

STUDI IN SILICO SENYAWA AKTIF DARI JAHE (*Zingiber officinale*) DAN KERSEN (*Muntingia calabura* L.) SEBAGAI INHIBITOR MAIN PROTEASE (M^{pro}) DARI SARS-CoV-2

(*In Silico Study of Active Compounds of Ginger (Zingiber officinale) and Jamaica Cherry (Muntingia calabura L.) as Main Protease Inhibitors (M^{pro}) SARS-CoV-2*)

Masdiana Tahir*, St. Maryam

Fakultas Farmasi, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

Email: masdiana.tahir@umi.ac.id

Article Info:

Received: 2023-10-25

Review: 2024-03-30

Accepted: 2024-05-27

Available Online: 2024-07-01

Keywords:

COVID-19; In Silico; Main Protease (M^{pro}); *Muntingia calabura*; *Zingiber officinale*.

Corresponding Author:

Masdiana Tahir
Fakultas Farmasi
Universitas Muslim Indonesia
Makassar
Indonesia
email: masdiana.tahir@umi.ac.id

ABSTRACT

Coronavirus disease is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus, which is an RNA virus consisting of four structural proteins and sixteen non-structural proteins responsible for viral multiplication. One of the proteins is the main protease (M^{pro}). Inhibition of M^{pro} is potentially effective as a COVID-19 drug because it will cause the loss of the virus's replication and transcription abilities, so that the virus is unable to survive. The purpose of this study is to determine what chemical compounds in ginger (*Zingiber officinale*) and kersen (*Muntingia calabura*) plants have the potential as COVID-19 drugs with the M^{pro} inhibition mechanism. This research method is *in silico* using molecular docking method with PyRX software. The results showed that of the 70 chemical compounds from ginger (*Zingiber officinale*), there are 3 compounds that have potential because they have better activity than the N3 inhibitor comparison ΔG -8.0 kcal/mol, namely Zingiberoside B (-8.6 kcal/mol), Zingiberoside C (-8.5 kcal/mol) and Shogasulfonic acid D (-8.2 kcal/mol). Meanwhile, of the 10 chemical compounds from Jamaica cherry (*Muntingia calabura*), there are 4 chemical compounds that have potential as M^{pro} SARS-CoV-2 inhibitors, namely Kempferol 7-(6''-p-coumarylglucoside) or Biondnoid A (-9.1 kcal/mol), Hiravanone (-8.4 kcal/mol), 5,7,3',4' - Tetrahydroxy - 6, 8 - di - C - prenylflavanone (-8.4 kcal/mol), and Myrtillin (-8.3 kcal/mol).



Copyright © 2020 Journal As-Syifaa Farmasi by Faculty of Pharmacy, Muslim University. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License.

Published by:

Fakultas Farmasi
Universitas Muslim Indonesia

Address:

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI) Makassar, Sulawesi Selatan.

Email:

jurnal.farmasi@umi.ac.id

ABSTRAK

Penyakit virus corona adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus corona SARS-CoV-2 yang merupakan virus RNA yang terdiri empat struktur protein dan enam belas protein non-struktural yang bertanggung jawab untuk multiplikasi virus. Salah satu proteinnya adalah main protease (M^{pro}). Penghambatan M^{pro} berpotensi efektif sebagai obat COVID-19 karena akan menyebabkan hilangnya kemampuan replikasi dan transkripsi virus, sehingga virus tersebut tidak mampu bertahan hidup. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui senyawa kimia apakah pada tanaman jahe (*Zingiber officinale*) dan kersen (*Muntigia calabura*) yang berpotensi sebagai obat COVID-19 dengan mekanisme penghambatan M^{pro} . Metode penelitian ini adalah in silico menggunakan metode molecular docking dengan perangkat lunak PyRX. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 70 senyawa kimia dari jahe (*Zingiber officinale*), terdapat 3 senyawa yang berpotensi karena memiliki aktivitas lebih baik dibandingkan dengan pembanding inhibitor N3 ΔG -8.0 kkal/mol yaitu Zingiberoside B (-8.6 kkal/mol), Zingiberoside C (-8.5 kkal/mol) dan Shogasulfonic acid D (-8.2 kkal/mol). Sedangkan dari 10 senyawa kimia dari kersen (*Muntigia calabura*), terdapat 4 senyawa kimia yang memiliki potensi sebagai inhibitor M^{pro} SARS-CoV-2 yaitu Kempferol 7- (6"-p-coumarylglucoside) atau Biondnoid A (-9.1 kkal/mol), Hiravanone (-8.4 kkal/mol), 5,7,3', 4' - Tetrahydroxy - 6 , 8 - di - C -prenylflavanone (-8.4 kkal/mol), dan Myrtillin (-8.3 kkal/mol).

Kata kunci: COVID-19; In Silico; Main Protease (M^{pro}); *Muntigia calabura*; *Zingiber officinale*.

PENDAHULUAN

Penyakit virus corona adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus corona. Seluruh dunia sedang dilanda bencana kesehatan yang melumpuhkan dunia kesehatan dan ekonomi diakibatkan oleh penyakit ini, yang disebut dengan penyakit COVID-19 (*Corona Virus Disease* 2019) oleh WHO (*World Health Organisation*). Sedangkan virusnya dinamai SARS-CoV-2. Corona dalam bahasa Inggris "crown" artinya mahkota. Sebutan ini diambil dari struktur dinding virus yang memiliki duri atau "spike" yang mengelilingi sel, sehingga berbentuk mirip mahkota. Virus SARS-CoV-2 adalah jenis termuda dari 7 virus corona yang bisa menginfeksi manusia. Sebelumnya pada tahun 2002, virus corona bernama SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) pernah menyebabkan pandemi yang menyerang lebih dari 8000 orang dari 29 negara; 774 pasien di antaranya meninggal dunia.¹

SARS-CoV-2 adalah virus RNA yang sebagian besar terdiri dari empat struktur

protein (*protein spike*, *protein envelop*, protein membran dan protein nukleokapsid) dan enam belas protein non-struktural yang bertanggung jawab untuk multiplikasi virus dan tujuan spesifik lainnya terhadap infeksi. Karena tingkat mutasi dan evolusi RNA virus lebih tinggi², pengikatan target ganda dapat meningkatkan efisiensi obat dengan mengurangi efek resistensi virus terhadap satu protein.³ Lima target yang berperan penting dalam aksi virus adalah *Chymotrypsin* seperti *Protease* (3CLpro) atau disebut *Main Protease* (M^{pro}), Papain seperti *Protease* (PLpro) yang membantu dalam replikasi virus, *protein Spike* (Spro), mendorong masuknya virus ke dalam sel manusia dengan cara mengikat dengan *metallocarboxypeptidase transmembran* tipe 1 yang dikenal sebagai *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), *RNA polimerase* yang bergantung pada RNA (RdRp) yang membantu dalam sintesis RNA dan juga helikase yang berperan penting dalam replikasi dan dogma sentral dari virus.⁴ Selaput virus setidaknya mengandung 3 jenis protein yaitu; *protein spike*

(S), *protein membrane* (M) dan *protein envelop* (E). Virus Corona kadang juga mengandung hemagglutinin esterase (HE). Protein M dan E berperan dalam membentuk struktur virus. Sedangkan protein S berperan sebagai mediator dalam berinteraksi dengan sel inang (host) dan menentukan jenis-jenis inang tersebut.⁵

Hasil penelitian review artikel yang dilakukan oleh Purwaniati⁵, menunjukkan bahwa saat ini telah diketahui setidaknya ada 21 target yang potensial sebagai target kerja obat COVID-19. Target tersebut adalah seluruh protein struktural dan nonstruktural dalam virus SARS-CoV-2. Dua target diantaranya terdapat pada manusia, yaitu ACE2 dan Protein Transmembrane Protease Serin 2 TMPRSS2. Berdasarkan studi literatur hasil penelitian target kerja obat antivirus COVID-19 diperoleh kesimpulan bahwa *main protease* (M^{pro}) dan ACE2 merupakan target kerja yang sangat prospektif. Penghambatan M^{pro} berpotensi efektif sebagai obat COVID-19 karena akan menyebabkan hilangnya kemampuan replikasi dan transkripsi virus, sehingga virus tersebut tidak mampu bertahan hidup. ACE2 juga sangat menarik, tidak hanya sebagai target kerja namun dapat juga menjadi bagian dari obat itu sendiri. Namun karena ACE2 merupakan protein fisiologis pada manusia, maka menjadikannya sebagai target kerja berpeluang menghasilkan efek yang mungkin tidak diharapkan pada manusia, sehingga M^{pro} lebih efektif untuk dijadikan target kerja obat COVID-19 ini.⁵

Di masa pandemi COVID-19 ini, masyarakat Indonesia mempercayai khasiat dari pengobatan tradisional dimana menggunakan tanaman obat seperti jahe, kunyit, serai, dan lainnya serta tanaman kersen

banyak digunakan sebagai obat tradisional. Maka pemanfaatan antivirus berbasis produk bahan alam layak dipertimbangkan dalam pengobatan COVID-19. Alam menyediakan sumber bahan kimia yang melimpah yang dapat dijelajahi jenis senyawa aktifnya untuk pengembangan obat termasuk antivirus. Salah satu bahan alam yang dapat dikembangkan adalah jahe dan kersen. Jahe diketahui mengandung banyak senyawa kimia seperti 6-gingerol, 6-shogaol, 6-paradole, zingerone, 6-dehydrogingerdione, gingirenone A, quercetin, β -bisabolene, α -curcumene, zingiberone, β -sesquiphellandrene, dan lain sebagainya.⁶ Berdasarkan hasil penelitian Rahmani⁷ dan Srinivasan⁸ telah merangkum beberapa aktivitas biologis dari jahe adalah antilipidemi, antiobesitas, antimikroba, antijamur, antikanker, antidiabetes, dan antioksidan tinggi. Kersen juga mengandung banyak senyawa dari golongan flavonoid, fenolik, tanin, glikosida, saponin, steroida dan minyak esensial.⁹ Senyawa kimia aktif yang sudah diisolasi diantaranya isoliquiritigenin, hiravanone, 3-hidroxydaidzein dan lain sebagainya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kersen dapat memberikan aktivitas antioksidan, antidiabetes, antimikroba, antikanker, anti-inflamasi dan lain-lain.¹⁰ Sehingga jahe dan kersen berpotensi untuk dikembangkan sebagai obat antivirus COVID-19.

Perkembangan metode dan aplikasi komputer di bidang kefarmasian telah berkembang selama beberapa dekade terakhir, untuk menjawab kebutuhan dalam memahami struktur biologi molekuler dan penemuan obat baru berdasarkan struktur. Salah satu metode yang digunakan dalam proses skrining (penapisan) adalah In Silico.¹¹ Istilah in silico

digunakan untuk menggambarkan eksperimen yang dilakukan dengan bantuan komputer. Uji *in silico* dapat digunakan untuk mengetahui interaksi antara suatu senyawa dengan molekul target, salah satunya reseptor. Interaksi senyawa dengan reseptor dapat divisualisasikan dengan metode komputasi dan dapat digunakan untuk mengetahui *pharmacophore* dari suatu senyawa.¹² Tujuan dari penapisan *in silico* adalah untuk mencari nilai, peringkat atau menyaring suatu sel struktur data menggunakan satu atau lebih prosedur komputasi. Penapisan *in silico* digunakan untuk membantu menentukan senyawa yang akan ditapis ataupun membantu untuk proses sintesis sehingga dapat memberikan keuntungan dalam menghemat waktu, energi, serta biaya yang dibutuhkan dibandingkan metode konvensional.¹³

Berdasarkan uraian diatas, maka dilakukan skrining *in silico* guna mengetahui senyawa kimia yang terdapat pada jahe dan kersen yang berpotensi sebagai inhibitor main protease (M^{pro}) dari SARS-CoV-2 secara *in silico* dengan metode *molecular docking* menggunakan program PyRx.

METODE PENELITIAN

Penyiapan Struktur Molekul Reseptor

Penyiapan model molekul target (reseptor) dilakukan dengan cara mendownload model makromolekul M^{pro} dari situs PDB dengan kode PDB ID: 6LU7 dengan resolusi 2,16 Å. Makromolekul diunduh dalam format (.pdb). Selanjutnya makromolekul dipreparasi dengan memisahkan ligan alami (inhibitor N3) dan menghilangkan molekul air atau residu non standar serta menganalisis adanya missing residu menggunakan program PyMOL. Struktur hasil pemisahan ini kemudian disimpan dengan format (.pdb).

Penyiapan Struktur Ligan

Data senyawa kimia hasil isolasi dari tanaman jahe dan kersen diperoleh dari database *KNAPSAcK Family* digunakan sebagai ligan uji. Jumlah ligan uji dari jahe diperoleh 70 senyawa dan kersen sebanyak 10 senyawa. Penyiapan struktur ligan uji dilakukan dengan mengunduh struktur 2D dan 3D pada database *PubChem* dengan struktur 3D disimpan dalam bentuk file .sdf. dan struktur 3D senyawa kontrol inhibitor N3 diperoleh dari hasil pemisahan dengan makromolekul dan disimpan dalam bentuk file .pdb.

Optimasi Ligan Uji

Optimasi ligan uji dilakukan dengan menggunakan Open Babel yang ada dalam perangkat lunak PyRx, dengan cara memasukkan struktur 3D file .sdf kedalam program kemudian dilakukan minimisasi energy dengan memilih minimize energy dengan menggunakan metode force field. Kemudian file diubah dari file .sdf menjadi file .pdbqt dengan memilih convert to docking ligand (pdbqt).

Simulasi *Molecular Docking* menggunakan PyRx¹⁴

Docking molekul menggunakan program *autodock vina* yang ada dalam perangkat lunak PyRx. Proses *docking* dilakukan dengan pilih *Vina Wizard* dan *autodock* pada navigator, kemudian klik tombol *start* dan masukkan struktur 3D dari protein target M^{pro} (6LU7) file .pdb yang sudah dipreparasi dengan klik "*Add Macromolecule*", maka protein akan divisualisasikan di program PyRx. Kemudian masukkan senyawa kontrol dengan cara klik "*add ligan*". Kemudian buka program *open babel* untuk masukkan senyawa uji dengan melakukan optimasi terlebih dahulu. Maka senyawa uji akan muncul pada navigator

autodock dengan file .pdbqt. Proses *docking* dapat dimulai dengan memilih protein target dan senyawa uji pada navigator *autodock* dan klik "Forward". Selanjutnya penentuan sisi pengikatan (*binding site*). Jika protein target sudah berikatan dengan ligan pada PDB, maka *grid box* disesuaikan dengan posisi sisi pengikatan dan dianalisis menggunakan perangkat lunak *discovery studio* dengan memasukkan struktur 6LU7 file .pdb dan pilih *define and edit binding site* dan diperoleh pusat koordinat *grid box* yaitu $X = -10,729204$, $Y = 12,417653$ dan $Z = 68,816122$. Proses *docking* dapat dilanjutkan dengan menekan tombol *forward*. Proses *docking* dimulai, tunggu sampai proses *running* selesai. Hasil *docking* akan muncul setelah proses *running* selesai dan akan muncul nilai *binding affinity* (ΔG) (kkal/mol). Untuk menyimpan kompleks *docking* pada kolom navigator, klik kanan dan simpan dalam format pdb (*Save as PDB*).

Visualisasi dengan PyMol dan Discovery Studio

Analisis hasil *docking* untuk melihat interaksi antara reseptor dan ligan dengan menggunakan perangkat lunak PyMol dan *Discovery Studio*. Analisis dilakukan dengan memasukkan kompleks *docking file* .pdb dan diamati interaksi residu asam amino, ikatan hidrogen, jarak ikatan dan interaksi hidrofobik yang terjadi. Dan data hasil penelitian akan dianalisis dengan melihat nilai ΔG sebagai hasil dari *docking* melalui metode skrining *in silico* dengan menggunakan perangkat lunak PyRx. Dimana *binding affinity* atau energi bebas Gibbs (ΔG) yang dihasilkan dalam *docking* menghitung energi ikatan antara ligan dan reseptor, makin rendah nilai ΔG mendeskripsikan bahwa makin baik afinitas yang terjadi antara ligan dengan reseptor.¹⁵

HASIL DAN PEMBAHASAN

Molecular docking merupakan suatu metode *in silico* yang digunakan untuk menganalisis interaksi antara reseptor dan ligan. Tujuan metode ini adalah untuk memprediksi konformasi ikatan yang terjadi serta afinitas ikatan yang terbentuk. Prediksi ini penting karena digunakan sebagai *virtual screening* untuk senyawa yang memiliki potensi sehingga dapat dikembangkan menjadi obat baru.

Pada penelitian ini, target protein yang digunakan sebagai reseptor adalah main protease SARS-CoV-2 (M^{pro}) yang terdapat pada PDB dengan ID 6LU7. Struktur kristal reseptor M^{pro} kode 6LU7 ini memiliki resolusi 2,16 Å. Stabilitas struktur kristal reseptor ditentukan berdasarkan resolusinya, nilai resolusi yang kecil menunjukkan bahwa struktur kristal pada PDB memiliki struktur resolusi yang tinggi karena nilai keadaan atom-atom penyusun struktur mendekati keadaan sebenarnya. Nilai resolusi dinyatakan stabil, jika memiliki resolusi kurang dari 2,5 Å.^{16,17} Sehingga dapat dinyatakan struktur kristal 6LU7 yang digunakan stabil dan memiliki resolusi yang tinggi.

Struktur reseptor yang telah diunduh dari PDB umumnya terikat dengan ligan, pelarut, serta residu non-standar lainnya. Struktur ini kemudian dipisahkan dari residu non-standar tersebut misalnya dengan menghilangkan molekul airnya karena akan mengganggu proses *docking* dan dianalisis kemungkinan adanya missing residu. Proses pemisahan dilakukan dengan perangkat lunak PyMol dan tidak ditemukan missing residu pada rantai untaian asam amino protein, sehingga struktur reseptor dapat digunakan.

Analisis *binding site* atau daerah sisi aktif reseptor dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *discovery studio*, karena reseptor M^{pro} pada PDB berikatan dengan ligan inhibitor N3, maka sisi aktifnya sudah diketahui, sehingga untuk penempatan *grid box* untuk proses docking disesuaikan dengan posisi ligan alaminya dari PDB. Visualisasi menggunakan *discovery studio* diperoleh koordinat sisi aktif reseptor M^{pro} yaitu X = -10,729204, Y = 12,417653 dan Z = 68,816122. Inhibitor N3 sebagai ligan alami dari M^{pro} yang memberikan aktifitas antivirus terhadap SARS-coV-2,¹⁸ sehingga digunakan sebagai ligan pembanding terhadap ligan uji yaitu senyawa kimia dari jahe dan kersen.

Analisis molekular *docking* dilakukan untuk penapisan senyawa secara *in silico* menggunakan perangkat lunak PyRx yang

merupakan perangkat lunak yang efisien dari segi waktu untuk melakukan penapisan *in silico*, dengan akurasi dan prediksi mode ikatan yang tinggi. Analisis ini berdasarkan data *binding affinity* atau energi bebas Gibbs (ΔG) didapatkan setelah simulasi *docking* selesai. Energi afinitas menunjukkan kekuatan ikatan yang terbentuk dari interaksi ligan dan reseptor dan merupakan parameter kestabilan konformasi antara ligan dengan reseptor. Semakin kecil (negatif) nilainya menunjukkan bahwa ligan semakin berpotensi untuk membentuk ikatan yang kuat dengan reseptor. Ligan dan reseptor yang saling berinteraksi akan cenderung berada pada kondisi energi yang paling rendah, yang menyebabkan molekul akan berada pada keadaan yang stabil sehingga semakin kecil *score docking* antara ligan dan reseptor akan semakin stabil.^{17,19,20}

Tabel 1. Hasil *docking* dan visualisasi interaksi ligan dari jahe residu asam amino protein target M^{pro} SARS-CoV-2

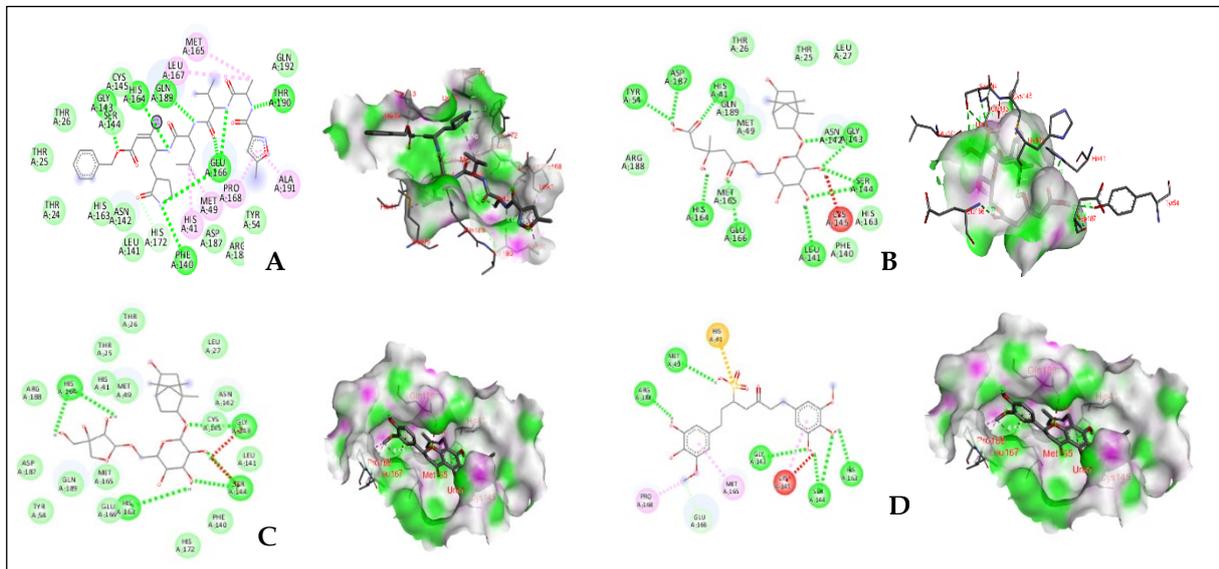
Ligan	Binding Affinity ΔG (kkal/mol)	Kontak residu asam amino	
		Ikatan hydrogen (Jarak ikatan Å)	Interaksi Hidrofobik
Inhibitor N3 (Pembanding)	-8.0	GLY:143(2.80),HIS:164(3.07),GLN:189(2.93),GLU:166(2.98),GLU:166(2.83),GLU:166(3.38),PHE:140(3.13),THR:190(2.85)	LEU:167,MET:165, ALA:191, PRO:168,MET:49, HIS:41,GLY:143,HIS:164,GLN:189, GLU:166,PHE:140, THR:190
Zingiberoside B	-8.6	HIS 164(2.35), HIS:164(2.72), GLY:143(3.06),SER:144(2.92), SER:144(3.29), HIS:163(2.50)	HIS:164, GLY:143, SER:144, HIS:163
Zingiberoside C	-8.5	TYR:54(2.55), ASP:187(2.34), HIS:41(3.10), HIS:164(2.44), GLU:166(3.17),LEU:141(2.83), SER:144(3.11),SER:144(3.09),GLY:143(2.90),GLY:143(3.16)	TYR:54, ASP:187, HIS:41, HIS:164, GLU:166, LEU: 141, SER:144, GLY:143, CYS:145
Shogasulfonic acid D	-8.2	ARG:188(1.85), MET:49(3.00), GLY:143(3.15), HIS:163(2.63), SER:144 (3.21), SER:144(2.54)	PRO:168, MET:165, GLU:166,CYS:145, HIS:41, ARG:188, MET:49, GLY:143, HIS:163, SER:144

Hasil analisis molekular *docking* ligan uji senyawa kimia dari jahe menunjukkan bahwa dari 70 ligan uji diperoleh nilai ΔG

dengan rentang -3.9 sampai -8.6 kkal/mol dan terdapat 3 ligan uji yang memberikan aktifitas penghambatan protein target M^{pro} SARS-coV-2

yang kuat karena memiliki nilai ΔG yang lebih kecil dibandingkan dengan ligan pembanding N3. Ke 3 ligan uji tersebut adalah *Zingiberoside B*, *Zingiberoside C* dan *Shogasulfonic acid D* dengan nilai ΔG berturut-turut -8.6, -8.5 dan -

8.2 kkal/mol. Sedangkan ligan pembanding inhibitor N3 memiliki nilai aktivitas ΔG -8.0 kkal/mol dan hasil visualisasi dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 1.



Gambar 1. Interaksi 2D dan 3D ligan dengan reseptor M^{pro} SARS-CoV-2. (A): Inhibitor N3; (B): *Zingiberoside C*; (C): *Zingiberoside D*; (D): *Shogasulfonic acid D*.

Hasil analisis molekular docking ligan uji senyawa kimia dari kersen menunjukkan bahwa dari 10 ligan uji yang dianalisis, diperoleh nilai ΔG dengan rentang -6.5 sampai -9.1 kkal/mol dan terdapat 4 ligan uji yang memberikan aktifitas penghambatan protein target M^{pro} SARS-coV-2 yang kuat karena memiliki nilai ΔG yang lebih kecil dibandingkan dengan ligan pembanding N3. Ke 4 ligan uji tersebut adalah Kempferol 7- (6"-p-coumarylglucoside) atau Biondnoid A, Hiravanone, 5,7,3', 4' - Tetrahydroxy – 6 , 8 – di – C -prenylflavanone, dan Myrtillin dengan nilai ΔG berturut-turut -9.1, -8.4, -8.4, dan -8.3 kkal/mol. Sedangkan ligan pembanding inhibitor N3 memiliki nilai aktivitas ΔG -8.0 dan hasil visualisasi dapat dilihat pada Tabel 2 dan Gambar 2.

Berdasarkan hasil visualisasi interaksi ligan pembanding N3 dengan reseptor M^{pro}

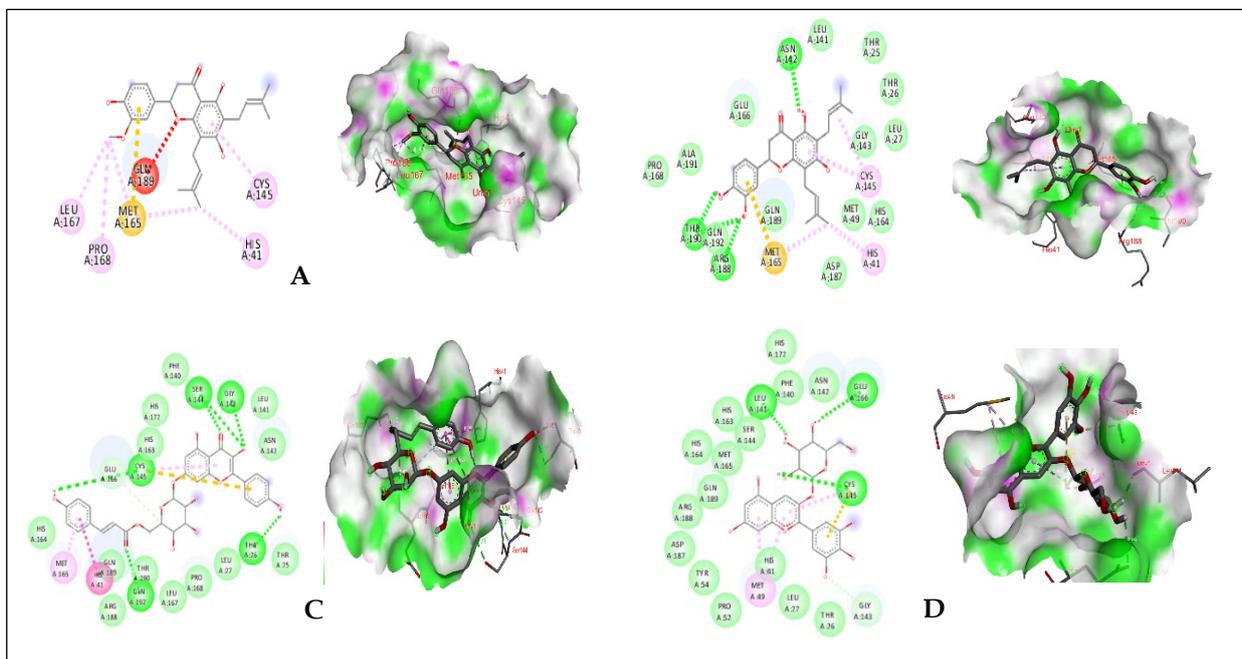
SARS-CoV-2 dapat dilihat bahwa ligan pembanding N3 berinteraksi dengan reseptor pada residu asam amino LEU:167, MET:165, ALA:191, PRO:168, MET:49, HIS:41 GLY:143,HIS:164, GLN:189, GLU:166, PHE:140, dan THR:190 dan terdapat 8 interaksi melalui ikatan hydrogen yaitu pada residu asam amino GLY:143, HIS:164, GLN:189, GLU:166 terbentuk 3 ikatan hydrogen, PHE:140 dan pada THR:190. Pengikatan pada residu asam amino tersebut menunjukkan pengikatan pada binding site reseptor. Interaksi melalui ikatan hidrogen menunjukkan interaksi yang dapat menstabilkan ikatan ligand an reseptor yang dapat meningkatkan kestabilan konformasi.^{20,21} Residu asam amino 3 ligan uji dari senyawa jahe dan 4 ligan uji dari kersen dibandingkan dengan pengikatan pada residu asam amino pembanding N3. Dan hasil visualisasi

menunjukkan bahwa residu asam amino dari ligan uji memiliki kemiripan dengan residu asam amino pembanding N3, dan terbentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino

tersebut, kecuali untuk ligan Hiravanone dari kersen tidak ada ikatan hidrogennya sehingga dapat diprediksi interaksinya kurang stabil dibandingkan dengan 3 senyawa lainnya.

Tabel 2. Hasil docking dan visualisasi interaksi ligan dari kersen dan residu asam amino protein target M^{PRO} SARS-CoV-2

Ligan	Binding Affinity ΔG (kcal/mol)	Kontak residu asam amino	
		Ikatan hidrogen (Jarak ikatan Å)	Interaksi Hidrofobik
Hiravanone	-8.4	-	LEU:167, PRO:168, MET:165, MET:165, HIS:41, CYS:145
5,7,3',4'-Tetrahydroxy-6,8-di-C-prenylflavanone	-8.4	THR:190(2.92), THR:190(2.37), ARG:188(2.31), ASN:142(2.72)	CYS:145, HIS:41, MET:165, THR:190, ARG:188, ASN:142
Kaempferol 7-(6"-p-coumarylglucoside) atau Biondnoid A	-9,1	GLN:192(3.23), CYS:145(2.84), SER:144(3.01), SER:144(3.26), GLY:143(2.95), THR:26(2.46)	MET:165, HIS:41, CYS:145, GLN:192, CYS:145, SER:144, GLY:143, THR:26
Myrtillin	-8.3	LEU:141(2.04), GLU:166(2.82), CYS:145(2.68)	MET:49, MET:49, CYS:145, LEU:141, GLU:166



Gambar 2. Interaksi 2D dan 3D Ligan dengan Reseptor M^{PRO} SARS-CoV-2. **(A):** Hiravanone; **(B):** 5,7,3',4'-Tetrahydroxy-6,8-di-C-prenylflavanone; **(C):** Kaempferol 7-(6"-p-coumarylglucoside) atau Biondnoid A; **(D):** Myrtillin.

Dari hasil penelitian ini senyawa kimia dari jahe dan kersen berpotensi untuk dikembangkan menjadi kandidat obat antivirus SARS-CoV-2 penyebab COVID-19 dengan

mekanisme penghambatan pada protein target Main Protease (M^{PRO}) yang merupakan salah satu enzim yang penting dalam menentukan kelangsungan hidup SARS-CoV-2, dengan

memediasi replikasi dan transkripsi protein-protein pada virus. Main protease (M^{pro}) merupakan target kerja yang sangat prospektif. Penghambatan M^{pro} berpotensi efektif sebagai obat COVID-19 karena akan menyebabkan hilangnya kemampuan replikasi dan transkripsi virus, sehingga virus tersebut tidak mampu bertahan hidup dan akhirnya akan mati.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penapisan in silico dari senyawa kimia jahe dan kersen terhadap protein target main protease (M^{pro}) SARS-CoV-2 dapat disimpulkan bahwa terdapat 3 Senyawa kimia dari jahe yang memiliki potensi sebagai inhibitor M^{pro} SARS-CoV-2 yaitu *Zingiberoside B* (-8.6 kkal/mol), *Zingiberoside C* (-8.5 kkal/mol) dan *Shogasulfonic acid D* (-8.2 kkal/mol). Untuk kersen terdapat 4 senyawa kimia dari) yang memiliki potensi sebagai inhibitor M^{pro} SARS-CoV-2 yaitu *Kempferol 7-(6"-p-coumarylglucoside)* atau *Biondoid A* (-9.1 kkal/mol), *Hiravanone* (-8.4 kkal/mol), *5,7,3', 4' - Tetrahydroxy - 6 , 8 - di - C - prenylflavanone* (-8.4 kkal/mol), dan *Myrtilin* (-8.3 kkal/mol).

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengembangan (LP2S) Universitas Muslim Indonesia yang telah mendukung dan menyediakan dana untuk penelitian ini di tahun 2021.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sinaga DA. Virus Corona: Hal-Hal Apa Yang Perlu Diketahui. http://www.inaheart.org/perki/upload/files/corona_virus_-_dasdo_for_kagama.pdf. Diakses April 2023. 2020
2. Sun J *et al.* COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med.* 2020; 26(5):483–495
3. Joshi RS *et al.* Discovery of Potential Multi-Target-Directed Ligands by Targeting Host-Specific SARS-CoV-2 Structurally Conserved Main Protease. *J Biomol Struct Dyn.* 2021; 39(9):1–16
4. Thurakkal L *et al.* An In-Silico Study on Selected Organosulfur Compounds as Potential Drugs for SARS-CoV-2 Infection via Binding Multiple Drug Targets. *Chem Phys Lett.*; 763. DOI: 10.1016/J.CPLETT.2020.138193
5. Purwaniati P, Asnawi A. Target Kerja Obat Covid-19: Review. *Jurnal Farmagazine.* 2020; 7(2):30–42
6. Dewi YK, Riyandari BA. Potensi Tanaman Lokal Sebagai Tanaman Obat Dalam Menghambat Penyebaran COVID-19. *Jurnal Pharmascience.* 2020; 7(2):112–128
7. Rahmani AH, Al Shabrmi FM, Aly SM. Active Ingredients of Ginger as Potential Candidates in the Prevention and Treatment of Diseases via Modulation of Biological Activities. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2014; 6(2):125–136
8. Srinivasan K. Ginger Rhizomes (*Zingiber officinale*): A Spice with Multiple Health Beneficial Potentials. *PharmaNutrition.* 2017; 5(1):18–28
9. Puspitasari AD, Wulandari RL. Aktivitas Antioksidan Dan Penetapan Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etil Asetat Daun Kersen (*Muntingia calabura*). *Jurnal Pharmascience.* 2017; 4(2):167–175
10. Putri DA, Fatmawati S. Metabolit Sekunder Dari *Muntingia calabura* Dan Bioaktivitasnya. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia.* 2019; 15(1):57–78
11. Rachmania RA, Supandi S, Larasati OA. Analisis In-Silico Senyawa Diterpenoid Laktone Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees) Pada Reseptor Alpha-Glucosidase Sebagai Antidiabetes Tipe II. *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia).* 2015; 12(2):210–222
12. Ekins S, Mestres J, Testa B. In Silico Pharmacology for Drug Discovery: Methods for Virtual Ligand Screening and

- Profiling. *Br J Pharmacol*. 2007; 152(1):9–20
13. Leach AR, Shoichet BK, Peishoff CE. Prediction of Protein-Ligand Interactions. Docking and Scoring: Successes and Gaps. *J Med Chem*. 2006; 49(20):5851–5855
14. INBIO-INDONESIA. 'Bioinformatics Training Eksplorasi Potensi Senyawa Bahan Alam Secara In Silico. *Indonesian Institute of Bioinformatics. Universitas Brawijaya. Malang*
15. Syahputra G. Peran Bioinformatika Dalam Desain Kandidat Molekul Obat. *Biotrends*. 2015; 6(1):26–27
16. Lu H-M et al. Correlation between Protein Sequence Similarity and X-Ray Diffraction Quality in the Protein Data Bank. *Protein Pept Lett*. 2009; 16(1):50–55
17. Ferdian PR et al. Studi In Silico Senyawa Fenolik Madu Sebagai Kandidat Inhibitor Mpro SARS-CoV-2. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 2021; 31(3):213–232
18. Jin Z et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and Discovery of Its Inhibitors. *Nature*. 2020; 582(7811):289–293
19. Kartasmita RE, Herowati R, Harmastuti N, Gusdinar T. Quercetin derivatives docking based on study of flavonoids interaction to cyclooxygenase-2. *Indonesian Journal of Chemistry*. 2010; 9(2):297–302
20. Manalu RT et al. Analisis In-Silico Penghambatan Main Protease (M^{pro}) pada SARS-CoV-2 oleh Senyawa Aktif Teh Hijau (*Camelia sinensis*). *Jurnal Farmagazine*. 2021; 8(2):1–7
21. Rachmania RA, Hariyanti H, Zikriah R, Sultan A. Studi In Silico Senyawa Alkaloid Herba Bakung Putih (*Crinum asiaticum* L.) Pada Penghambatan Enzim Siklooksigenase (COX). *Jurnal Kimia VALENSI*. 2018; 4(2):124–136