

Analisis Senyawa α -spinasterol Pada Biji Trembesi (*Samanea saman* (jacq.) Merr) Terhadap Penghambatan 3C-like Protease SARS-CoV-2 Melalui Uji In Silico

by Muh. Shofi

Submission date: 09-Feb-2022 11:46AM (UTC+0700)

Submission ID: 1758276107

File name: Covid.pdf (749.41K)

Word count: 4748

Character count: 29607

Analisis Senyawa α -spinasterol Pada Biji Trembesi (*Samanea saman* (jacq.) Merr) Terhadap Penghambatan 3C-like Protease SARS-CoV-2 Melalui Uji In Silico

Analysis of α -spinasterol Compounds in Trembesi Seeds (*Samanea saman* (jacq.) Merr) Against Inhibition of 3C-like Protease SARS-CoV-2 Through In Silico Test

Muh. Shofi¹

¹Program Studi S1 Biologi Fakultas Teknologi dan Manajemen Kesehatan Institut Ilmu Kesehatan Bhakti Wiyata Kediri

Kirana_shofi@iik.ac.id

ABSTRAK

Coronavirus Disease 2019 atau yang dikenal dengan COVID-19 yang dikarenakan virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Pada organisme tersebut terdapat 3C-like Protease yang berperan sebagai protein non-struktural pada SARS-CoV-2. Protein tersebut bertanggung jawab pada proses replikasi dan translasi pada virus. α -spinasterol merupakan senyawa sterol pada biji trembesi (*Samanea saman* (jacq.) Merr) yang berfungsi untuk meningkatkan kekebalan tubuh. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui potensi senyawa α -spinasterol biji trembesi (*Samanea saman* (jacq.) Merr) sebagai penghambat 3C-like Protease SARS-CoV-2 dengan PDB ID: 6M2N dengan menggunakan uji in silico. Jenis penelitian pada penelitian ini adalah penelitian eksperimental berbasis komputer dengan menggunakan uji in silico atau molecular docking. Prosedur kerja pada penelitian ini yaitu molecular docking dengan membandingkan antara senyawa α -spinasterol biji trembesi (*Samanea saman* (jacq.) Merr) dan senyawa pembanding berupa lopinavir dengan target protein 3C-like Protease SARS-CoV-2 dan memprediksi sifat fisikokimia. Hasil uji in silico diperoleh hasil energi ikatan bebas (ΔG) sebesar -8.4 kcal/mol dan lebih kecil dengan senyawa pembanding lopinavir (-8.2 kcal/mol). Residu asam amino pada α -spinasterol yaitu Asn203, Gly109, Pro108, Gln107, Gln110, Pro293, dan Leu202 yang memiliki kesamaan residu asam pada lopinavir pada pengikatan senyawa pada protein 3CL Protease dari SARS-CoV-2. Sedangkan berdasarkan hukum Lipinski Rule of Five, senyawa α -spinasterol masih memenuhi syarat bila pakai sebagai senyawa obat baru sehingga dapat digunakan obat alternatif pengganti lopinavir

Kata kunci: *Coronavirus Disease 2019; 3C-like Protease SARS-CoV-2; α -spinasterol; In Silico; Lipinski Rule of Five*

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 or known as COVID-19 is caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In the virus, there is 3C-like Protease which is a non-structural protein in SARS-CoV-2. These proteins are responsible for the process of translation and viral replication. α -spinasterol is a sterol compound in trembesi seeds (*Samanea saman* (jacq.) Merr) which functions to increase immunity. The purpose of this study was to determine the potential of the α -spinasterol compound in trembesi seeds (*Samanea saman* (jacq.) Merr) as an inhibitor of the 3C-like Protease SARS-CoV-2 with PDB ID: 6M2N using the in silico test. The type of research in this research is computer-based experimental research using in silico tests or molecular docking. The working procedure in this study is molecular docking by comparing the α -spinasterol compound in trembesi seeds (*Samanea saman* (jacq.) Merr) and the comparison compound lopinavir with a protein target of 3C-like Protease SARS-CoV-2 and predicting its physicochemical properties. The results of the in silico test showed that the free bond energy (ΔG) was -8.4 kcal/mol and smaller than the comparison compound lopinavir (-8.2 kcal/mol). The amino acid residues in α -spinasterol are Asn203, Gly109, Pro108, Gln107, Gln110, Pro293, and Leu202 which have similar acid residues to lopinavir on compound binding to the 3CL-like Protease from SARS-CoV-2. Meanwhile, based on the Lipinski Rule of Five law, the α -

spinasterol compound still meets the requirements if it will be used as a new drug compound so that alternative drugs can be used to replace lopinavir.

Keywords: *Coronavirus Disease 2019; 3C-like Protease SARS-CoV-2; a-spinasterol; In Silico; Lipinski Rule of Five*

PENDAHULUAN

Dunia saat ini dihebohkan oleh jenis virus baru yang mewabah bahkan menyebabkan pandemi. Kasus pertama virus tersebut ditemukan pada Desember 2019 di Wuhan Provinsi Hubei China. Virus ini menyebabkan pneumonia yang belum diketahui etiologinya. (Rothana & Byrareddy, 2020). Virus tersebut yaitu coronavirus atau yang kita kenal virus Covid-19 yang disebabkan virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), yang sebelumnya disebut sebagai novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) (Susilo *et al.*, 2020). Corona virus merupakan salah satu jenis mikroorganisme yang menginfeksi sistem pernapasan manusia, dengan gejala ringan hingga berat. Terdapat tujuh jenis genom virus corona yang telah ditemukan dapat menginfeksi manusia. Empat di antaranya, HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, dan HKU1 (Liu *et al.*, 2021). Keempat virus tersebut dapat menginfeksi dengan gejala ringan dan biasanya terjadi pada orang dengan fungsi kekebalan normal (Forni *et al.*, 2021). Sisanya *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS), dan Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV) yang saat ini menjadi pandemic global (Han *et al.*, 2021; Rothana & Byrareddy, 2020).

SARS-Cov-2 merupakan salah satu jenis virus yang termasuk pada β -coronavirus yang mengadung empat protein struktural salah satunya protease (Susilo *et al.*, 2020). Bentuk kristal dari protease merupakan salah satu protein target obat potensial untuk menghambat replikasi SARS-CoV-2 (Ariyati *et al.*, 2020). Protease ini berguna untuk pematangan proteolitik dari virus dan menghambat pembelahan virus polyprotein (Amri *et al.*, 2019). Adanya penemuan struktur protease tersebut dapat membantu untuk penemuan kandidat obat potensial Covid-19. Salah satu jenis dari protease yaitu 3C-like Protease SARS-CoV-2 3C-like Protease (3CLpro) merupakan protease sistein yang menghidrolisis poliprotein virus pp1a dan pp1ab untuk menghasilkan protein fungsional selama replikasi virus corona (Kumara *et al.*, 2016). Karena sequence basa nukleitidanya sangat terjaga dan sangat esensial, 3CLpro telah divalidasi sebagai target potensial untuk pengembangan obat untuk mengobati COVID-19 (Dong *et al.*, 2020; Jo *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2019). Saat ini, berbagai inhibitor alami dan sintesis yang menargetkan daerah penambatan ligan dari 3CLpro telah dikembangkan (Theerawatanasirikula *et al.*, 2020). Karena daerah katalitik 3CLpro yang sudah terkonservasi dari virus corona, berbagai upaya telah dilakukan untuk mempelajari target tersebut guna mempercepat pencarian obat anti-SARS-CoV-2 (Ton *et al.*, 2020). Oleh sebab itu perlu adanya pengembangan obat guna mengatasi pandemi yang disebabkan oleh virus Covid-19.

Salah satu cara untuk menemukan kandidat obat adalah dengan menggunakan *in silico* atau teknologi pemodelan senyawa yang terkait dengan protein target (Tallei *et al.*, 2020). Metode pemodelan sendiri merupakan metode yang menggunakan program tertentu untuk mendekati kondisi atau situasi nyata dengan simulasi komputer, tujuannya untuk meningkatkan efisiensi proses simulasi dan perhitungan dalam desain obat (Shofi, 2021). Istilah *in silico*, yang mirip dengan *in vitro* dan *in vivo*, mengacu pada penggunaan informatika dalam penelitian penemuan obat, karena diketahui sangat memakan waktu dan

mahal, sehingga tren pemodelan molekul (desain obat) menggunakan *in silico* telah banyak dikembangkan saat ini untuk memprediksi kandidat obat (Shofi, 2021).

Salah satu bagian tumbuhan yang dapat dijadikan kandidat obat yaitu biji trembesi yang mengandung senyawa α -spinasterol (Vinodhini & Rajeswari, 2018). Senyawa tersebut merupakan salah satu fitosterol yang berguna untuk menjaga kesehatan dengan cara memperbaiki kekebalan tubuh (Bailly, 2021). Seiring dengan meningkatnya kekebalan tubuh, maka senyawa tersebut mampu menghalau virus penyebab Covid-19 yang masuk ke tubuh sehingga akan terhindar dari paparan Covid-19.

Mengingat, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi beberapa senyawa bioaktif yang terkandung pada biji trembesi berupa α -spinasterol pendekatan molekuler docking dengan menggunakan protein SARS-CoV-2 3C-like Protease (PDB : 6M2N). Hasil studi diharapkan dapat menjadi salah satu referensi bagi penelitian lebih lanjut dalam menemukan obat untuk penderita Covid-19.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian menggunakan penelitian eksperimental laboratoris secara dengan *in silico* atau *molecular docking*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui interaksi antara senyawa aktif *a-spinasterol* dengan protein reseptor SARS-CoV-2 3C-like Protease (PDB : 6M2N) menggunakan aplikasi PyRx 0.08 dan AutoDock Vina 4.2.

Prosedur kerja uji *in silico* senyawa *a-spinasterol* dan senyawa pembanding berupa Lopinavir terhadap protein reseptor SARS-CoV-2 3C-like Protease sebagai berikut.

Penentuan Reseptor

Makrodoman SARS-CoV-2 yang digunakan sebagai reseptor adalah domain makro dengan kode PDB 6M2N.

Persiapan Reseptor

Model 3D dari SARS-CoV-2 3C-like Protease (PDB : 6M2N) diperoleh dari Potein Data Bank melalui webserver <http://www.rcsb.org/pdb> dengan format pdb. Mengolah File pdb yang didapatkan menggunakan AutoDock Vina 4.2. Langkah selanjutnya yaitu menghilangkan molekul air dan ligan yang masih menempel pada reseptor dan menyimpan menggunakan format pdb. Selain itu menambahkan atom hidrogen polar menyimpannya menggunakan format pdbqt.

Penentuan Ligan

Ligan yang digunakan pada penelitian ini *a-spinasterol* dan senyawa pembanding berupa lopinavir yang diperoleh dari webserver PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>).

Docking Reseptor-Ligan

Struktur ¹ senyawa *a-spinasterol* dan senyawa pembanding berupa lopinavir yang diperoleh dari <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> kemudian diconvert dengan menggunakan Open Babel dan dioptimasi dengan menggunakan program PyRx. Proses preparasi protein SARS-CoV-2 3C-like Protease yang diperoleh dari webserver <http://www.rscb.org> dengan cara memisahkan native ligand ² dari struktur protein menggunakan Autodock vina 4.2. Langkah selanjutnya yaitu validasi metode *docking molecular* dengan cara men-docking-kan kembali *native ligand* pada protein yang sudah dihilangkan *native ligand*-nya ³ menggunakan program Autodock 4.2. Senyawa aktif biji trembesi dan senyawa pembanding hasil optimasi selanjutnya di-docking-kan pada protein yang sudah dihilangkan native ligand-nya menggunakan program PyRx. Hasil analisis akan menunjukkan konformasi energi ikatan terendah untuk berikatan dengan protein target (Shofi, 2021).

Prediksi Fisikokimia

Prediksi fisikokimia senyawa *a-spinasterol* dan senyawa pembanding berupa lopinavir menggunakan indikator berupa berat masa molekul (BM) <500, Logaritma koefisien partisi oktanol/air (LogP) <5, *hydrogen bond donor* (HBD) <5, *hydrogen bond acceptor* (HBA) <10, dan luas permukaan < ⁴140Å². Prediksi fisiokimia pada senyawa yang terkandung pada senyawa biji trembesi yaitu menggunakan *Lipinski's rule of five* (Hartati *et al.*, 2021).

Analisis Data

Analisis data berupa nilai afinitas senyawa *a-spinasterol* dan senyawa pembanding berupa lopinavir ⁴ terhadap protein target SARS-CoV-2 3C-like Protease yang diukur dengan membandingkan nilai energi bebas ikatan, konstanta inhibisi, dan jumlah residu asam amino yang diikat dengan senyawa *a-spinasterol* dan senyawa pembanding berupa lopinavir. Hasil *docking molecular* berupa energi ikatan. Nilai energi ikatan menunjukkan kekuatan ikatan antara senyawa dengan reseptor. Semakin rendah energi ikatan, maka ikatan tersebut semakin kuat dan stabil. Data yang dipeoleh dianalisis secara deskriptif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perancangan obat merupakan salah satu upaya untuk mengembangkan obat yang sudah ada. Desain obat sering digambarkan sebagai proses pengembangan sistematis yang bertujuan untuk mengembangkan lebih lanjut obat yang sudah ada. Kegiatan ini bertujuan untuk memperoleh obat baru dengan aktivitas yang lebih baik dan untuk mengurangi atau menghilangkan efek samping yang ada melalui metode rekayasa molekuler. Kegiatan tersebut terdiri dari mensintesis serangkaian turunan senyawa induk, mengidentifikasi strukturnya dan menguji aktivitas biologisnya (Pires *et al.*, 2015; Sugiharto *et al.*, 2021). Salah satu metode untuk pencarian kandidat obat baru yaitu dengan menggunakan teknik *molecular docking* menggunakan metode *in silico*. Metode ini bisa pakai untuk memprediksi interaksi reseptor target dengan senyawa uji (Tallei *et al.*, 2020). Sangat penting dilakukan uji

coba kandidat senyawa anticovid-19 untuk formulasi kandidat obat pencegahan penularan virus penyebab Covid-19.

Tabel 1. Hasil Uji In Silico dengan Protein SARS-CoV-2 3C-like Protease

Ligan	Binding Affinity (Kkal/mol)	Residu Asam Amino	Jumlah Residu Asam Amino Disbanding Omarigliptin	Kesamaan Residu Asam Amino yang Terikat (%)
α -spinasterol	-8.4	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Conventional Hydrogen Bond</i> : Glu240 • <i>Van der Walls</i> : Thr292, Asn203, Gly109, Ile200, Pro108, Gln107, Gln110 • <i>Pi-sigma</i> : Phe294 • <i>Alkyl dan Pi-Alkyl</i> : Pro293, Ile249, Leu202, His246 	7	35
Lopinavir (Senyawa pembanding)	-8.2	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Conventional Hydrogen Bond</i> : Ser158, Phe294 • <i>Van der Walls</i> : Val104, Lys102, Leu253, Asn203, Ile249, Gly109, Pro108, Gln107, Gln110, Thr292, Thr111, Asp295, Asn151, Asp153 • <i>Alkyl dan Pi-Alkyl</i> : Pro252, Pro293, Val297, Leu202 	100	100

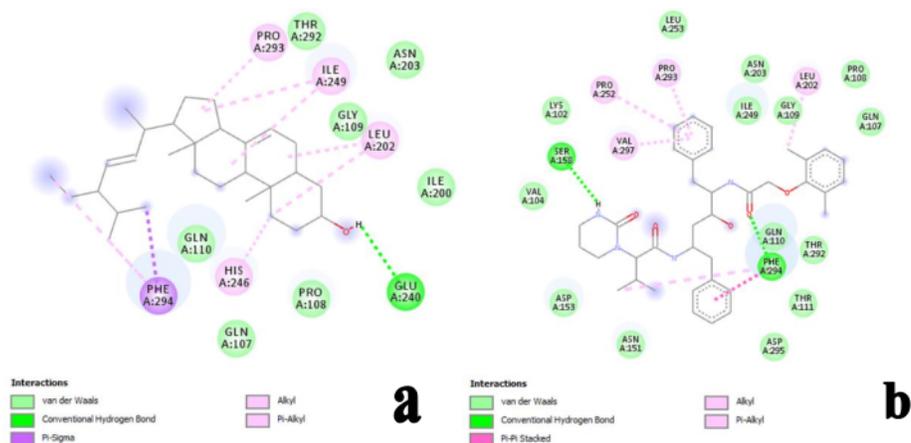
Tabel 1 di atas menunjukkan bahwa senyawa *a-spinasterol* memiliki energi ikat yang lebih tinggi dibandingkan senyawa pembanding. Energi ikat senyawa pembanding berupa lopinavir dan protein SARS-CoV-2 3C-like Protease adalah sebesar 8,2 Kkal/mol. Besarnya energi ikat bebas (ΔG) merupakan indikator pengikatan senyawa aktif dengan protein target. Pengikatan ligan protein hanya terjadi ketika perubahan energi bebas Gibbs (ΔG) sistem adalah negatif. Nilai negatif ini terjadi ketika sistem mencapai kesetimbangan pada tekanan dan suhu konstan. Karena ΔG negatif menentukan derajat asosiasi protein dengan ligan (Hartati *et al.*, 2021; Matter & Güssregen, 2018). Nilai ΔG dapat dipertimbangkan untuk menentukan stabilitas kompleks protein dengan ligan yang ada atau afinitas pengikatan ligan dengan akseptor tertentu (Matter & Güssregen, 2018; Nashihah, 2021) Berdasarkan pernyataan tersebut, senyawa *a-spinasterol* mampu memprediksi ikatan spontan ke situs aktif protein reseptor SARS-CoV-2 3C-like Protease untuk membentuk kompleks protein dengan ligan yang stabil .

Ligan akan berikatan atau berinteraksi dengan reseptor tertentu sehingga menimbulkan efek biologis. Kemampuan mengikat ligan reseptor disebut afinitas. Nilai

afinitas ditentukan oleh energi ikatan bebas, konstanta penghambatan, interaksi permukaan dan jumlah residu asam amino yang terikat. Jika nilai energi ikatan bebas kurang dari atau sama dengan -7 kkal/mol, afinitas senyawa terhadap enzim diharapkan tinggi. Ini berarti bahwa energi menggambarkan spontanitas dan stabilitas ikatan (Purnomo *et al.*, 2015). Konstanta penghambatan yang rendah menunjukkan bahwa penghalang antara ligan dan protein kecil, sehingga mudah berikatan dengan reseptor (Arrasyid *et al.*, 2020; Muttaqin, 2019). Interaksi permukaan yang tinggi menunjukkan kemungkinan besar senyawa aktif berinteraksi dengan protein target. Berdasarkan interaksi antarmolekul antara obat dan protein, residu asam amino menentukan situs aktif enzim (Ishmahdina *et al.*, 2021).

Senyawa dikatakan sangat berpotensi sebagai kandidat obat bila memiliki ikatan hidrogen, dan nilai afinitas ikatnya kurang dari 10. Nilai afinitas ikat merupakan indikator kemampuan ikat senyawa aktif terhadap protein target. Energi bebas adalah perubahan entalpi yang diperlukan untuk memutuskan ikatan tertentu dalam 1 mol molekul penghambat gas. Senyawa aktif diprediksi berpotensi memiliki sifat penghambatan dan interaksi yang kuat jika memiliki posisi interaksi kimia yang sama pada protein target dengan control.

Menurut Mulatsari *et al.* (2020), suatu senyawa dapat memiliki selektivitas yang lebih tinggi pada reseptor uji jika *binding affinity* ikatan senyawa uji lebih rendah dari pada senyawa kontrol. Semakin rendah nilai *binding affinity*, semakin kuat gaya ikat ligan ke reseptor. Semakin rendah nilai *binding affinity*, maka semakin kuat ikatan antara senyawa dengan reseptor karena stabilitas dan kekuatan interaksi non-kovalen antara senyawa dan reseptor. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa senyawa pada daerah *binding site* lebih mudah berinteraksi dengan *native ligand* dibandingkan dengan senyawa kontrol (Prasetiawati *et al.*, 2021). Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa *a-spinasterol* sangat berpotensi sebagai penghambat reseptor SARS-CoV-2 3C-like Protease yang dinyatakan dengan nilai *binding affinity* lebih kecil dengan senyawa pembanding.



Gambar 1 Interaksi Ligan dengan Protein SARS-CoV-2 3C-like Protease (a) α -Spinasterol, dan (b) Lopinavir

Selain melihat nilai *binding affinity*, residu asam amino perlu diperhitungkan sebab akan menentukan residu asam amino yang berikatan dengan reseptor dan untuk mengetahui kekuatan ikatan antara senyawa aktif dan protein reseptor. Suatu senyawa aktif diperkirakan memiliki ikatan yang kuat dengan protein target jika dapat berikatan kuat dengan ikatan hidrogen dengan residu asam amino yang sama dibandingkan dengan senyawa kontrol yaitu lopinavir. Ikatan asam amino residu adapat dilihat pada gambar 1 di atas.

Berdasarkan hasil Tabel 1 di atas ditunjukkan bahwa *a-spinasterol* dan lopinavir mampu berinteraksi dengan reseptor SARS-CoV-2 3C-like Protease. Adanya interaksi tersebut ditandai dengan ikatan asam amino antara ligan dan reseptor. Bentuk interaksi tersebut adalah ikatan hidrogen, hidrofobik, dan elektrostatik. Hubungan ini menentukan kekuatan pengikatan antara obat dan reseptor. Secara umum, pengikatan antara reseptor obat bersifat *reversibel*, sehingga ketika kadar obat dalam cairan ekstraseluler menurun, obat segera meninggalkan reseptor. Ikatan yang terjadi dalam interaksi obat-reseptor harus relatif lemah, tetapi masih cukup kuat untuk bersaing dengan ikatan lain (Basuki & Melinda, 2017).

Sebagian besar hasil *docking* tidak menentukan adanya ikatan kovalen, sebab ikatan kovalen memiliki sifat *irreversible* meskipun ikatan tersebut menghasilkan afinitas yang kuat dan interaksi yang stabil (Prabowo, 2018). Tabel 1 dapat diketahui kesamaan residu asam amino antara senyawa pembanding dan senyawa *a-spinasterol* adalah Asn203, Gly109, Pro108, Gln107, Gln110, Pro293, dan Leu202. Adanya kesamaan residu tersebut dapat diprediksikan bahwa senyawa tersebut memiliki kemiripan dengan senyawa pembanding sehingga dapat digunakan kandidat obat anticovid.

Senyawa bioaktif diprediksi memiliki ikatan yang kuat dengan reseptor target jika dapat mengikat erat melalui ikatan hidrogen dan mengikat dengan satu residu asam amino dari sisi aktif dibandingkan senyawa referensi atau inhibitor. Ikatan hidrogen adalah interaksi elektrostatik antara atom hidrogen yang terikat pada atom elektronegatif dan atom elektronegatif lainnya. Kekuatan ikatan hidrogen berada di bawah ikatan kovalen, tetapi keberadaannya signifikan. Kehadirannya berkontribusi pada struktur dan karakteristik molekul. Ikatan hidrogen pada dunia kedokteran berperan dalam mempelajari desain dan interaksi antara obat molekul dan sistem metabolisme dalam tubuh (Kharisma *et al.*, 2018). Oleh sebab itu senyawa aktif pada biji trembesi dapat digunakan sebagai kandidat obat anticovid, sebab terhadapat ikatan hidrogen dari residu asam amino.

Salah satu langkah yang dilakukan dalam penelitian *in silico* adalah memprediksi sifat fisikokimia menurut *Lipinski Rule of Five*. Analisis sifat fisikokimia merupakan langkah awal dalam penentuan kandidat obat oral. Saat ini, metode tersebut digunakan sebelum melakukan sintesis senyawa menjadi kandidat obat baru (Hartati *et al.*, 2021). Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa senyawa *a-spinasterol* memenuhi 4 kriteria kecuali pada nilai LogP yang melebihi dari aturan *Lipinski Rule of Five*. Sedangkan pada lopinavir juga memenuhi 4 kriteria kecuali pada nilai BM yang terlalu besar dari aturan yang disyaratkan oleh *Lipinski Rule of Five*.

Tabel 2. Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia (*Lipinski Rule of Five*) Senyawa *a-spinasterol* dan Lopinavir

Compound	BM	LogP	Torsion	HBA	HBD	PSA(A ²)	Keterangan
<i>a-spinasterol</i>	412.702*	7.8008	5*	1*	1*	186.349*	Ya, 1 Kesalahan
Lopinavir (Senyawa pembandin)	628.814	4.32814*	15*	5*	4*	272.275*	Ya, 1 Kesalahan

Keterangan: BM = Berat Molekul (<500 g/mol); LogP = logaritma oktano koefisien partisi air (<5); Torsion = ikatan antara atom yang berputar (0-15); HBA = *Hydrogen Bond Acceptors* (<10); HBD = *Hydrogen Bond Donors* (<5); PSA = *Polar Surface Activity* (< 140Å²). * = Memenuhi Kriteria *Lipinski Rule of Five*

Adanya kriteria fisikokimia yang berhubungan dengan absorpsi dan permeabilitas obat yang dapat diterima merupakan langkah pertama dalam bioavailabilitas obat oral. Bila senyawa tidak sesuai dengan *Lipinski Rule of Five*, kemungkinan besar ada masalah dengan penyerapan obat secara oral. Akan tetapi, senyawa yang memenuhi *Lipinski Rule of Five* belum menjamin aktivitasnya baik, sebab hukum tersebut tidak ada hubungannya dengan struktur kimia spesifik senyawa tersebut (Chagas *et al.*, 2018; Lipinski, 2004).

Berdasarkan pada Tabel 2 di atas senyawa *a-spinasterol* memenuhi kriteria dan lopinavir tidak memenuhi kriteria dari berat molekul yaitu kurang dari 500 g/mol. Berat molekul mempengaruhi kemampuan senyawa untuk berdifusi melalui membran sel secara difusi pasif. Jika berat molekul senyawa melebihi 500 g/mol, kemampuan senyawa untuk berdifusi melalui membran sel menjadi semakin besar. Kriteria selanjutnya yaitu parameter LogP yang menggambarkan kemampuan senyawa yang terlarut dalam oktanol/air (Biofilm). Semakin tinggi nilai LogP, semakin hidrofobik senyawa tersebut. Senyawa yang terlalu hidrofobik cenderung memiliki nilai toksisitas yang lebih tinggi karena memiliki waktu retensi yang lebih lama dalam lipid bilayer dan terdistribusi secara luas di dalam tubuh, sehingga mengurangi selektivitas pengikatan pada target. Namun, jika nilai LogP suatu senyawa semakin negatif, senyawa tersebut sulit melewati lapisan ganda lipid (Lipinski, 2004). Berdasarkan hasil penelitian bahwa nilai LogP pada *a-spinasterol* tidak memenuhi kriteria dan lopinavir memenuhi kriteria yang disyaratkan yaitu <5 .

Parameter berikutnya berupa ikatan hidrogen donor dan ikatan hidrogen aseptor. Berdasarkan Tabel 1 di atas menunjukkan bahwa *a-spinasterol* dan lopinavir memenuhi kriteria dari *Lipinski Rule of Five*. Ikatan jenis tersebut dipakai untuk menggambarkan kapasitas ikatan hidrogen suatu senyawa yang diperlukan pada proses absorpsi. Bila jumlah ikatan hidrogen donor ≥ 10 dan akseptor ≥ 5 , maka energi yang diperlukan pada proses absorpsi semakin tinggi. Sifat kimia-fisika senyawa seperti titik didih, titik leleh, kelarutan dalam air, kemampuan dalam membentuk kelat, dan asam sangat dipengaruhi oleh jumlah ikatan hidrogen. Adanya *Lipinski Rule of Five* digunakan untuk menunjukkan solubilitas senyawa dalam menembus sel dengan difusi pasif (Syahputra *et al.*, 2014; Widiandani *et al.*, 2013). Penentuan fleksibilitas dan permeabilitas obat digunakan parameter berupa *torsion* (Chagas *et al.*, 2018). Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa *a-spinasterol* dan lopinavir memenuhi kriteria terkait dengan *torsion*. Obat yang biasanya sudah diserap tubuh bila nilai BM tinggi dan nilai logP rendah. Adanya hal tersebut menunjukkan bahwa struktur tersebut lebih cenderung mempunyai jumlah ikatan yang bisa berotasi lebih tinggi yang mengakibatkan molekul obat menjadi struktural yang jauh lebih fleksibel (Chander *et al.*, 2017).

Lipinski (2004) menyatakan apabila senyawa tidak memenuhi *Lipinski Rule of Five* maka menyebabkan proses penyerapan obat secara oral terganggu. Bila suatu senyawa memenuhi *Lipinski Rule of Five* belum menjamin mempunyai aktivitas yang baik sebab hukum tersebut tidak berkaitan dengan struktur kimia tertentu pada senyawa obat. Berdasarkan pernyataan Chander *et al.* (2017) menyatakan hampir 95% obat yang telah disetujui secara klinis memiliki sifat fisikokimia dengan syarat: Berat Molekul (130 sampai 725 g/mol), Ikatan Hidrogen Donor (0 sampai 6), Ikatan Hidrogen Aseptor (2 sampai 20), Log P (-2 sampai 6.5), dan Atom yang dapat berotasi (0–15). Berdasarkan pernyataan tersebut maka senyawa *a-spinasterol* masih memenuhi syarat apabila akan

digunakan sebagai senyawa obat baru dengan cara meningkatkan permeabilitasnya. Sedangkan senyawa pembanding lopinavir telah terbukti digunakan sebagai obat secara klinis dalam mengobati virus Covid-19

KESIMPULAN

Berdasarkan studi penambatan molekul pada senyawa α -spinasterol biji trembesi terhadap reseptor dengan PDB ID: 6M2N yang berperan sebagai inhibitor 3CL Protease, diperoleh hasil energi ikatan bebas (ΔG) sebesar -8.4 kcal/mol dan lebih kecil dengan senyawa pembanding lopinavir (-8.2 kcal/mol). Residu asam amino pada α -spinasterol yaitu Asn203, Gly109, Pro108, Gln107, Gln110, Pro293, dan Leu202 yang memiliki residu asam pada lopinavir dalam pembentukan ikatan hidrogen pada pengikatan senyawa pada protein 3CL Protease dari SARS-CoV-2. Sedangkan berdasarkan hukum *Lipinski Rule of Five*, senyawa α -spinasterol masih memenuhi syarat bila dipakai sebagai kandidat senyawa obat dengan meningkatkan permeabilitasnya sehingga dapat digunakan obat alternatif pengganti lopinavir.

UCAPAN TERIMAKASIH

Kami mengucapkan terimakasih kepada Institut Ilmu kesehatan Bhakti Wiyata Kediri

DAFTAR PUSTAKA

- Amri, I. A., Qosimah, D., & Nugroho, W. (2019). *Pengantar Virologi Veteriner*. Malang: Universitas Brawijaya Press.
- Ariyati, M., Masyithah, N., & Ahmad, I. (2020). Penambatan Molekular Senyawa Metabolit Sekunder dari Daun Kelor sebagai Inhibitor Protease Utama dari SARS-CoV-2. In *Proceeding of Mulawarman Pharmaceuticals Conferences* (hal. 109–113).
- Arrasyid, M. A. A., Damayanti, D. S., & Lestari, R. D. (2020). Studi In Silico Senyawa Aktif Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber officinale* Rosc.) terhadap Penghambatan Asetilkolinesterase, β -Tubulin dan Aktivasi Kanal Kalsium sebagai Antelmintik. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 8(2), 147–158.
- Bailly, C. (2021). Medicinal Properties and Anti-inflammatory Components of Phytolacca (Shanglu). *Digital Chinese Medicine*, 4(3), 159–169.
- Basuki, S. A., & Melinda, N. (2017). Prediksi Mekanisme Kerja Obat Terhadap Reseptornya Secara in Silico (Studi pada Antibiotika Sefotaksim). In *PROSIDING Rapat Kerja Fakultas Ilmu Kesehatan* (Vol. 0, hal. 89–94). Malang: Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang.
- Chagas, C. M., Moss, S., & Alisaraie, L. (2018). Drug Metabolites and Their Effects on the Development of Adverse Reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International Journal of Pharmaceutics*, 549(1–2), 133–149.

- Chander, S., Tang, C.-R., Al-Maqtari, H. M., Jamal, J., Penta, A., Hadda, T. Ben, ... Sankaranarayanan, M. (2017). Synthesis and Study of Anti-HIV-1 RT Activity of 5-Benzoyl-4-Methyl-1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,5-Benzodiazepin-2-One Derivatives. *Bioorganic Chemistry*, 72, 74–79.
- Dong, S., Sun, J., Mao, Z., Wang, L., Lu, Y.-L., & Li, J. (2020). A Guideline for Homology Modeling of the Proteins from Newly Discovered Betacoronavirus, 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Journal of Medical Virology*, 92(9), 1542–1548.
- Forni, D., Cagliani, R., Arrigoni, F., Benvenuti, M., Mozzi, A., Pozzoli, U., ... Sironi, M. (2021). Adaptation of The Endemic Coronaviruses HCoV-OC43 and HCoV-229E to The Human Host. *Virus Evolution*, 7(2), 1–11.
- Han, Y. J., Lee, K. H., Yoon, S., Nam, S. W., Ryu, S., Seong, D., ... Shin, J. Il. (2021). Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), Middle East Respiratory Syndrome (MERS), and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of In Vitro, In Vivo, and Clinical Trials. *Theranostics*, 11(3), 1207–1231. <https://doi.org/10.7150/thno.48342>
- Hartati, F. K., Djauhari, A. B., & Kharisma, V. D. (2021). Evaluation of Pharmacokinetic Properties, Toxicity, and Bioactive Cytotoxic Activity of Black Rice (*Oryza sativa* L.) as Candidates for Diabetes Mellitus Drugs by in silico. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11(4), 12301–12311.
- Ishmahdina, A., Martino, Y. A., & Damayanti, D. S. (2021). Studi In Silico Potensi Antidiabetes Senyawa Aktif Produk Fermentasi Biji Kacang Merah (*Phaseolus vulgaris* L.) Dalam Menghambat Enzim Alpha Amylase Dan Maltase-Glucoamylase. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 9(2), 1–12.
- Jo, S., Kim, S., & Shin, D. H. (2020). Inhibition of SARS-CoV 3CL Protease by Flavonoids. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35(1), 145–151.
- Kharisma, V. D., Septiadi, L., & Syafrudin, S. (2018). Prediction of Novel Bioactive Compound from Zingiber officinale as Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTIs) of HIV-1 through Computational Study. *Bioinformatics and Biomedical Research Journal*, 1(2), 49–55.
- Kumara, V., Kian-Pin Tan, Wang, Y.-M., Lina, S.-W., & Liang, P.-H. (2016). Identification, Synthesis and Evaluation of SARS-CoV and MERS-CoV 3C-Like Protease Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24(13), 3035–3042.
- Lipinski, C. A. (2004). Lead-and Drug-Like Compounds: The Rule-of-Five Revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341.
- Liu, D. X., Liang, J. Q., & Fung, T. S. (2021). Human Coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1 (Coronaviridae). *Encyclopedia of Virology*, 428–440.
- Matter, H., & Güssregen, S. (2018). Characterizing Hydration sites in Protein-Ligand

- Complexes Towards the Design of Novel Ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28(14), 2343–2352.
- Mulatsari, E., Martati, T., Mumpuni, E., & Dewi, N. L. (2020). In Silico Analysis of Antiviral Activity of Analog Curcumin Compounds. *Jurnal Jamu Indonesia*, 5(3), 114–121.
- Muttaqin, F. Z. (2019). Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction. *Journal of Pharmacopolium*, 2(2), 112–121.
- Nashihah, S. (2021). Studi Penambatan Molekuler Senyawa Flavonoid Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) Terhadap SARS-CoV-2 3CL Protease. *Medical Sains: Jurnal Ilmiah Kefarmasian*, 6(1), 9–24.
- Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066–4072.
- Prabowo, S. A. A. E. (2018). Profil In Silico Interaksi Senyawa Alam Ketumbar dan Adas Bintang Sebagai Inhibitor Peptida Deformilase *Mycobacterium tuberculosis* (3SVJ dan 1WS1) Menggunakan Bantuan PyRx-Vina. In *Proceeding of The URECOL* (hal. 402–408).
- 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), 8–20.
- Purnomo, Y., Soeatmadji, D. W., Sumitro, S. B., & Widodo, M. A. (2015). Anti-diabetic Potential of *Urena lobata* Leaf Extract Through Inhibition of Dipeptidyl Peptidase IV Activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(8), 645–649.
- Rothana, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The Epidemiology And Pathogenesis Of Coronavirus Disease (Covid-19) Outbreak. *Journal of Autoimmunity*, 109, 102433–102436.
- Shofi, M. (2021). Studi In Silico Senyawa Kuarsetin Daun Kencana Ungu (*Ruellia tuberosa* L.) Sebagai Agen Antikanker Payudara. *Jurnal Sintesis*, 2(1), 1–9.
- Sugiharto, M. I., Bintari, Y. R., & Damayanti, D. S. (2021). Mekanisme Senyawa Aktif Daun Sirsak (*Annona muricata* Linn.) Sebagai Anti Diabetes: Studi In Silico. *Jurnal Kedokteran Komunitas*, 9(2), 1–13.
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Kurniawan, H., ... Yuniastuti, E. (2020). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), 45–67.

- Syahputra, G., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. (2014). Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1), 55–67.
- Tallei, T. E., Tumilaar, S. G., Niode, N. J., Fatimawali, Kepel, B. J., Idroes, R., ... Emran, T. Bin. (2020). Potential of Plant Bioactive Compounds as SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) and Spike (S) Glycoprotein Inhibitors: A Molecular Docking Study. *Scientifica*, 1–18.
- Theerawatanasirikula, S., Kuo, C. J., Lekcharoensuk, N., & Porntippa, P. (2020). In Silico and In Vitro Analysis of Small Molecules and Natural Compounds Targeting The 3CL Protease of feline Infectious Peritonitis Virus. *Antiviral research*, 174, 104697, 174, 104697–104706.
- Ton, A.-T., Gentile, F., Hsing, M., Ban, F., & Cherkasov, A. (2020). Rapid Identification of Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease by Deep Docking of 1.3 Billion Compounds. *Molecular Informatic*, 39(8), 2000028–2000035.
- Vinodhini, S., & Rajeswari, D. (2018). Review on Ethnomedical Uses, Pharmacological Activity and Phytochemical Constituents of *Samanea saman* (jacq.) Merr. Rain Tree. *Pharmacog Journal*, 10(2), 202–209.
- Widiandani, T., Hardjono, S., Sondakh, R., & Zahra, R. (2013). Docking dan Modifikasi Struktur Senyawa baru Turunan Parasetamol. *Berkala Ilmiah Kimia Farmasi*, 2(1), 41–45.
- Zhou, J., Fang, L., Yang, Z., Xu, S., Lv, M., Sun, Z., ... Xiao, S. (2019). Identification of Novel Proteolytically Inactive Mutations in Coronavirus 3C-Like Protease Using a Combined Approach. *The FASEB Journal*, 33(12), The FASEB Journal, 33(12), 14575-14587.

Analisis Senyawa α -spinasterol Pada Biji Trembesi (*Samanea saman* (jacq.) Merr) Terhadap Penghambatan 3C-like Protease SARS-CoV-2 Melalui Uji In Silico

ORIGINALITY REPORT

17%

SIMILARITY INDEX

17%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

0%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	etheses.uin-malang.ac.id Internet Source	10%
2	jurnal.aiptlmi-iasmlt.id Internet Source	3%
3	media.neliti.com Internet Source	2%
4	riset.unisma.ac.id Internet Source	2%

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches < 2%