

Uji Aktivitas Antivirus dari Senyawa Turunan Katekin terhadap *M-Protease SARS-COV 2* secara *In Silico*

Anna Yuliana, Winda Trisna Wulandari, Imas Ratnasari*
Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya, Indonesia

*Corresponding author: imasratnasari1617@gmail.com

Abstract

COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-2. Catechins have antiviral activity against M-Protease SARS-CoV-2. However, their stability in molecular dynamics is not yet known. The purpose of this study was to determine the best catechins as anti-COVID-19 and determine their stability. The molecular docking results for catechin gallate and epicatechin gallate had the lowest binding affinity value, namely -12.44 kcal/mol. The results of docking with molecular dynamics showed the similarity of amino acids and hydrogen bonds. It was concluded that gallate catechins and gallic epicatechins had the best activity against target proteins and were stable after molecular dynamics.

Keywords: SARS-CoV-2, Catechin, Antiviral, Molecular Docking, Molecular Dynamic

Abstrak

COVID-19 adalah penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Katekin mempunyai aktivitas antivirus terhadap *M-Protease SARS-CoV-2*. Namun belum diketahui kestabilannya pada *molecular dynamic*. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui senyawa turunan katekin terbaik sebagai anti COVID-19 dan mengetahui kestabilannya. Penelitian ini dilakukan dengan metode *molecular docking* dan *molecular dynamic*. Hasil *molecular docking* katekin galat dan epikatekin galat memiliki nilai *binding affinity* terendah yaitu -12,44 Kkal/mol. Hasil *docking* dengan *molecular dinamyc* terdapat kesamaan *asam amino* dan *ikatan hidrogen*. Sehingga disimpulkan bahwa katekin galat dan epikatekin galat diprediksi mempunyai aktivitas terbaik terhadap protein target dan stabil setelah *molecular dynamic*.

Kata Kunci: SARS-CoV-2, Katekin, Antivirus, Docking Molekular, *Molecular Dynamic*

PENDAHULUAN

Penyakit *coronavirus* 19 (COVID-19) adalah penyakit yang sangat menular disebabkan oleh sindrom pernafasan akut yang parah *coronavirus* 2 (SARS-CoV-2) virus ini muncul di *China* pada bulan Desember 2019 dan menyebar keseluruh dunia (Mouffouk et al., 2021). Munculnya virus ini sangat mempengaruhi kesehatan dan ekonomi global. Penularan dari manusia ke manusia melalui tetesan air liur dan pelepasan mukosa secara substansial berkontribusi pada pandemi global dengan lebih dari 139 juta kasus dan hampir 3 juta kematian dilaporkan pada pertengahan april 2021 (Mhatre et al., 2021). Hingga saat ini vaksin dan obat khusus untuk pengobatan dan pencegahan infeksi virus COVID-19 belum ditemukan (Hasmono et al., 2021). Namun, beberapa vaksin dan obat-obatan sedang menjalani uji klinis.

Penelitian tentang antivirus baru tetap penting dilakukan dikarenakan kebutuhan klinis yang meningkat dan juga kemungkinan mutasi virus yang membuat pengobatan sebelumnya tidak efektif (Du et al., 2021). Penggunaan dari senyawa antimalaria dan antivirus adalah salah satu terapi COVID-19 yang direkomendasikan. Obat tersebut yaitu klorokuin, remdesivir, *hydroxychloroquine*, ritonavir, favipiravir. Namun penggunaan senyawa tersebut sebagai antivirus COVID-19 pada manusia masih kontroversial baik dari segi efektivitas maupun efek sampingnya (Frengki et al., 2020).

Senyawa bahan alam sering menjadi pilihan yang lebih murah dan aman. Dalam dekade terakhir, jumlah obat antivirus baru yang diekstraksi dari sumber daya alam meningkat secara signifikan (Attia et al., 2021). Salah

satu senyawa yang berpotensi sebagai antivirus SARS-CoV-2 adalah katekin (Frengki et al., 2020). Penelitian sebelumnya telah membuktikan bahwa katekin dan turunannya berpotensi sebagai antivirus SARS-CoV-2 yang ditunjukkan dengan skor *docking* lebih kuat dibandingkan kontrol antivirus klorokuin (Frengki et al., 2020). Namun belum diketahui kestabilannya terhadap perubahan termodinamika. Skor *docking* yang diperoleh dari interaksi antara senyawa dengan target protein ini menunjukkan besarnya afinitas ikatan senyawa dengan target protein. Semakin negatif nilai afinitas ikatan maka ikatan akan semakin kuat (Ferreira et al., 2015) Salah satu bahan alam yang memiliki kandungan katekin adalah teh hijau *Camelia sinensis* (L.). Katekin merupakan senyawa bioaktif dan menjadi senyawa yang memberikan rasa pahit khas teh (Fadhilah et al., 2021). Senyawa turunan katekin yang terkandung dalam teh hijau adalah katekin, katekin galat, galokatekin, galokatekin galat, epikatekin, epikatekin galat, epigalokatekin dan epigalokatekin galat (Onishi et al., 2020).

Studi *molecular docking* secara rasional memainkan peran penting dalam desain dan penemuan obat. Prediksi berpotensi atau tidaknya suatu molekul sebagai suatu kandidat obat dilihat dari energi ikatan hasil *docking* untuk kemudian divalidasikan dengan uji *in vitro* dan *in vivo* (Frimayanti et al., 2021). *Molecular dynamic* berfungsi untuk mengevaluasi hasil *molecular docking*. Oleh karena itu, dilakukan penelitian ini untuk mengetahui senyawa katekin terbaik yang terkandung dalam teh hijau sebagai antivirus terhadap *main protease* SARS-CoV-2 dengan metode *molecular docking* dan *molecular dynamic*. Harapannya, akan diperoleh senyawa katekin terbaik yang stabil dan dapat dikembangkan menjadi obat anti SARS-CoV-2 dimasa yang akan datang.

BAHAN DAN METODE

Bahan

Bahan struktur 3 dimensi senyawa turunan katekin yang digunakan diunduh dari website <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Struktur

protein target SARS-COV-2 diunduh dari website PDB (Protein Data Bank) yaitu <https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>.

Alat

Peralatan yang digunakan berupa perangkat lunak dan perangkat keras komputer. Perangkat tersebut berupa *personal computer* HP dengan spesifikasi RAM 4096 MB, 2 CPUs, System Windows 10 *Home Single Language* 64-bit. Perangkat Lunak yang digunakan *free*, berupa MarvinSketch, Paket *Autodock Tools* yang terdiri dari Phyton 2.5.2 dan MGLTools 1.5.6 (*Scripps Research Institute*), *Molegro Molecul Viewers* (MMV), *Biovia Discovery Studio Visualizer* dan *Chemdraw*.

Metode

Preparasi ligan

Ligan digambar dengan menggunakan aplikasi *marvin sketch* 5.2 kemudian dilakukan optimasi geometri dan protonasi pada pH 7,4. Kemudian dilakukan *Conformational search* lalu disimpan dalam format file. Mol2. *Conformational search* di lakukan untuk memperoleh energi yang terendah sehingga didapatkan posisi molekul yang paling stabil untuk berinteraksi dengan sisi aktif reseptor (Ruswanto et al., 2015).

Screening Ligand Based Drug Likeness (Drug Scan)

Analisis pengamatan obat dilakukan dengan dengan mempertimbangkan aturan *Lipinski's rule of five*. Parameter aturan ini dapat ditentukan dengan *software MarvinSketch* (Ruswanto et al., 2015).

Uji ADME dan Toksisitas

Pengujian ADME dilakukan di website <https://preadmet.bmdrc.kr> untuk menganalisa parameter farmakokinetika meliputi absorbs dan distribusi dan uji toksisitas meliputi sifat mutagenic dan karsinogenik (Prasetiawati et al., 2021)

Preparasi Reseptor

Reseptor SARS-CoV-2 diunduh dari *Protein Data Bank* (PDB) dengan kode dan disimpan

dalam format pdb. Kemudian dilakukan preparasi yaitu pemisahan dari ligan alaminya, penghapusan molekul pelarut dan penambahan hidrogen (Ruswanto, Nofianti, et al., 2018).

Validasi Metode Docking

Validasi ini dilakukan dengan cara membandingkan struktur *native ligan* dengan struktur hasil *redocking*. Analisis data perbandingan nilai dinyatakan dengan nilai RMSD (*Rate Mean Square Deviation*). Metode *docking* ini dikatakan baik apabila nilai RMSD nya lebih kecil atau sama dengan 2 Å. Jika nilai RMSDnya lebih besar dari 2 Å maka metode yang digunakan belum dapat dipercaya (Ruswanto, Garna, et al., 2018).

Docking ligan uji terhadap reseptor

Untuk melakukan *docking* dari senyawa katekin digunakan *software* Autodock. Reseptor hasil validasi dimasukkan kedalam *software* tersebut lalu digunakan ligan alami yang digunakan untuk proses validasi, selanjutnya diatur *gridbox* nya.

Analisa Hasil Docking dan Visualisasi

Hasil *docking* reseptor dengan ligan kemudian diubah dalam bentuk kompleks.pdb lalu divisualisasi menggunakan *Biovia discovery studi visualizer* dalam bentuk 2 dimensi dan *Molegro Molecular Viewer (MMV)* dalam bentuk 3 dimensi dan dianalisis interaksinya.

Molecular dynamic

Proses simulasi dinamika molekul dilakukan terhadap ligan uji terbaik hasil *docking* menggunakan *software* MOE pada sistem simulasi ditambahkan pengaruh temperature. Temperatur simulasi dilakukan pada temperature 310°K (kondisi temperatur tubuh normal pada manusia).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Preparasi Ligan

Preparasi ligan dilakukan dengan cara membuat struktur ligan dalam bentuk 2 dimensi menggunakan *software Marvin Sketch 5.2*. Pertama, ligan diprotonasi pada pH 7,4 yang bertujuan menyesuaikan kondisi pH darah dalam tubuh manusia dikarenakan proses *docking* itu mirip dengan reaksi yang terjadi dalam tubuh manusia sehingga didapat hasil yang optimum. Setelah itu dilakukan *conformation* terhadap senyawa yang telah di protonasi yang bertujuan untuk memperoleh posisi molekul paling stabil untuk berinteraksi dengan sisi aktif reseptor dan memiliki energi potensial rendah yang disesuaikan dengan kondisi tubuh untuk selanjutnya dilakukan proses *docking* (Ruswanto, Nofianti, et al., 2018).

Screening Ligand Based Drug Likeness (Drugs scan)

Skrining kriteria lipinski dilakukan untuk pemilihan ligan terbaik dalam menghambat protein SARS-CoV-2 (Pratama, 2020). Dalam mempertimbangkan pengembangan suatu obat baru permeabilitas dan kelarutan dari suatu senyawa sangat berperan penting karena rendahnya permeabilitas atau absorpsi dapat menyebabkan kegagalan dari suatu obat. Maka untuk mencegahnya, menurut kaidah *lipinski* dalam penemuan dan pengembangan suatu obat baru yang digunakan secara oral harus memenuhi lima syarat "*Rule of Five*" meliputi berat molekul tidak lebih dari 500 gram/mol, donor ikatan hidrogen tidak lebih dari 5, akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10, log P tidak lebih dari 5 serta refraktivitas molar diantara 40-130 (Kelutur et al., 2020).

Tabel 1. Hasil Pengujian *Drug Scan* Menurut *Aturan Lipinski's Rule of five*

No	Senyawa	Parameter				
		Berat Molekul : (≤500 g/mol)	Donor Ikatan Hidrogen: (≤5)	Akseptor Ikatan Hidrogen: (≤10)	Log P : (<5)	Refractory Molar : (40-130)
1	Katekin	290,27	5	6	1,80	74,00
2	Katekin galat	442,37	7*	9	3,38	109,76
3	Galokatekin	306,27	6*	7	1,49	75,98
4	Galokatekin galat	458,37	8*	10	3,08	111,75
5	Epikatekin	290,27	5	6	1,80	74
6	Epikatekin galat	442,37	7*	9	3,38	109,76
7	Epigalokatekin	306,27	6*	7	1,49	75,98
8	Epigalokatekin galat	458,37	8*	10	3,08	111,75

Keterangan : *Tidak memenuhi syarat *Lipinski Rule's of Five*

Kriteria lipinski yang pertama yaitu berat molekul, berdasarkan **Tabel 1.** dapat dilihat bahwa semua ligan uji memenuhi syarat batas berat molekul karena semua ligan memiliki berat molekul tidak lebih dari 500 g/mol. Artinya, semua ligan uji memiliki proses distribusi yang baik. Nilai berat molekul berkaitan dengan proses distribusi suatu obat yaitu dengan cara menembus membran biologis melalui proses difusi. Obat dengan berat molekul kecil akan mudah menembus membran biologis sedangkan obat dengan berat molekul yang melebihi 500 g/mol nantinya akan sulit melewati membran baik pada kulit maupun pada pencernaan sehingga tubuh sulit menyerapnya dengan sempurna, sehingga waktu absorpsi obat akan membutuhkan waktu yang lama (Narko et al., 2017). Berdasarkan parameter berat molekul ini senyawa katekin dan epikatekin memiliki berat molekul paling kecil yaitu 290,27 g/mol dan senyawa galokatekin galat dan epigalokatekin galat dengan berat molekul paling besar yaitu 458,37 g/mol.

Kriteria selanjutnya yaitu jumlah donor ikatan hidrogen tidak lebih dari lima, berdasarkan hasil penelitian yang memenuhi syarat hanya senyawa katekin dan epikatekin dengan jumlah donor ikatan hidrogen 5. Kemudian akseptor ikatan hidrogen tidak lebih dari 10. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semua ligan uji memenuhi syarat. Jumlah ikatan hidrogen baik pada donor maupun akseptor

berhubungan dengan aktivitas biologis obat. Semakin banyak jumlah ikatan hidrogen pada donor dan akseptor maka semakin besar energi yang dibutuhkan untuk proses absorpsi (Bachtiar et al., 2021). Kriteria yang keempat adalah logP (lipofilitas). Nilai log P berkorelasi dengan lipofilitas atau hidrofobitas. Dalam penelitian ini semua senyawa memenuhi persyaratan, karena nilai logP semua senyawa <5. Jika >5 menyebabkan obat terdistribusi lebih luas dalam tubuh dan lebih lama tinggal di *lipid bilayer* sehingga menimbulkan toksik. Namun, nilai log P yang terlalu negatif juga tidak baik, karena akan sulit melewati membran *lipid bilayer* dan memungkinkan berinteraksi dengan pelarut air (Bachtiar et al., 2021).

Kriteria yang terakhir yaitu *refractory molar*. Nilai *refractory molar* merupakan suatu nilai total polarisabilitas suatu senyawa (Ruswanto et al., 2015). Sifat polar berfungsi agar sisa dari metabolisme senyawa dapat diekskresikan dari tubuh. Berdasarkan hasil penelitian, semua ligan uji memenuhi syarat karena nilai *refractory molar* semua berada dalam rentang 40-130. Semakin kecil nilai *refractory molar* maka suatu senyawa akan semakin toksik karena semakin berkurangnya halangan sterik sehingga memudahkan suatu senyawa masuk ke dalam sel dan menyerang basa DNA (Amin, 2015).

Tabel 2. Hasil Pengujian ADME dan Toksisitas

No	Nama Senyawa	Parameter			
		CaCo2 (nm/sec)	HIA (%)	Plasma Protein Binding (%)	Ames Test
1	Katekin	0,656962 (rendah)	66,707957 (sedang)	100 (terikat kuat)	Mutagen
2	Katekin galat	13,2124 (sedang)	40,581815 (sedang)	100 (terikat kuat)	Non-mutagen
3	Galokatekin	0,377857 (rendah)	45,952739 (sedang)	100 (terikat kuat)	Mutagen
4	Galokatekin galat	12,0421 (sedang)	20,71249 (sedang)	100 (terikat kuat)	Non-mutagen
5	Epikatekin	0,656962 (rendah)	66,707957 (sedang)	100 (terikat kuat)	Mutagen
6	Epikatekin galat	13,2124 (sedang)	40,581815 (sedang)	100 (terikat kuat)	Non-mutagen
7	Epigalokatekin	0,377857 (rendah)	45,952739 (sedang)	100 (terikat kuat)	Mutagen
8	Epigalokatekin galat	12,0421 (sedang)	20,71249 (sedang)	100 (terikat kuat)	Non-mutagen

Klasifikasi : HIA (%) 0-20 =tidak diabsorpsi dengan baik, 20-70= cukup terabsorpsi, 70-100=terabsorpsi dengan baik;Caco2 <4= permeabilitas rendah, 4-70 =permeabilitas sedang, >70=permeabilitas tinggi; PPB (%) >90=terikat kuat, <90= terikat lemah (Nursamsiar et al., 2016).

ADME dan Toksisitas

Prediksi ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) dan Toksisitas. Pada penelitian ini dilakukan prediksi ADME pada senyawa katekin. Struktur senyawa ini dikonversi menjadi mol file (*.mol) lalu dimasukkan pada program PreADMET, yang secara otomatis menghitung penyerapan prediksi untuk sel Caco-2, HIA (Human Intestinal Absorption), dan protein plasma yang terikat. Kemudian dilakukan uji toksisitas terhadap senyawa katekin dengan PKCSM.

Parameter yang digunakan diantaranya Caco-2 digunakan untuk menentukan nilai permeabilitas senyawa, parameter HIA (*Human intestinal Absorption*) digunakan untuk mengetahui jumlah bioavailabilitas dan absorbs yang ditunjukkan oleh perbandingan nilai ekskresi urin, empedu dan feses. Persentase ikatan protein plasma berpengaruh pada efikasi, disposisi, dan aksi obat (Widiyana, 2021). **Tabel 2.** Menunjukkan bahwa pada parameter Caco-2 nilai tertinggi adalah senyawa katekin galat dan epikatekin galat dengan nilai sama yaitu 13,2124 berada pada rentang 4-70 permeabilitas sedang. Sedangkan nilai Caco2 terendah adalah galokatekin dan epigalokatekin yaitu 0,377857

<4 artinya permeabilitas rendah. Sel Caco-2 ini adalah model *in vitro* untuk mengetahui transport obat melalui epitel intestinal yang berasal dari adenokarsinoma kolon manusia. Pada senyawa galokatekin dan epigalokatekin, diperlukan modifikasi baik secara farmasetik maupun modifikasi struktur untuk meningkatkan sifat permeabilitasnya karena memiliki permeabilitas rendah yang akan mempengaruhi bioavailabilitas nya.

Parameter kedua yaitu (*Human intestinal Absorption*) yang merupakan kemampuan obat terabsorpsi pada usus untuk memprediksi absorpsi suatu obat. Berdasarkan hasil penelitian semua senyawa uji memenuhi syarat karena nilai HIA ada pada rentang 20-70 artinya cukup terabsorpsi (Widiyana, 2021). Parameter ketiga yaitu plasma protein binding (PPB) merupakan parameter distribusi yang diprediksi berdasarkan keterikatan pada protein plasma. Ikatan terhadap protein plasma digambarkan melalui persentasi pada rentang 0-100% yang menunjukkan kekuatan ikatan. Semua senyawa uji memiliki nilai PBB >90% artinya terikat kuat sehingga dapat diprediksi bahwa semua senyawa uji memiliki kemampuan terdistribusi yang kurang dalam tubuh (Prasetiawati et al., 2021). Parameter

terakhir yaitu amest test, amest test merupakan metode yang digunakan secara luas untuk menilai potensi mutagenik senyawa menggunakan mikroba *Salmonella typhimurium* (Tanti et al., 2015). Berdasarkan hasil penelitian senyawa yang bersifat mutagen adalah katekin, galokatekin, epikatekin, dan epigalokatekin dan senyawa yang bersifat non-mutagen adalah katekin galat, galokatekin galat, epikatekin galat, dan epigalokatekin galat.

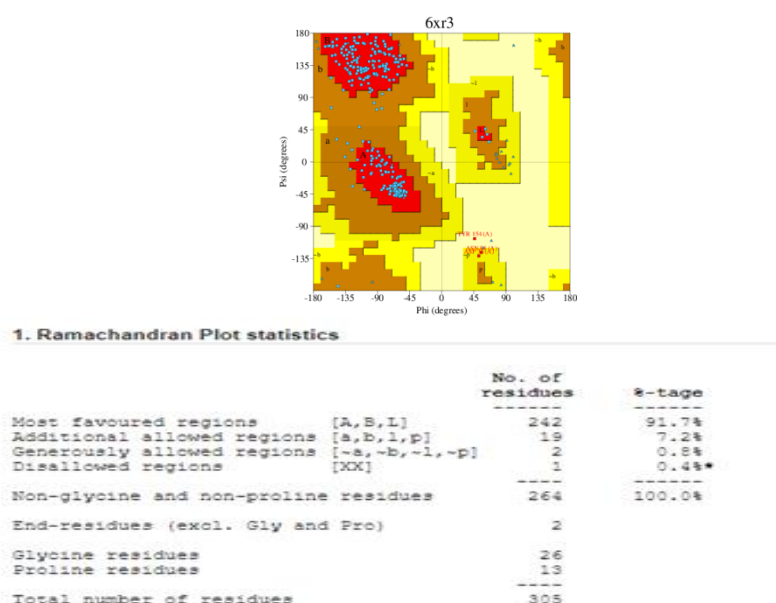
Analisis Reseptor Anti SARS-CoV-2

Struktur protein dinyatakan baik jika jumlah plot residu pada *most favoured regions* >50% dan pada *dissalowed regions* <15%. Semakin besar residu asam amino yang berada pada *most favored region* dan semakin rendah persentase residu pada *dissalowed region* maka kualitas struktur semakin baik dan stabil (Vinsentricia et al., 2015).

Berdasarkan hasil yang diperoleh pada **Gambar 1**, nilai plot residu pada *most Favoured regions* yaitu 91,7% dan pada *disallowed regions* yaitu 0,4%, sehingga dapat dinyatakan bahwa reseptor atau protein target PDB kode 6XR3 memiliki struktur protein yang baik karena plot residu pada *most favoured regions* lebih dari 50% dan pada *dissalowed regions* kurang dari 15%.

Validasi Metode Docking

Validasi metode *docking* dilakukan dengan cara *re-docking* ligan asli dari protein yang telah diunduh dari PDB (*Protein Data Bank*). Struktur protein dengan kode PDB 7D1M (Ghosh et al., 2020), 7AQE (Wan et al., 2022), 6LZE (Bepari & Reza, 2021), dan 6XR3 (Jaskolski et al., 2021), dipilih karena memiliki nilai resolusi yang rendah yaitu 1,35 Å (7D1M), 1,39 Å (7AQE), 1,50 Å (6LZE), dan 1,45 Å (6XR3). Nilai resolusi rendah tersebut menunjukkan protein reseptor memiliki kualitas yang baik.



Gambar 1. Plot Ramachandran 6XR3 (PDBSum)

Tabel 3. Hasil Validasi Metode *docking*

No	Kode PDB	RMSD (Å)	Run	Gridbox		
				X	Y	Z
1	7D1M	2,05	3	11,659	34,358	24,036
2	7AQE	5,71	13	8,439	0,710	24,340
3	6LZE	2,07	57	-11,021	11,928	68,516
4	6XR3*	0,91	62	7,730	26,340	22,823

Keterangan:*Memenuhi syarat RMSD

Untuk evaluasi validasi, parameter yang dilihat adalah RMSD (*Root Mean Square Deviation*). RMSD merupakan pengukuran dua pose dengan membandingkan posisi atom antara struktur *experimental* dengan struktur yang diprediksi. Metode *docking* dikatakan baik apabila nilai RMSD ≤ 2 Å. Jika nilai validasi *docking* >2 Å maka metode *docking* tidak dapat dipercaya (Ruswanto et al., 2015).

Berdasarkan **Tabel 3.** dapat dilihat bahwa dari 4 reseptor yang diunduh dari PDB hanya reseptor 6XR3 yang dapat memenuhi kriteria validasi *docking* karena nilai RMSD yang didapat <2 Å yaitu 0,91 Å. Hal ini menunjukkan bahwa Autodock Tools menempatkan kembali ligan pada posisi semula dengan pergeseran 0,91 Å (Singgih et al., 2019). Semakin nilai RMSD mendekati nol maka pose salinan ligan asli dengan ligan *copy* semakin mirip. Sedangkan reseptor 7D1M, 7AQE, dan 6LZE tidak memenuhi syarat karena nilai RMSD nya >2 Å. Oleh karena itu dipilih reseptor 6XR3 untuk penelitian lebih lanjut.



Gambar 2. Ligan alami sebelum *redocking* (merah) setelah *redocking* (kuning)

Visualisasi *pose validasi* ligan asli menunjukkan bahwa struktur 2 model pada **Gambar 2.** memiliki kemiripan posisi dan sudut dari setiap atomnya. Hal ini menunjukkan

bahwa konformasi struktur ligan asli dari PDB dengan ligan *copy* hasil *docking* mirip dan terpilih dengan baik. Pada RMSD >2 Å akan terlihat dua molekul yang berbeda secara signifikan jika dilihat dari sudut dan posisinya, meskipun memiliki jumlah atom yang sama (Rachmania et al., 2018). Struktur protein yang diunduh dari PDB masih memiliki ligan dan air. Ligan dan molekul air ini dihilangkan menggunakan *software autodock tools*. Hal tersebut bertujuan agar molekul air tidak mengganggu dan memperpanjang proses *docking*, sehingga yang berinteraksi hanya ligan dan protein (Tjahjono & Hamzah, 2013). Selain itu, dilakukan penambahan atom hidrogen yaitu menampilkan atom hidrogen yang ada pada struktur sehingga terlihat secara tiga dimensi yang berperan dalam interaksi dengan ligan. Sehingga struktur protein yang diperoleh adalah protein yang telah kehilangan ligan asli karena telah dipisahkan dengan *molegro molecule viewers* (MMV), molekul lain seperti air serta atom-atom tunggal lainnya, sehingga pada proses *docking* yang berinteraksi hanya senyawa uji dengan reseptor.

Analisis Hasil *Docking* Dan Visualisasi

Proses *docking* menghasilkan energi ikatan (ΔG) yang merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor. Ligan dengan reseptor yang saling berinteraksi akan cenderung berada pada kondisi energi yang paling rendah, kondisi tersebut menyebabkan molekul akan berada pada keadaan yang stabil sehingga semakin kecil nilai ΔG , maka interaksi ligan dengan reseptor akan semakin stabil (Febriantara et al., 2014).

Berdasarkan hasil penelitian pada **Tabel 4.** menunjukkan bahwa semua ligan uji memiliki nilai *binding affinity* lebih besar dari *native ligand*. Artinya, semua ligan uji memiliki nilai *binding affinity* lebih buruk dari *native ligand*. Namun, diantara semua ligan uji, ligan yang

memiliki *binding affinity* paling baik adalah katekin galat dan epikatekin galat dengan nilai -12,44 Kkal/mol yang menandakan kedua senyawa tersebut diprediksi paling stabil meskipun lebih buruk dari *native ligan*.

Tabel 4. Hasil *Docking* Ligan dengan Protein Target yang diuji

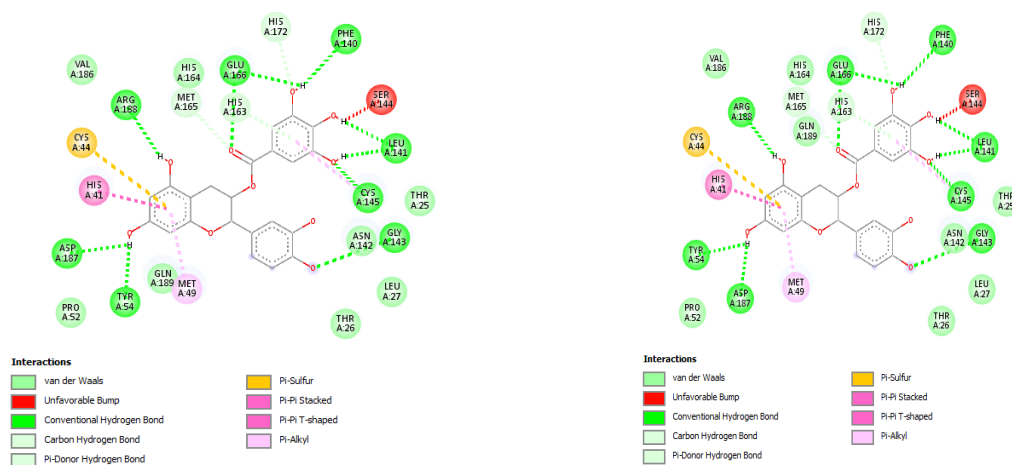
No	Nama senyawa	Nilai <i>Binding Affinity</i> (Kkal/mol)
1	<i>Native ligan</i>	-16,91
2	Katekin	-10,37
3	Katekin galat*	-12,44*
4	Galokatekin	-10,10
5	Galokatekin galat	-12,28
6	Epikatekin	-10,74
7	Epikatekin galat*	-12,44*
8	Epigalokatekin	-10,11
9	Epigalokatekin galat	-12,28

Keterangan: *Senyawa uji dengan nilai *binding affinity* terbesar

Tabel 5. *Binding Affinity*, Ikatan Hidrogen dan Asam Amino Senyawa Uji Terbaik

No	Nama Senyawa	<i>Binding Affinity</i>	Ikatan Hidrogen	Asam amino
1	Native ligan	-16,91	Ser144, His163, Cys145, His164, Gln189, Glu166	Thr25, Cys44, Val42, Leu27, Leu141, Asn142, Phe140, His172, His41, Arg188, Asp187, Gly143, Leu167, Met165, Met49, Thr190, Ala191, Pro168.
2	Katekin galat	-12,44	Tyr54, Asp187, Arg188, Glu166, Phe140, Leu141, Cys145, Gly143	Met49, Gln189, Pro52, His41, Cys44, Val186, His164, Met165, His163, His172, Ser144, Thr25, Asn142, Leu27, Thr26
3	Epikatekin galat	-12,44	Asp187, Tyr54, Arg 188, Glu166, Phe140, Leu14, Cys145, Gly143	Met49, Pro52, His41 Cys44, His164, Met165, Gln189, His163, His172, Ser144, Thr25, Asn142, Leu23, Thr26

Keterangan: Residu asam amino yang sama antara native ligand dengan senyawa uji ditunjukkan dengan tanda cetak tebal



Gambar 3. Visualisasi 2D senyawa katekin galat (a) dan epikatekin galat (b)

Senyawa katekin galat dengan reseptor 6XR3 terjadi interaksi ikatan hidrogen dengan residu Tyr54, Asp187, Arg188, Glu166, Phe140, Leu141, Cys145, Gly143 dan terjadi ikatan hidrofobik dengan residu Met49, Gln189, Pro52, His41, Cys44, Val186, His164, Met165, His163, His172. Ser144, Thr25, Asn142, Leu27, Thr26. Senyawa katekin galat memiliki residu asam amino yang sama dengan native ligan sebanyak 2 residu asam amino pada ikatan hidrogen dan 3 residu asam amino pada ikatan hidrofobik.

Senyawa epikatekin galat dengan reseptor 6XR3 terjadi interaksi hidrogen dengan residu Asp187, Tyr54, Arg 188, Glu166, Phe140, Leu14, Cys145, Gly143 dan ikatan hidrofobik dengan residu Met49, Pro52, His41 Cys44, His164, Met165, Gln189, His163, His172, Ser144, Thr25, Asn142, Leu23, Thr26. Senyawa epikatekin galat memiliki residu asam amino yang sama dengan native ligan sebanyak 2 pada ikatan hidrogen dan 7 pada ikatan hidrofobik.

Molecular Dynamic Senyawa Terbaik Hasil Docking

Setelah dilakukan *molecular docking* selanjutnya dilakukan *molecular dynamic* untuk mengevaluasi hasil *molecular docking* dan mengetahui kestabilan suatu senyawa uji. Melalui dilakukannya *molecular dynamic* ini

diharapkan dapat menemukan senyawa yang stabil terhadap perubahan termodinamika yang diamati dari ikatan hidrogen yang terbentuk, energi konformasi dan dengan membandingkan residu asam amino hasil *docking* dengan residu asam amino hasil *molecular dynamic*.

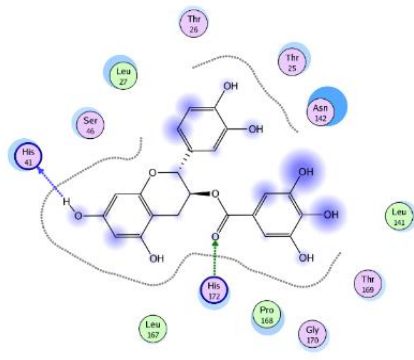
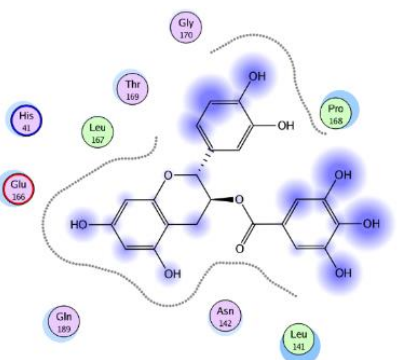
Berdasarkan **Tabel 6.** hasil *molecular dynamic* terdapat kecocokan asam amino senyawa hasil *molecular docking* dengan *molecular dynamic*. Senyawa katekin galat jumlah kecocokan asam amino sebanyak 7 yaitu His172, Leu141, Asn142, Thr25, Thr26, Leu27 dan His41 dan epikatekin galat sebanyak 5 yaitu Gln189, Asn142, Leu141, His41, dan Glu166. Kecocokan asam amino ini merupakan salah satu parameter dalam studi *molecular dynamic* ini. Semakin banyak jumlah asam amino yang sama maka senyawa tersebut dapat diprediksi memiliki kemampuan inhibisi yang hampir sama bahkan lebih baik dengan *control* positif. Semakin banyak jumlah asam amino yang sama menandakan senyawa tersebut tahan dan stabil terhadap perubahan termodinamika (Frimayanti, 2021). Namun, residu asam amino yang dihasilkan dari *molecular docking* dengan *molecular dynamic* ada yang berbeda, hal ini disebabkan karena terjadi perubahan interaksi antara ligan dan reseptor selama simulasi berlangsung.

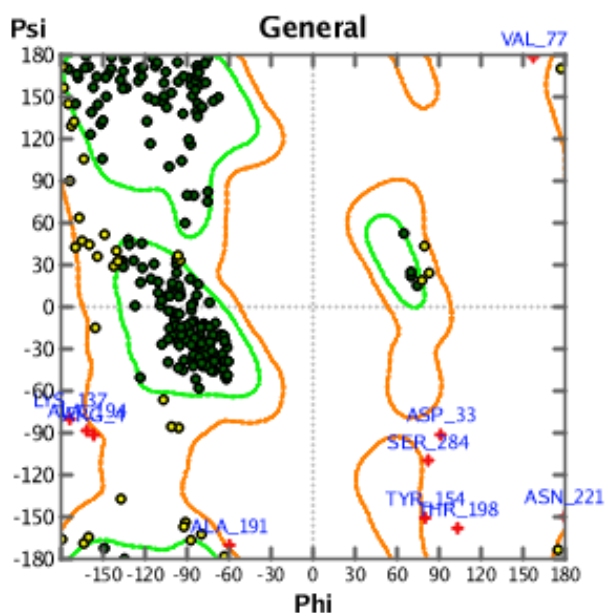
Tabel 6. Perbedaan Residu Asam amino Hasil *Docking* dan Simulasi MD

No.	Senyawa	Docking	MD	Jumlah kecocokanm asam amino
1	Katekin galat	Tyr54, Asp187, Arg188, Glu166, Phe140, Leu141 , Cys145, Gly14, Met49, Gln189, Pro52, His41 , Cys44, Val186, His164, Met165, His163, His172 , Ser144, Thr25, Asn142, Leu27, Thr26	Leu167, His172 , Pro168, Gly170, Thr169, Leu141, Asn142, Thr25, Thr26, Leu27 , Ser46, His41 .	7
	Epikatekin galat	Asp187, Tyr54, Arg 188, Glu166 , Phe140, Leu141 , Cys145, Gly143, Met49, Pro52, His41 Cys44, His164, Met165, Gln189 , His163, His172, Ser144, Thr25, Asn142 , Leu23, Thr26	Gln189, Asn142, Leu141 , Pro168, Gly170, Thr169, Leu167, His41, Glu166 .	5

Keterangan: Asam amino yang sama di cetak tebal

Tabel 7. Hasil *Molecular Dynamic*

No	Senyawa	Hasil <i>Molekular dynamic</i>
1	Katekin galat	
2	Epikatekin galat	



Gambar 4. Plot Ramachandran setelah MD

Pada plot tersebut tergambar posisi residu-residu asam amino pada daerah sudut jumlah residu-residu pada daerah tersebut secara keseluruhan ditampilkan pada tabel 8 berikut

Tabel 8. Ramachandran Plot setelah MD

Category	No.of residue	%tage
Most favoured regions	[A,B,L]	262
Generously allowed regions	[-a,~b,~l,~p]	2
Disallowed regions	[XX]	0

Pada **Tabel 8.** dapat dilihat bahwa jumlah residu pada daerah *disallowed regions* adalah 0,000%. Suatu protein dikatakan memiliki kestabilan yang baik jika jumlah residu pada daerah *disallowed regions* tidak lebih dari 15%. Maka berdasarkan data tersebut setelah simulasi *molecular dynamic* ini dinyatakan masih memiliki kestabilan yang baik.

KESIMPULAN

Berdasarkan data hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa dari hasil *docking*, semua ligan uji diprediksi berpotensi sebagai anti SARS-CoV-2 dan berdasarkan studi ADMET, *drugs scan* dan nilai *binding affinity* terdapat dua ligan uji terbaik dengan nilai *binding affinity* terbesar yaitu katekin galat dan epikatekin galat dengan nilai *binding affinity* keduanya yaitu -12,44 (Kkal/mol) dengan begitu senyawa katekin galat dan epikatekin galat diprediksi memiliki interaksi yang lebih baik dibandingkan ligan uji yang lain dan dapat digunakan sebagai kandidat obat anti SARS-CoV-2. Hasil *molecular dynamic* pun menunjukkan senyawa katekin galat dan epikatekin galat diprediksi stabil terhadap perubahan termodinamika.

DAFTAR PUSTAKA

Amin, S. (2015). Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Antibakteri Turunan Benzimidazol Menggunakan Metode Pm3. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi*, 12(1), 254.
<https://doi.org/10.36465/jkbth.v12i1.86>

Attia, G. H., Moemen, Y. S., Youns, M., Ibrahim, A. M., Abdou, R., & El Raey, M. A. (2021). Antiviral zinc oxide nanoparticles mediated by hesperidin and in silico comparison study between antiviral phenolics as anti-SARS-CoV-2. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*,

203(March), 111724.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111724>

Bachtiar, K. R., Susanti, S., Mardianingrum, R., & Tasikmalaya, U. P. (2021). *Uji aktivitas antiinflamasi senyawa dalam minyak atsiri rimpang bangle* (. 4(1), 36–43.

Bepari, A. K., & Reza, H. M. (2021). Identification of a novel inhibitor of SARS-CoV-2 3CL-PRO through virtual screening and molecular dynamics simulation. *PeerJ*, 9.
<https://doi.org/10.7717/peerj.11261>

Du, A., Zheng, R., Disoma, C., Li, S., Chen, Z., Li, S., Liu, P., Zhou, Y., Shen, Y., Liu, S., Zhang, Y., Dong, Z., Yang, Q., Alsaadawe, M., Mo, L., Li, S., & Xia, Z. (2021). International Journal of Biological Macromolecules Epigallocatechin-3-gallate , an active ingredient of Traditional Chinese Medicines , inhibits the 3CLpro activity of SARS-CoV- 2. *International Journal of Biological Macromolecules*, 176, 1–12.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.02.012>

Fadhilah, Z. H., Perdana, F., & Syamsudin, R. A. M. R. (2021). Review: Telaah Kandungan Senyawa Katekin dan Epigalokatekin Galat (EGCG) sebagai Antioksidan pada Berbagai Jenis Teh. *Jurnal Pharmascience*, 8(1), 31.
<https://doi.org/10.20527/jps.v8i1.9122>

Febriantara, S., Ruslin, & Yamin. (2014). Studi In Silico Senyawa 2-amino-5-(3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoyl)guanidino)pentanoic acid dan Turunannya sebagai Inhibitor Phospodiesterase-5. *Majalah Farmasi, Sains, Dan Kesehatan*, 2(1), 22–26.

Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design

- strategies. In *Molecules* (Vol. 20, Issue 7).
<https://doi.org/10.3390/molecules200713384>
- Frengki, F., Putra, D. P., Wahyuni, F. S., Khambri, D., Vanda, H., & Sofia, V. (2020). POTENTIAL ANTIVIRAL OF CATECHINS AND THEIR DERIVATIVES TO INHIBIT SARS-COV-2 RECEPTORS OF M pro PROTEIN AND SPIKE GLYCOPROTEIN IN COVID-19 THROUGH THE IN SILICO APPROACH. *Jurnal Kedokteran Hewan - Indonesian Journal of Veterinary Sciences*, 14(3), 59–65.
<https://doi.org/10.21157/j.ked.hewan.v14i3.16652>
- Frimayanti, N. (2021). Simulasi Molecular Dynamic (MD) Senyawa Analog Kalkon Sebagai Inhibitor Untuk Sel Kanker Paru A549. *Jurnal Penelitian Farmasi Indonesia*, 9(2), 56–60.
<https://doi.org/10.51887/jpfi.v9i2.852>
- Frimayanti, N., Djohari, M., & Khusnah, A. N. (2021). Molekular Docking Senyawa Analog Kalkon sebagai Inhibitor untuk Sel Kanker Paru-Paru A549 (*Molecular Docking for Chalcone Analogue Compounds as Inhibitor for Lung Cancer A549*). 19(1), 87–95.
- Ghosh, S., Das, S., Ahmad, I., & Patel, H. (2020). Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information website . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories , such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source . These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active . *Journal of the Indian Chemical Society In silico validation of anti-viral drugs obtained from marine sources as a potential target against SARS-CoV-2 M pro*. January.
- Hasmono, D., Klinik, M. F., Farmasi, F., Surabaya, U. A., Klinik, D. F., Farmasi, F., & Surabaya, U. A. (2021). *SCIENTIA Jurnal Farmasi dan Kesehatan*. 11(1), 62–70.
- Jaskolski, M., Dauter, Z., Shabalin, I. G., Gilski, M., Brzezinski, D., Kowiel, M., Rupp, B., & Wlodawer, A. (2021). Crystallographic models of SARS-CoV-2 3CLpro: In-depth assessment of structure quality and validation. *IUCrJ*, 8(October 2020), 238–256.
<https://doi.org/10.1107/S2052252521001159>
- Kelutur, F. J., Mustarichie, R., & Umar, A. K. (2020). Virtual Screening Kandungan Senyawa Kipas Laut (*Gorgonia mariae*) sebagai Anti-Asma. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 16(2), 48.
<https://doi.org/10.20961/alchemy.16.2.39965.48-59>
- Mhatre, S., Gurav, N., Shah, M., & Patravale, V. (2021). Entry-inhibitory role of catechins against SARS-CoV-2 and its UK variant. *Computers in Biology and Medicine*, 135(June), 104560.
<https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2021.104560>
- Mouffouk, C., Mouffouk, S., Mouffouk, S., Hambaba, L., & Haba, H. (2021). Flavonols as potential antiviral drugs targeting SARS-CoV-2 proteases (3CLpro and PLpro), spike protein, RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) and angiotensin-converting enzyme II receptor (ACE2). *European Journal of Pharmacology*, 891(November 2020), 1–11.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173759>
- Narko, T., Permana, B., Prasetiawati, R., Soni, D., & Khairiyah, F. (2017). Studi Penambatan Molekulsenyawa Dari Umbi

- Bawang Dayak (*Eleutherine Palmifolia* (L) Merr.) Sebagai Obat Antikanker Serviks. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 8(2), 1–14. <https://journal.uniga.ac.id/index.php/JFB/article/view/643>
- Nursamsiar, Toding, A. T., & Awaluddin, A. (2016). Studi In Silico Senyawa Turunan Analog Kalkon dan Pirimidin sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas. *Pharmacy*, 13(01), 92–100.
- Onishi, S., Mori, T., Kanbara, H., Habe, T., & Ota, N. (2020). Green tea catechins adsorbed on the murine pharyngeal mucosa reduce in influenza A virus infection. *Journal of Functional Foods*, 68(February), 103894. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.103894>
- Prasetiawati, R., Suherman, M., Permana, B., & Rahmawati, R. (2021). Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), 8. <https://doi.org/10.24198/ijpst.v8i1.29872>
- Pratama, R. (2020). Studi in Silico Potensi Senyawa Turunan Kortikosteroid Sebagai Obat Covid-19. *Jurnal Veteriner Nusantara*, 3(2), 176–185. <http://ejournal.undana.ac.id/jvn/article/view/3429>
- Rachmania, R. A., Zikriah, R., & Sultana, A. (2018). Studi In Silico Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum* L.) pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase (COX) In Silico Study of Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum Asiaticum* L.) on Inhibition of Cyclooxygenase Enzyme (COX). *Jurnal Kimia Valensi*, 4(2), 124–136.
- Ruswanto, R., Garna, I. M., Tuslinah, L., Mardianingrum, R., Lestari, T., & Nofianti, T. (2018). Kuersetin, Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase Sebagai Kandidat Anti-kanker. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 14(2), 236. <https://doi.org/10.20961/alchemy.14.2.14396.236-254>
- Ruswanto, R., Mardhiah, M., Mardianingrum, R., & Novitriani, K. (2015). Sintesis Dan Studi in Silico Senyawa 3-Nitro-N'-[(Pyridin-4-Yl) Carbonyl]Benzohidrazide Sebagai Kandidat Antituberkulosis. *Chimica et Natura Acta*, 3(2). <https://doi.org/10.24198/cna.v3.n2.9183>
- Ruswanto, R., Nofianti, T., Mardianingrum, R., & Lestari, T. (2018). Desain dan Studi In Silico Senyawa Turunan Kuwanon-H sebagai Kandidat Obat Anti-HIV. *Jurnal Kimia VALENSI*, 4(1), 57–66. <https://doi.org/10.15408/jkv.v4i1.6867>
- Singgih, M., Permana, B., Anandia, S., Maulidya, I., & Yuliana, A. (2019). Studi In Silico Metabolit Sekunder Kapang *Monascus sp.* Sebagai Kandidat Obat Antikolesterol dan Antikanker al., 2017). Monakolin merupakan senyawa turunan poliketida yang memiliki kemampuan seperti senyawa monakolin K. monaskorubrin) dan merah biolog. 15(1), 104–123. <https://doi.org/10.20961/alchemy.15.1.25294.104-123>
- Tanti, P., Tjahjadi, P., & Artini, P. (2015). Uji Mutagenisitas Fraksi Ekstrak Kloroform Daun Ambre (*Geranium radula*) terhadap Bakteri *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, dan TA1535 Serta Profil Kandungan Kimia Fraksi Teraktif. *Biofarmasi*, 13(May), 34–39. <https://doi.org/10.13057/biofar/f130105>
- Tjahjono, D. H., & Hamzah, N. (2013). Studi hubungan kuantitatif struktur-aktivitas, fitur farmakofor, dan docking molekuler senyawa turunan Pirazolo-[3,4-d]-pirimidin sebagai Inhibitor Mer tirosin kinase. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 38(1), 1–10.
- Vinsentricia, A., Hami Seno, D. S., & Bintang, M. (2015). In Silico Analysis of *Curcuma longa* Against PCAF Histon Asetiltransferase. *Current Biochemistry*, 2(2), 52–62. <https://doi.org/10.29244/cb.2.2.52-62>
- Wan, S., Bhati, A. P., Wade, A. D., Alfè, D., & Coveney, P. V. (2022). Thermodynamic

and structural insights into the repurposing of drugs that bind to SARS-CoV-2 main protease. *Molecular Systems Design and Engineering*, 7(2), 123–131.

<https://doi.org/10.1039/d1me00124h>

Widiyana, A. P. (2021). Desain Komputasi dari Turunan Senyawa Kuinazolin-4(3H)-on sebagai Inhibitor Siklooksigenase-2 (COX-2). *Jfsp*, 7(2), 2579–4558. <http://journal.ummgl.ac.id/index.php/pharmacy>