ikatan hidrofobik meminimalkan interaksi residu nonpolar dengan air. (Lins & Brasseur, 1995).



**Gambar 1.** *Ligand Interactions* (a) **MA10**, (b) **MA11**, (c) **MA12**, (d) Panduratin A dan (e) Ligan Asal

Senyawa MA10, MA11, dan MA12 memiliki nilai energi bebas ikatan yang lebih rendah dibandingkan dengan senyawa uji lainnya. Semakin kecil (negatif) nilai energi bebas ikatan, maka energi yang diperlukan untuk interaksi ligan-protein semakin kecil sehingga ikatan ligan dan protein menjadi lebih stabil (Pebriana *et al*, 2012). Pada ketiga senyawa tersebut menunjukkan jumlah kecocokan terbanyak yakni dari beberapa residu asam amino yang sama dengan kontrol positif (panduratin A). Namun, ikatan hidrogen terbentuk hanya pada senyawa MA12 sebanyak satu ikatan. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk diprediksi dapat meningkatkan aktivitas ligan sebagai inhibitor NS2B/NS3 protease DENV-2.



**Gambar 2.** *Superimposed* MA10 (merah), MA11 (kuning), dan MA12 (hijau) (b) MA10, MA11, MA12 dan kontrol positif (biru) menggunakan DSV

Senyawa MA10, MA11, dan MA12 yang diprediksi aktif sebagai inhibitor NS2B/NS3 protease DENV-2 diamati *spatial arrangement*-nya dengan menggunakan *Discovery Studio*



*Visualizer* (DSV). *Superimposition* juga menggambarkan bentuk pose struktur ligan yang paling baik, dilihat dari senyawa yang saling berhimpitan antara senyawa uji dengan senyawa pembanding. Dari hasil *superimposed* didapatkan bahwa senyawa MA10, MA11, dan MA12 memiliki konformasi yang sesuai dengan ligan asal pada protein 2FOM seperti pada Gambar 2. Pada gambar tersebut senyawa MA10, MA11, dan MA12 menunjukkan adanya spesifisitas pada residu asam amino Val 154 melalui ikatan hidrogen, pada residu asam amino Lys 74 melalui ikatan hidrofobik dan Asn167, Asp71, Asp75 melalui ikatan pada residu asam amino Van der Waals. Dengan demikian senyawa MA10, MA11, dan MA12 dapat menghambat NS2B/NS3 protease DENV-2 dengan mekanisme yang sama seperti kontrol positif.

## KESIMPULAN

Senyawa MA10, MA11, dan MA12 telah memenuhi semua parameter uji yang diharapkan, selain itu juga memiliki jumlah kecocokan asam amino terhadap kontrol positif yang lebih banyak dan nilai energi bebas ikatan MA12 paling rendah dibandingkan dengan senyawa lainnya. Pada pengujian *spatial arrangement* dengan menggunakan DSV diperoleh bahwa MA10, MA11, dan MA12 memiliki kesamaan model ikatan dengan ligan asal protein pada struktur kristalografi NS2B/NS3 protease DENV-2. Sehingga ketiga senyawa ini diestimasi memiliki aktivitas sebagai inhibitor NS2B/NS3 protease DENV-2.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ameta, K. L., Rathore, N. S., & Kumar, B. 2013. Synthesis And Preliminary Evaluation Of Novel 1, 5-*benzothiazepine* Derivatives as Anti-Lung Cancer Agents. *Int. J. Pharm.*, 3(2), 328-333.
- Candra, A. 2010. Demam Berdarah Dengue: Epidemiologi, Patogenesis, dan Faktor Risiko Penularan. *ASPIRATOR-Journal of Vector-borne Disease Studies*, 2(2).
- Candra, A. 2019. *Asupan Gizi dan Penyakit Demam Berdarah/Dengue Hemoragic Fever (DHF)*. JNH (Journal of Nutrition and Health), 7(2), 23-31.
- Gaikwad, S. 2013. Synthesis and Antimicrobial Study of Novel 2,3-dihydro-4-(naphtho [2,1-b]furan-2yl)-2-substitued [1,5]benzothiazepines. *Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences*. 3(2): 936-940.
- Garg, N., Trilok, C., Archana., Amit, B.J., and Ashok, K. 2010. Synthesis and Evaluation of Some New Substituted Benzothiazepine and Benzoxazepine Derivatives as Anticonvulsant Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 45: 1529-1535.
- Hardani, M., Ramadhian, M. R., & Wahyudo, R. 2018. DENV-5: Ancaman Serotipe Baru Virus Dengue. *Majority*.
- Huey, R., Morris, G. M., dan Forli, S. 2012. Using AutoDock 4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: A Tutorial. *The Scripps Research Institute*. California.
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., dan Bajorath, J. 2004. Docking and Scoring in Virtual Screening in Drug Discovery, Methods and Applications. *Nat. Rev. Drug Discov*, 3: 935-949.
- Lins L, Brasseur R. 1995. The Hydrophobic Effect in Protein Folding. *Faseb J*. 9: 535-540.



- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, S., Matsudaira, P., Baltimore, D., & Darnell, J. (2000). *Molecular Cell Biology 4<sup>th</sup> Edition*. W.H Freeman Company. New York.
- Muttaqin, F. Z. 2019. Studi Molecular Docking, Molecular Dynamic, Dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2-A pada Kanker Leukemia. *Pharmacoscrypt*, 2(2), 131-151.
- Pebriana, R. B., Romadhon, A. F., Yuniyanto, A., Rokhman, M. R., Fitriyah, N. Q., Jenie, R. I., & Meiyanto, E. 2012. Docking Kurkumin Dan Senyawa Analognya Pada Reseptor Progesteron: Studi Interaksinya Sebagai Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs). *Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada*. Yogyakarta.
- Pinzi, L., & Rastelli, G. 2019. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4331.
- Rachmania, R. A. Validasi Protokol Skrining Virtual dan Analisis Interaksi Inhibitor Antiproliferasi Sel Kanker Berbasis Bahan Alam Terhadap Reseptor Cyclin-Dependent Kinase 4 (CDK 4). *Media Farmasi: Jurnal Ilmu Farmasi*, 16(1), 21-40.
- Schneider, G., & Baringhaus, K. H. 2008. *Molecular Design: Concepts and Applications*. John Wiley & Sons.
- Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. 2009. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II Edisi 5*. Jakarta : Interna Publishing.
- Trott, O. and Olson, A, J. 2009. AutoDock Vina : Improving The Speed and Accuracy of Docking with A New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Computational Chemistry*. 31: 455-461.
- Vyawahare, D., Ghodke, M. and Nikalje, A.P. 2010. Green synthesis and pharmacological screening of novel 1,5-Benzothiazepines as CNS agents. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(2): 27–29.
- Yaeghoobi, M. 2012. Synthesis of Chalcone-Based Six and Seven Membered Heterocyclic Compounds and Their Biological Activities Against H1N1 Virus. *Thesis*. Faculty of Science. University of Malaya. Kuala Lumpur.
- Yaeghoobi, M. 2016. Synthesis of Chalcone-Based Six and Seven Membered Heterocyclic Compounds and Their Biological Activities Against H1N1 Virus. *Thesis*. Faculty of Science. Kuala Lumpur: University of Malaya.