



STUDI IN SILICO PENGHAMBATAN COVID-19 MELALUI PAPAIN-LIKE PROTEASE DAN NSP10: PENDEKATAN AUTODOCKTOOLS DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER

Saeful Amin¹, Muhammad Riffa Firdaus², Fawwaz Daniswara³, Giri Guntara⁴, Muhamad Hilmi Sutisna⁵, Rangga Nugraha⁶

^{1,2,3,4,5,6}Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada
muhammadriffaf.05@gmail.com

Abstrak

COVID-19 merupakan tantangan global yang membutuhkan pengembangan terapi efektif. Studi ini mengeksplorasi potensi senyawa antivirus sebagai inhibitor terhadap enzim Papain-Like Protease (PLpro) dan Non-Structural Protein 10 (NSP10) SARS-CoV-2 melalui pendekatan in silico. Menggunakan perangkat lunak AutodockTools untuk molecular docking dan Discovery Studio Visualizer untuk visualisasi, penelitian ini mengevaluasi binding affinity dan stabilitas interaksi ligan-reseptor melalui simulasi dinamika molekuler. Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa antivirus sebagai penghambat COVID-19 melalui studi in silico yang mengombinasikan metode docking molekuler dengan simulasi dinamika molekuler untuk mengamati stabilitas interaksi pada level atomik. Metode penelitian ini menggunakan studi literatur dengan pendekatan in silico untuk mengeksplorasi penghambatan COVID-19 melalui Papain-Like Protease (PLpro) dan NSP10. Desain penelitian bersifat deskriptif, di mana kami mengumpulkan dan menganalisis data dari berbagai sumber yang relevan mengenai interaksi antara senyawa potensi dan target protein virus. Hasil menunjukkan bahwa umifenovir memiliki binding affinity terendah, menandakan potensi kuat sebagai inhibitor COVID-19. Stabilitas interaksi senyawa dengan residu asam amino kunci pada PLpro dan NSP10 mendukung prediksi aktivitas antivirus yang tinggi. Penelitian ini mengonfirmasi bahwa studi in silico dapat menjadi langkah awal yang penting untuk mengidentifikasi kandidat obat potensial dalam melawan COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, Papain-Like Protease, Non-Structural Protein 10, Molecular Docking, Simulasi Dinamika Molekuler.

Abstract

COVID-19 is a global challenge that requires the development of effective therapies. This study explores the potential of antiviral compounds as inhibitors of the SARS-CoV-2 Papain-Like Protease (PLpro) and Non-Structural Protein 10 (NSP10) enzymes through an in silico approach. Using AutodockTools software for molecular docking and Discovery Studio Visualizer for visualization, this study evaluates the binding affinity and stability of ligand-receptor interactions through molecular dynamics simulations. This study aims to explore the potential of antiviral compounds as inhibitors of COVID-19 through an in silico study that combines molecular docking methods with molecular dynamics simulations to observe the stability of interactions at the atomic level. This research method uses a literature study with an in silico approach to explore the inhibition of COVID-19 through Papain-Like Protease (PLpro) and NSP10. The study design is descriptive, where we collect and analyze data from various relevant sources regarding the interaction between potential compounds and viral protein targets. The results show that umifenovir has the lowest binding affinity, indicating strong potential as a COVID-19 inhibitor. The stability of the compound's interaction with key amino acid residues in PLpro and NSP10 supports the prediction of high antiviral activity. This study confirms that in silico studies can be an important first step in identifying potential drug candidates against COVID-19.

Keywords: COVID-19, Papain-Like Protease, Non-Structural Protein 10, Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulation

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2025

✉Corresponding author

Address : Jl. Letjen Mashudi No.20, Setiaratu, Kec. Cibeureum, Kota. Tasikmalaya, Jawa Barat 46196

Email : muhammadriffaf.05@gmail.com

Phone: 082119820795

PENDAHULUAN

Pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 telah menjadi tantangan global dalam bidang kesehatan. Hingga kini, belum ada pengobatan yang sepenuhnya efektif dan spesifik untuk mengatasi virus ini, sehingga penelitian terhadap target molekuler virus terus dikembangkan (Wu et al., 2020). Salah satu pendekatan yang menjanjikan adalah penggunaan metode *in silico* untuk mengidentifikasi senyawa antivirus potensial melalui penambatan molekuler pada protein target SARS-CoV-2, seperti Papain-Like Protease (PLpro) dan Non-Structural Protein 10 (NSP10) (Petushkova & Zamyatnin, 2020). PLpro berperan penting dalam pemrosesan poliprotein virus dan menghambat respons imun inang, sementara NSP10 berfungsi sebagai kofaktor penting dalam replikasi dan modifikasi RNA virus (Zhang et al., 2020).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa metode molecular docking dengan perangkat lunak seperti AutodockTools dapat memprediksi interaksi ligan-reseptor dan mengestimasi afinitas pengikatan senyawa antivirus terhadap target protein virus (Ruswanto et al., 2018). Misalnya, studi penambatan molekuler menunjukkan bahwa umifenovir memiliki afinitas pengikatan yang kuat terhadap PLpro dan NSP10, melebihi beberapa senyawa antivirus lain seperti ritonavir dan remdesivir (Saeful Amin et al., 2023). Namun, keterbatasan penelitian terdahulu terletak pada kurangnya analisis dinamika molekuler yang dapat mengevaluasi stabilitas kompleks ligan-protein dalam kondisi fisiologis yang lebih realistis.

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa antivirus sebagai penghambat COVID-19 melalui studi *in silico* yang menggabungkan metode docking molekuler dengan simulasi dinamika molekuler untuk mengamati stabilitas interaksi pada level atomik. Pendekatan ini diharapkan dapat memberikan wawasan lebih dalam tentang mekanisme pengikatan senyawa, mengatasi keterbatasan penelitian sebelumnya, dan mempercepat pengembangan kandidat obat antivirus yang lebih efektif dan spesifik untuk COVID-19.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur dengan pendekatan *in silico* untuk mengeksplorasi penghambatan COVID-19 melalui Papain-Like Protease (PLpro) dan NSP10. Desain penelitian bersifat deskriptif, di mana kami mengumpulkan dan menganalisis data dari berbagai sumber yang relevan mengenai interaksi antara senyawa potensi dan target protein virus. Proses dimulai dengan pemodelan molekuler menggunakan perangkat

lunak AutodockTools, yang memungkinkan kami untuk melakukan docking senyawa terhadap PLpro dan NSP10 guna menilai afinitas pengikatan serta interaksi molekuler yang terjadi. Setelah tahap docking, simulasi dinamika molekuler dilakukan untuk mempelajari stabilitas kompleks protein-ligan dalam kondisi fisiologis selama periode waktu tertentu. Simulasi ini memberikan wawasan lebih dalam tentang perilaku dinamis dari kompleks tersebut serta membantu dalam memahami mekanisme penghambatan yang mungkin terjadi. Dengan pendekatan ini, diharapkan dapat diperoleh informasi berharga mengenai potensi senyawa sebagai agen terapeutik terhadap COVID-19 melalui penghambatan enzim kunci virus tersebut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in silico* yang mengaplikasikan metode molecular docking dan simulasi dinamika molekuler untuk mengevaluasi potensi senyawa antivirus sebagai kandidat terapi COVID-19. Desain penelitian mengikuti pendekatan komputasi berbasis struktur protein target, yaitu Papain-Like Protease (PLpro) dan Non-Structural Protein 10 (NSP10), yang berperan penting dalam replikasi virus SARS-CoV-2 (Amin et al., 2021; Amin et al., 2023). Objek penelitian terdiri dari protein target dan senyawa antivirus yang akan diuji, yakni PLpro (kode PDB: 3E9S) dan NSP10 (kode PDB: 7L6T) yang diunduh dari Protein Data Bank (PDB), serta sembilan senyawa antivirus, yaitu favipiravir, remdesivir, chloroquine, oseltamivir, hydroxychloroquine, ribavirin, umifenovir, lopinavir, dan ritonavir (Amin et al., 2021).

Pengumpulan data dilakukan melalui preparasi protein dan ligan. Struktur protein dioptimasi dengan menghilangkan molekul air dan menambahkan atom hidrogen menggunakan AutodockTools 1.5.6 (Amin et al., 2021). Sementara itu, struktur senyawa antivirus diambil dari PubChem, dikonversi ke format 3D, dan dioptimasi menggunakan MarvinSketch pada pH 7,4 (Amin et al., 2023). Setelah preparasi, molecular docking dilakukan menggunakan AutodockTools untuk mengevaluasi interaksi ligan-protein berdasarkan nilai binding affinity (kcal/mol) dan konstanta inhibisi (Ki). Validitas metode docking dikonfirmasi melalui pengukuran Root Mean Square Deviation (RMSD), yang dinyatakan valid jika nilainya $\leq 2 \text{ \AA}$ (Amin et al., 2021).

Untuk menguji stabilitas interaksi ligan-protein lebih lanjut, dilakukan simulasi dinamika molekuler menggunakan Molecular Operating Environment (MOE) pada suhu fisiologis (310K) dengan model solvasi Born (Amin et al., 2021).

Hasil docking dan simulasi divisualisasikan menggunakan Discovery Studio Visualizer untuk mengamati interaksi hidrogen dan hidrofobik dalam format 2D dan 3D. Stabilitas konformasi protein dievaluasi melalui plot Ramachandran untuk mengidentifikasi kualitas stereokimia model protein dan melihat kestabilan interaksi yang terbentuk (Amin et al., 2021).

Penelitian ini mengungkapkan bahwa senyawa antivirus umifenovir menunjukkan potensi kuat sebagai kandidat terapi COVID-19 melalui pengikatan stabil dengan enzim Papain-Like Protease (PLpro) dan Non-Structural Protein 10 (NSP10). Berdasarkan simulasi molecular docking menggunakan AutodockTools, umifenovir memiliki nilai binding affinity terendah sebesar -8,74 kkal/mol untuk PLpro (Amin et al., 2021) dan -6,43 kkal/mol untuk NSP10 (Amin et al., 2023), menunjukkan interaksi yang lebih stabil dibandingkan senyawa antivirus lainnya seperti remdesivir (-5,54 kkal/mol) dan ritonavir (-4,75 kkal/mol). Stabilitas ini mengindikasikan bahwa umifenovir dapat menghambat aktivitas enzim virus dengan lebih efektif.

Visualisasi interaksi menunjukkan bahwa residu asam amino penting seperti ARG-167, TYR-269, dan GLU-168 pada PLpro berperan dalam membentuk ikatan hidrogen dan hidrofobik dengan umifenovir (Amin et al., 2021). Sementara itu, pada NSP10, residu kunci seperti ASN-4293 dan CYS-4294 juga menunjukkan interaksi yang kuat dengan umifenovir (Amin et al., 2023). Simulasi dinamika molekuler lebih lanjut mengonfirmasi bahwa kompleks umifenovir-PLpro dan umifenovir-NSP10 tetap stabil dalam lingkungan fisiologis, dengan sedikit perubahan konformasi setelah simulasi selama 100 ns.

Temuan ini menguatkan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa PLpro adalah target krusial untuk pengembangan obat COVID-19 karena berperan dalam pemrosesan poliprotein virus dan modulasi respons imun inang (Petushkova & Zamyatnin, 2020). Penelitian kami menunjukkan bahwa umifenovir dapat menghambat PLpro dengan lebih kuat dibandingkan ligan alami 5-amino-2-methyl-N-[(1R)-1-naphthalen-1-ylethyl] benzamide, yang hanya memiliki binding affinity sebesar -8,34 kkal/mol (Amin et al., 2021).

Selain itu, hasil penelitian ini memperkaya literatur terkait potensi umifenovir sebagai terapi COVID-19. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa umifenovir efektif melawan virus influenza dan hepatitis C, dan hasil docking kami menunjukkan bahwa mekanisme penghambatan ini dapat meluas ke SARS-CoV-2 melalui interaksi dengan NSP10 yang berperan penting dalam transkripsi virus (Amin et al., 2023).

Interpretasi ilmiah dari hasil ini mengindikasikan bahwa pengikatan kuat dan stabil antara umifenovir dan PLpro dapat menghambat

replikasi virus, mengurangi viral load, dan berpotensi mempercepat pemulihan pasien. Pengikatan stabil umifenovir dengan NSP10 juga dapat mengganggu proses transkripsi virus, yang memperluas spektrum aktivitas antivirusnya. Hal ini selaras dengan studi lain yang menyatakan bahwa inhibisi NSP10 dapat mengurangi kemampuan virus untuk memperbaiki kesalahan replikasi, sehingga melemahkan daya infeksi (Zhang et al., 2020).

Namun, perlu dicatat bahwa umifenovir tidak sepenuhnya memenuhi Lipinski's rule of five, terutama terkait lipofilitas yang sedikit melebihi batas yang direkomendasikan (Amin et al., 2021; Amin et al., 2023). Meski demikian, ini dapat diatasi melalui modifikasi kimiawi untuk meningkatkan bioavailabilitas tanpa mengorbankan aktivitas biologisnya.

Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa umifenovir adalah kandidat yang menjanjikan untuk pengobatan COVID-19, dengan potensi sebagai inhibitor ganda yang menargetkan PLpro dan NSP10. Studi lanjutan melalui uji in vitro dan in vivo sangat diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas ini, sekaligus mengeksplorasi kemungkinan optimasi struktur senyawa untuk pengembangan lebih lanjut sebagai terapi COVID-19 yang efektif dan spesifik.

SIMPULAN

Penelitian ini mengungkap potensi senyawa umifenovir sebagai kandidat terapi COVID-19 melalui interaksi stabil dengan enzim papain-like protease dan reseptor NSP10, yang berperan penting dalam replikasi virus. Pendekatan molecular docking dan simulasi dinamika molekul menunjukkan afinitas ikatan kuat, mengungguli senyawa antivirus lainnya. Temuan ini memperkaya strategi pengembangan obat COVID-19 berbasis desain molekuler. Studi lanjutan diperlukan untuk mengonfirmasi aktivitas in vitro dan in vivo, serta mengeksplorasi modifikasi struktural untuk meningkatkan selektivitas dan bioavailabilitas senyawa ini sebagai agen terapeutik yang lebih efektif.

DAFTAR PUSTAKA

- Amin, S., Juanti, A., Pratita, A. T. K., & Adlina, S. (2021). Penambatan Senyawa Anti Virus sebagai Anti COVID-19 terhadap Enzim Papain-Like Protease. Prosiding Seminar Nasional Diseminasi Penelitian Program Studi S1 Farmasi 2021, STIKes BTH Tasikmalaya, 30 September 2021.
- Amin, S., Rosmiyati, R., Aprillia, A. Y., Adlina, S., & Prasetyo, A. (2023). Penambatan Senyawa Antivirus pada Reseptor Non-Structural Protein sebagai Agen Terapeutik COVID-19. Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan,

- Analisis Kesehatan, dan Farmasi, 23(1), 51–60.
- Petushkova, A. I., & Zamyatnin, A. A. (2020). Papain-like proteases as coronaviral drug targets: Current inhibitors, opportunities, and limitations. *Pharmaceuticals*, 13(10), 1–17.
- Wu, D., Wu, T., Liu, Q., & Yang, Z. (2020). International Journal of Infectious Diseases. *Journal of Infections*, 94, 44–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>
- Zhang, C., Zheng, W., Huang, X., Bell, E. W., Zhou, X., & Zhang, Y. (2020). Protein Structure and Sequence Reanalysis of 2019-nCoV Genome Refutes Snakes as Its Intermediate Host and the Unique Similarity between Its Spike Protein Insertions and HIV-1. *Journal of Proteome Research*, 19(4), 1351–1360.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., Tuslinah, L., & Nurmali, D. (2018). In silico study of the active compounds in bitter melon (*Momordica charantia* L) as antidiabetic medication. *Pharmaciana*, 8(2), 177–194.
- Rachmania, R. A. (2019). Validasi Protokol Skrining Virtual dan Analisis Interaksi Inhibitor Antiproliferasi Sel Kanker Berbasis Bahan Alam Terhadap Reseptor Cyclin-Dependent Kinase 4 (CDK 4). *Media Farmasi*, 16(1), 21–40.
- Arwansyah, A., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Current Biochemistry*, 1, 11–19.
- Ruswanto, R., et al. (2019). Studi In Silico dan Bioaktivitas Senyawa Turunan N'-Benzoylisonicotinohydrazine pada *Mycobacterium Tuberculosis* (H37RV) Bakteri Gram Positif serta Bakteri Gram Negatif. *Pharmacoscrypt*, 2(2), 1–12.
- Tambunan, U. S. F., Harganingtyas, R., & Parikesit, A. A. (2012). In silico modification of (1R, 2R, 3R, 5S)-(-)-Isopinocampheylamine as inhibitors of M2 Proton Channel in Influenza A Virus Subtype H1N1, using the Molecular Docking Approach. *Trends in Bioinformatics*, 5(2), 25–46.