

## STUDI IN SILICO SENYAWA AKTIF DAUN KELOR (*Moringae oleifera* F) SEBAGAI ANTI SARS-CoV-2

Saeful Amin<sup>1\*</sup>, Rahmat Julian<sup>1</sup>, Andri Prasetyo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

<sup>2</sup> Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Pancasila

\*Email: saefulamin@universitas-bth.ac.id

Received: 25/05/2024, Revised: 21/06/2024, Accepted: 21/06/2024, Published: 08/08/2024

### ABSTRAK

SARS-CoV-2 adalah virus RNA untai positif yang dapat menginfeksi semua orang. Senyawa metabolit sekunder yang terkandung pada daun kelor berpotensi sebagai antivirus yang bekerja spesifik. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui aktivitas antivirus senyawa metabolit daun kelor pada reseptor SARS-CoV-2 main protease. Metode yang digunakan adalah studi komputasi dengan molekular docking, dan simulasi molecular dynamic serta prediksi sintesis dari senyawa uji. Dari hasil studi komputasi molecular docking senyawa uji daun kelor terhadap 4 reseptor SARS-CoV-2 dengan kode PDB 5R7Y, 7JKV, 7TLL, 7VH8 yang sudah divalidasi didapatkan 2 senyawa terbaik dari 29 senyawa dan obat pembanding pada masing-masing reseptor, untuk senyawa uji terbaik dari reseptor 7TLL yaitu senyawa 4-(4-asetilrhannosida) dan pada reseptor 5R7Y, 7JKV, dan 7VH8, yaitu senyawa 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosylglucosinalbin dengan binding affinity terendah dari senyawa terbaik ada pada reseptor 7JKV yakni dengan skor docking -108,15. Hasil uji molecular dynamic masing masing senyawa uji terbaik didapatkan hasil yang stabil terhadap ligan reseptor rata-rata nilai RMSD dan RMSF masing-masing tidak melebihi parameter yang ditentukan. Hasil prediksi sintesis dari masing-masing senyawa uji, senyawa bisa disintesis dengan menggunakan prosedur yang dihasilkan oleh chemical.ai. Hasil in silico kedua senyawa dapat dikatakan berpotensi sebagai pengobatan Anti SARS-CoV-2.

**Kata kunci** : SARS-CoV-2, *Moringae oleifera*, In Silico, Antivirus.

### ABSTRACT

*SARS-CoV-2 was a positive-strand RNA virus that could infect all people. Secondary metabolite compounds contained in moringa leaves had the potential to act as specific antivirals. The aim of the research was to determine the activity of antiviral compounds and to identify which moringa leaf metabolite compound on the SARS-CoV-2 main protease receptor as an antiviral agent. The methods used were computational studies with molecular docking, molecular dynamic simulations, and prediction of synthesis of the test compounds. From the computational molecular docking study of the moringa leaf test compounds against 4 SARS-CoV-2 receptors with PDB codes 5R7Y, 7JKV, 7TLL, and 7VH8 that had been validated, 2 best compounds out of 29 compounds and reference drugs were obtained for each receptor. The best test compound for the 7TLL receptor was 4-(4-acetylrrhamnoside), and for the 5R7Y, 7JKV, and 7VH8 receptors, it was 4-O-alpha-L-rhamnopyranosylglucosinalbin with the lowest binding affinity of the best compounds being on the 7JKV receptor with a docking score of -108.15. The molecular dynamic*

test results of each best test compound were stable against the receptor ligand with the average RMSD and RMSF values not exceeding the specified parameters. The predicted synthesis route of each test compound was that the compounds could be synthesized using procedures generated by chemical.ai. Base on *in silico* results, both compounds could be considered as potential treatments for anti-SARS-CoV-2.

**Keywords:** SARS-CoV-2, *Moringae oleifera*, *In Silico*, Antivirus.

## PENDAHULUAN

Pada tahun 2019 Desember di Wuhan, Cina telah menyebabkan wabah global yang besar yaitu adanya wabah infeksi penularan yang disebut dengan coronavirus (Lai et al., 2020). Sejak munculnya wabah ini, WHO menetapkannya sebagai “Darurat Kesehatan masyarakat yang menjadi perhatian Internasional” penularan SARS-CoV-2 dapat ditularkankan dan menyebar ke seluruh dunia termasuk Indonesia (Sivani et al., 2021).

*In silico* digunakan sebagai pencari kandidat obat baru dengan metode komputasi, metode *in silico* ini sangat banyak membantu para ahli peneliti untuk memberikan hasil penemuan sebelum dilakukannya metode *in vitro* atau pun *in vivo* karena menemukan obat baru sangatlah tidak mudah dan harus dilakukan banyak pengujian. Studi *in-silico* dapat memprediksi molekul baru dan juga fungsinya (Amanda, 2021). Pada tahun 2021 telah dilakukan penelitian oleh Fajri, berdasarkan hasil penelitiannya, senyawa utama bioaktif daun kelor yang berpotensi besar sebagai antivirus diantaranya *Kaemferol*, *Quersetin*, *Niazimin*, *Apigenin*

(Fajri, 2021). Isolasi dan identifikasi senyawa tanaman daun kelor (*Moringa oleifera* L) memiliki aktivitas sebagai antivirus dan antiinflamasi, glucomoringin memiliki efek penghambatan yang kuat terhadap virus H1N1 yang merupakan virus flu babi (Xiong et al., 2020).

Reseptor yaitu suatu protein yang spesifik terdapat pada tubuh yang berinteraksi dengan suatu obat. Reseptor adalah molekul kecil obat yang dapat berinteraksi menjadikan suatu kompleks secara reversibel yang akhirnya menyebabkan respon. COVID-19 ini diawali dengan adanya ikatan antara reseptor ACE2 pada sel tubuh manusia dengan protein *spike* pada SARS-CoV-2 setelah terjadi infeksi. Salah satu target obat dengan karakterisasi terbaik di antara virus corona adalah Protease utama (Mpro, atau disebut 3CLpro) karena peran esensialnya dalam penghambatan replikasi SARS-CoV-2 memproses poliprotein yang mengkatalisis dari RNA virus. Kesamaan mode 3D dan pengikatan dengan ligan yang diketahui Mpro beroperasi pada tidak kurang dari 11 situs pembelahan pada poliprotein besar 1ab (Ullrich & Nitsche, 2020).

## METODE PENELITIAN

### Jalannya Penelitian

#### 1. Docking

Preparasi struktur ligan diunduh di laman *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Konformasi sebanyak 10 struktur disimpan dalam format .mol2 (*calculation - conformation - conformer*).

Reseptor dan ligan di *docking* dengan menggunakan *software* PLANTS (*protein-ligan-ANT System*) dan CMD (*Command Prompt*). Validasi hasil *docking* dengan cara menghitung nilai *root mean square deviation* (RMSD). Analisis *docking* dikatakan memenuhi syarat, jika nilai RMSD yang diperoleh kurang ataupun sama dengan 2,0Å (Rollando, 2018).

Untuk men-*docking* senyawa ligan utama pada tanaman daun kelor, pengerjaan *docking* selanjutnya sama dengan cara *docking* sebelumnya.

Analisis hasil *docking* ligan uji terhadap reseptor target dilakukan dengan cara mengambil data dari hasil nilai validasi *docking* dan hasil visualisasi *docking*, analisis hasil nilai *docking* dapat dilihat skoring *docking* terbaik yang merupakan nilai terendah dari ligan uji terhadap reseptor yang telah di validasi (Purnomo, 2011). Setelah itu analisis visualisasi *docking* dapat dilihat dengan mengambil data dari hasil interaksi dan ikatan yang

terjadi antara ligan dengan reseptor target, dengan menggunakan bantuan program LIGPLOT dan *Discovery Studio* (Ruswanto, Nofianti, dkk., 2018).

#### 2. Molecular Dynamic

Simulasi dinamik antara reseptor SARS-CoV-2, obat pembanding dan senyawa kandidat dari daun kelor terbaik disiapkan untuk dilakukan proses simulasi *molecular dynamic* menggunakan *software* AmberTools22 yang dijalankan pada web site <https://googlecollabs.com>. Web ini merupakan *platform* penyedia simulasi molekular dynamics dengan pengoprasian python3 (Salomon-Ferrer et al., 2013), Penggunaan google colabs yang pertama yaitu dengan cara menyiapkan penyimpanan file yang digunakan untuk menyimpan data dari output simulasi yaitu berupa google drive yang tersedia di google agar bisa terhubung langsung pada google colabs saat penyimpanan. Setelah itu persiapan file untuk simulasi berupa file protein dengan format file (protein.pdb) dan file ligan uji dengan format (ligand .pdb).

Setelah itu dilakukan tahap kedua dengan menginstal *software* dan GPU untuk simulasi molekular dinamik pada *google colabs*. Selanjutnya tahapan parameter untuk topologi ligan yang digunakan pada simulasi yaitu sesuai dengan *default* nya dengan *force field* ligan (FF19SB) dengan tipe air (TIP3P) dan mengatur *size box* yang

digunakan. Setelah itu mengatur ion dan konsentrasi yang digunakan. setelah itu tahap selanjutnya menentukan dan mengatur parameter equilibrasi molekular dinamik berupa *force field* ligan yang digunakan GAFF2, minimisasi langkah yang digunakan 1000 *steps*, waktu simulasi 10ns (nanosecond), mengatur temperature dan tekanan yang akan dipakai saat simulasi molekular dinamik. Parameter yang akan dianalisis yaitu fluktuasi energi potensial *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dan *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF) (Karyawati et al., 2019).

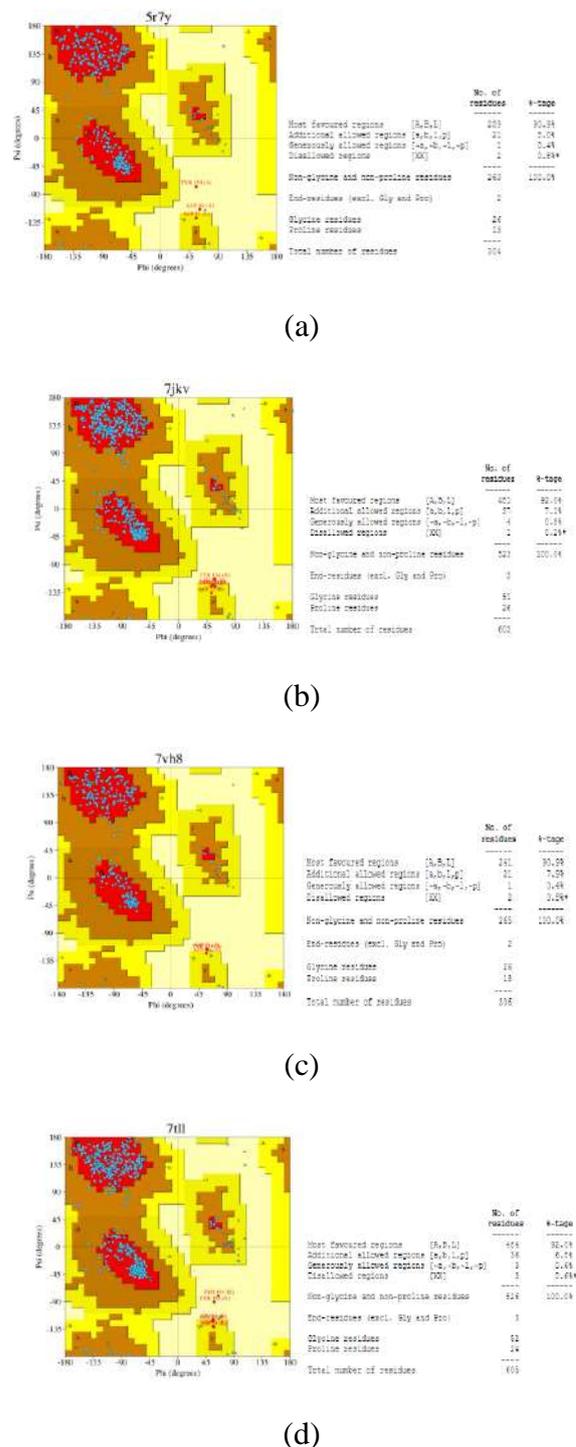
### 3. Prediksi Sintesis

Sintesis senyawa daun kelor dilakukan dengan cara memprediksi senyawa yang berpotensi untuk dapat di sintesis lebih lanjut dengan melihat persamaan reaksi kimia yang terjadi. Senyawa dimasukkan pada laman <https://chemical.ai/> lalu senyawa akan diolah berdasarkan struktur dari senyawa itu tersebut dan menghasilkan produk reaksi atau cara untuk mensintesisnya.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Reseptor yang digunakan yaitu reseptor main protease dengan kode PDB 5R7Y, 7JKV, 7TLL, 7VH8 dapat dilihat pada **Gambar 1** suatu struktur reseptor dikatakan stabil apabila residu asam amino non-glisin pada disallowed regions (Rendah

yang tidak diinginkan)  $\leq 15\%$ . Semakin rendah persentase *disallowed regions* maka tingkat kesetabilannya semakin tinggi. \



**Gambar 1.** Analisis plot ramacandran Reseptor Main protease (a) 5R7Y, (b)7JKV, (c)7TLL, (d)7VH8.

Berdasarkan analisis plot ramacandran pada **Gambar 1** struktur protein 5R7Y memiliki jumlah asam amino disallowed regions 0,8%, protein 7JKV memiliki disallowed regions 0,2%, protein 7TLL memiliki disallowed regions 0,6%, protein 7VH8 memiliki disallowed regions 0,8%. Yang diperoleh dari sinar difraksi sinar-X dengan resolusi masing-masing 1,65Å, 1,25Å, 1,63Å, dan 1,59Å.

### 1. Docking

Sebelum dilakukan docking terhadap senyawa maka validasi metode docking dilakukan dengan me-redocking ligand asli dengan proteinya.

**Tabel 1.** Hasil validasi reseptor SARS-CoV-2

Kode PDB	Grid Box			RMSD (Å)
	X	Y	Z	
5R7Y	10,39	-2,22	24,30	1,52
7JKV	-19,74	62,73	0,40	1,11
7TLL	-2,28	-0,90	13,69	1,22
7VH8	-18,76	17,14	-25,14	1,27

Berdasarkan **Tabel 1** keempat reseptor yang digunakan memiliki nilai RMSD  $\leq 2,0\text{Å}$  yang menunjukkan bahwa metode docking telah valid dan pengaturan parameter grid box yang digunakan telah memenuhi kriteria validitas metode docking.

Simulasi Docking ligan dengan reseptor dilakukan dengan cara mendocking 29 senyawa daun kelor dan obat perbandingan yaitu Remdesivir. Obat perbandingan, senyawa yang telah diunduh dari pubchem di docking menggunakan

PLANTS dengan cara yang sama saat validasi reseptor. Senyawa uji di docking dengan masing-masing reseptor yang telah di validasi yaitu reseptor main protease SARS-CoV-2 dengan kode PDB (5R7Y, & JKV, 7TLL, 7VH8).

Berdasarkan **Tabel 2** Hasil analisis molecular docking pada reseptor 5R7Y dengan ligan uji meskipun obat perbandingan remdesivir lebih baik dari semua perbandingan hampir semua senyawa metabolit sekunder dari daun kelor memiliki nilai rata-rata binding affinity yang kecil dari penambahan native ligan dan obat perbandingan Favipiravir.

Bisa ditambahkan obat perbandingan yang digunakan apa saja.

Dari semua senyawa tanaman daun kelor ada 3 senyawa terbaik yang nilai dockingnya lebih kecil atau lebih baik dari Native ligan, obat Favipiravir, Molnupiravir dan Nirmretelvir yaitu senyawa 4-(4-asetilrhannosida) dengan nilai binding affinity -96,654 – O – alpha – L – hamnopyranosylglucosinalbin dengan nilai binding affinity -97,68 dan senyawa Rutin dengan nilai binding affinity -89,29.

Satuan hasil dockingnya dapat ditambahkan pada table maupun pada tulisan di paragrafnya.

**Tabel 2.** Analisis Hasil Doking Senyawa Dengan Obat Reseptor 5R7Y

No	Nama Senyawa	Binding Affinity
1.	Native ligan	-63,91
2.	Favipiravir	-53,35
3.	Molnupiravir	-78,41
4.	Nirmatrelvir	-88,88
5.	Remdesivir	-105,54
6.	4-O-alpha-L-Rhamnopyranosylglucosinalbin	<b>-97,68*</b>
7.	4-(4-asetilrhamnosida)	<b>-96,65*</b>
8.	Rutin	<b>-89,29*</b>

**Keterangan :** \*: Skor docking ligan senyawa uji lebih kecil dari skor docking ligan alami

**Tabel 3.** Analisis Hasil Doking Senyawa Dengan Obat Reseptor 7JKV

No	Nama Senyawa	Binding Affinity
1.	Native ligan	-121,82
2.	Favipiravir	-60,21
3.	Molnupiravir	-86,79
4.	Nirmatrelvir	-95,01
5.	Remdesivir	-119,66
6.	4-O-alpha-L-Rhamnopyranosylglucosinalbin	<b>-108,15*</b>
7.	4-(4-asetilrhamnosida)	<b>-100,06*</b>
8.	rutin	<b>-99,44*</b>

**Keterangan :** \*: Skor docking ligan senyawa uji lebih kecil dari skor docking ligan alami

Berdasarkan **Tabel 3** hasil analisis molecular *docking* pada reseptor 7JKV dengan ligan uji meskipun Native ligan dan obat pembanding Remdesivir lebih baik dari semua senyawa, hampir semua senyawa memiliki nilai rata-rata binding affinity yang kecil dari penambatan obat pembanding Favipiravir. Namun pada senyawa tanaman

daun kelor ada 3 senyawa yang nilainya lebih baik dari pembanding obat Favipiravir, Molnupiravir dan Nirmatrelvir yaitu senyawa 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosylglucosinalbin dengan nilai binding affinity -108,15 Rutin dengan nilai binding affinity -100,06 dan 4-(4-asetilrhamnosida) dengan nilai binding affinity -99,44.

**Tabel 4.** Analisis Hasil Doking Senyawa Dengan Obat Reseptor 7TLL

No	Nama Senyawa	Binding Affinity
1.	Native ligan	-104,54
2.	Favipiravir	-59,07
3.	Molnupiravir	-84,57
4.	Nirmatrelvir	-101,07
5.	Remdesivir	-116,49
6.	4-(4-asetilrhamnosida)	<b>-102,75*</b>
7.	Niazirin	<b>-100,36*</b>
8.	4-O-alpha-L-Rhamnopyranosylglucosinalbin	<b>-97,66*</b>

**Keterangan :** \*: Skor docking ligan senyawa uji lebih kecil dari skor docking ligan alami

Berdasarkan hasil analisis pada **Tabel 4** hasil molecular docking pada reseptor 7TLL dengan ligan uji didapatkan binding affinity pada semua senyawa yang rata-ratanya lebih baik dari pembanding obat Favipiravir dengan skor docking -59,07. Meskipun Native ligan dan obat pembanding Remdesivir lebih baik dari semua senyawa, hampir semua senyawa memiliki nilai rata-rata binding affinity yang

kecil dari penambahan obat pembanding Favipiravir.

Namun pada senyawa tanaman daun kelor ada 1 senyawa yang mengalahkan pembanding dengan nilai yang lebih baik dari pembanding obat Favipiravir, Molnupiravir dan Nirmatrelvir yaitu senyawa 4-(4-asetilrhamnosida) dengan nilai binding affinity -108,15 dan 2 senyawa yang lebih baik dari pembanding obat Favipiravir dan Molnupiravir yaitu senyawa *Niazirin* dengan nilai binding affinity -100,36 dan 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosylglucosinalbin dengan nilai binding affinity -97,66.

**Tabel 5.** Analisis Hasil Doking Senyawa Dengan Obat Reseptor 7VH8

No	Nama Senyawa	Binding Affinity
1.	<b>Native ligan</b>	-103,98
2.	<b>Favipiravir</b>	-56,81
3.	<b>Molnupiravir</b>	-83,96
4.	<b>Nirmatrelvir</b>	-102,42
5.	<b>Remdesivir</b>	-124,41
6.	4-O-alpha-L-Rhamnopyranosylglucosinalbin	<b>-105,62*</b>
7.	4-(4-asetilrhamnosida)	<b>-102,43*</b>
8.	Rutin	<b>-102,20*</b>

**Keterangan :** \*: Skor docking ligan senyawa uji lebih kecil dari skor docking ligan alami

Berdasarkan analisis pada **Tabel 5** Hasil molecular docking pada reseptor 7VH8 dengan ligan uji. Meskipun binding affinity Native ligan dan obat pembanding obat Remdesivir lebih baik dari semua

senyawa, hampir semua senyawa memiliki nilai rata-rata binding affinity yang kecil dari penambahan obat pembanding Favipiravir. Namun pada senyawa tanaman daun kelor ada 3 senyawa terbaik yang nilainya lebih kecil atau lebih baik dari pembanding yaitu senyawa 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosylglucosinalbin dengan nilai binding affinity -108,15 yang lebih baik dari pembanding. Senyawa 4-(4-asetilrhamnosida) dengan nilai binding affinity -102,430 lebih baik dari tiga pembanding Favipiravir, Molnupiravir, dan Nirmatrelvir dan senyawa *Rutin* dengan nilai binding affinity -102,203 yang lebih baik dari pembanding Favipiravir dan Molnupiravir.

Dari rata-rata seluruh senyawa metabolit sekunder daun kelor, senyawa yang memiliki nilai penambahan yang baik terhadap reseptor target yaitu senyawa 4-(4-asetilrhamnosida), 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosylglucosinalbin. Hal tersebut karena tidak masing-masing senyawa akan cocok dengan reseptor yang ditargetkan dan energi ikatan yang terjadi pada setiap senyawa ditentukan oleh kesamaan struktur antara ligan dengan sisi aktif protein. Semakin banyak kesamaan residu asam amino yang terikat melalui ikatan hydrogen dibandingkan pembandingnya, maka semakin kuat afinitas ligan terhadap protein target, sehingga

senyawa tersebut memiliki potensi yang lebih baik dan stabil.

Pada table dapat ditambahkan asam amino yang terlibat dalam ikatan ligan-reseptornya.

## 2. *Molecular Dynamic*

Simulasi *molecular dynamic* dilakukan pada semua reseptor SARS-CoV-2 dengan native ligand masing-masing reseptor, obat perbandingan Favipiravir dan senyawa uji terbaik yaitu senyawa 4-(4-asetilrhamnosida), 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosyl glucosinalbin.

Berdasarkan **Gambar 2** Grafik Hasil Analisis simulasi *molecular dynamic* pada reseptor 5R7Y terhadap protein - ligan, dapat dilihat bahwa native ligand, obat favipiravir dan senyawa uji 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosyl glucosinalbin hasil RMSD yang diperoleh ketiga senyawa tersebut 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosyl glucosinalbin berada pada RMSD  $\pm 2\text{\AA}$  yang paling tinggi berbeda dengan dengan perbandingan lainnya meskipun ada penurunan pada waktu 2ns dengan RMSD di 1,5  $\text{\AA}$ . RMSD masih dapat dikatakan stabil karena fluktuasi dari ligan-reseptor tidak melebihi RMSD 2,0 $\text{\AA}$ . Selanjutnya untuk hasil RMSF dapat dilihat pada **Gambar 2** pada grafik analisis RMSF hasil dari ketiga senyawa tersebut ligan uji yang terendah yaitu ada pada senyawa uji 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosyl glucosinalbin dengan

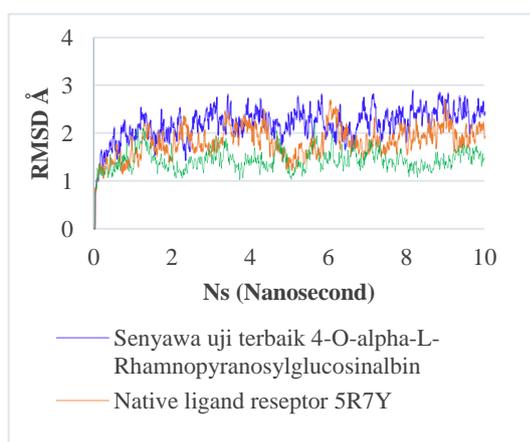
nilai RMSF  $\pm 1\text{\AA}$ . Nilai RMSF dari senyawa uji tersebut dikatakan lebih stabil dari perbandingan karena tidak ada fluktuasi naik secara signifikan. Berdasarkan **Gambar 2** Grafik Hasil Analisis simulasi *molecular dynamic* pada reseptor 7JKV terhadap protein – ligan. Perbandingan Pada native ligand, obat Favipiravir dan senyawa uji 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosyl glucosinalbin hasil RMSD yang terendah dan paling stabil diperoleh oleh senyawa uji 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosyl RMSD yang cukup Stabil yaitu  $\pm 1\text{\AA}$  meski ada kenaikan bertahap Simulasi ligan-reseptor yang didapatkan dikatakan stabil karena masih pada rentan 2,0 $\text{\AA}$  dan senyawa uji dikatakan lebih baik daripada perbandingan lainnya.

Hasil RMSF dapat dilihat pada **Gambar 2** pada grafik analisis RMSF hasil dari ketiga senyawa tersebut ligan uji yang terendah dan paling stabil yaitu ada pada senyawa uji 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosyl glucosinalbin dengan nilai RMSF  $\pm 1\text{\AA}$  dan residu rentan di 100-300 hanya berbeda pada saat awal simulasi ada pada 6 $\text{\AA}$  dan saat akhir simulasi senyawa 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosyl glucosinalbin pada residu 300 dan nilai RMSF ada di  $\pm 2\text{\AA}$ .

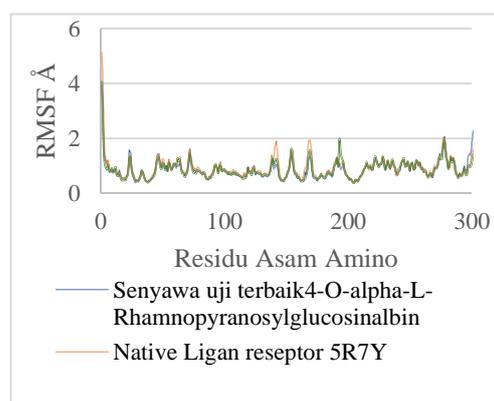
Berdasarkan **Gambar 2** grafik yang terlihat dari ketiga senyawa nilai RMSD terendah yaitu ada pada Native ligand dan berjalan stabil. Untuk senyawa 4-(4-asetilrhamnosida) Hasil dari grafik

menunjukkan bahwa senyawa stabil di RMSD 1,5Å saat berjalan di 0-4ns setelah itu system naik bertahap sampai mencapai RMSD 2Å yang dimana molekul molekul terjadi kenaikan kesetabilan sampai 2,5Å perbandingan yang dihasilkan tidak jauh berbede dengan obat dan native ligand, dan RMSD tertinggi ada pada senyawa uji 4-(4-asetilrhannosida) tertinggi ada pada angka 2,5 Å tetapi pada saat waktu ke 4-6ns senyawa tersebut mengalami kesetabilan sistem meskipun tidak jauh berbeda dengan obat Favipiravir. Simulasi ligan-reseptor yang didapatkan dikatakan stabil karena masih pada rentan 2,5Å. Untuk hasil RMSF dapat dilihat pada **Gambar 2** pada grafik analisis RMSF hasil dari ketiga senyawa tersebut ligan-reseptor uji yang terendah

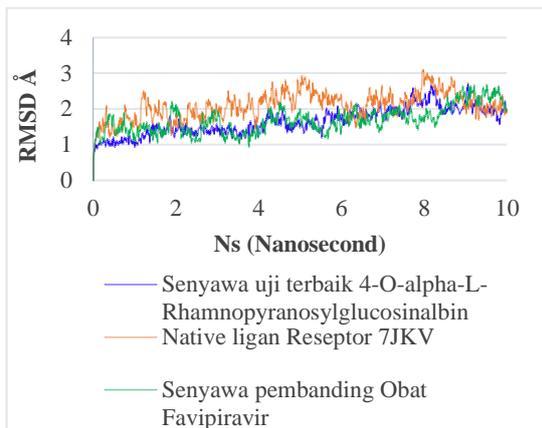
yaitu ada pada senyawa uji 4-(4-asetilrhannosida) dengan nilai RMSF  $\pm 1$  Å. Nilai RMSF dari senyawa uji tersebut dikatakan lebih stabil dari pembanding native ligand dan obat Favipiravir karena tidak ada fluktuasi naik secara signifikan pada residu asam amino. Berdasarkan **Gambar 2** grafik yang terlihat dari ketiga senyawa hampir semua senyawa uji stabil di RMSD  $\pm 1,5$ Å terjadi naik turun namun stabil meskipun ada kenaikan bertahap pada waktu 0-2ns Native ligand perbandingan yang dihasilkan tidak jauh berbeda dengan obat dan senyawa uji, dan RMSD tertinggi ada pada senyawa uji 4-(4-asetilrhannosida) yakni 2 Å. Simulasi ligan-reseptor yang didapatkan dikatakan stabil karena masih pada rentang 2,5Å.



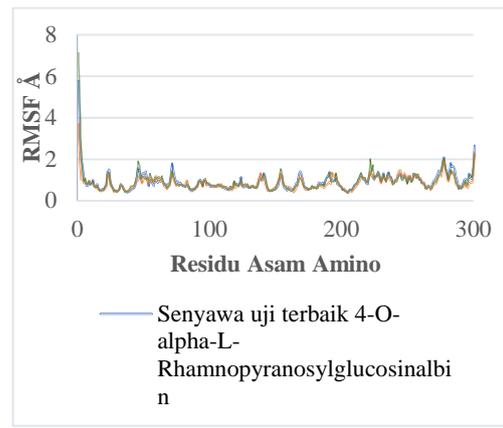
(a)



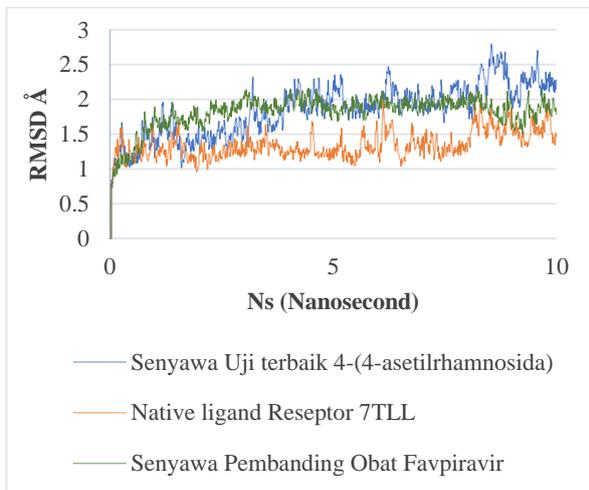
(a)



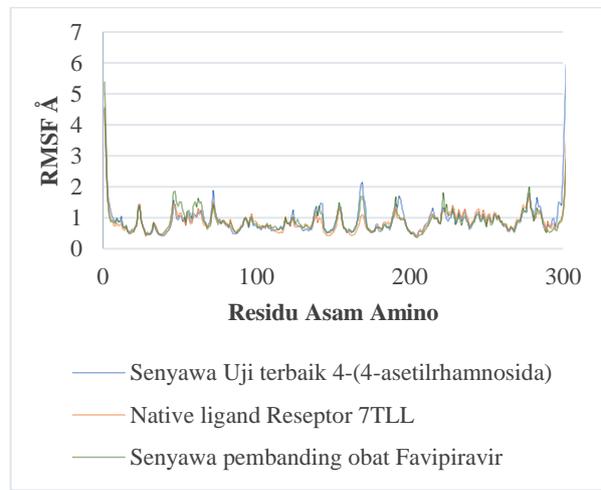
(b)



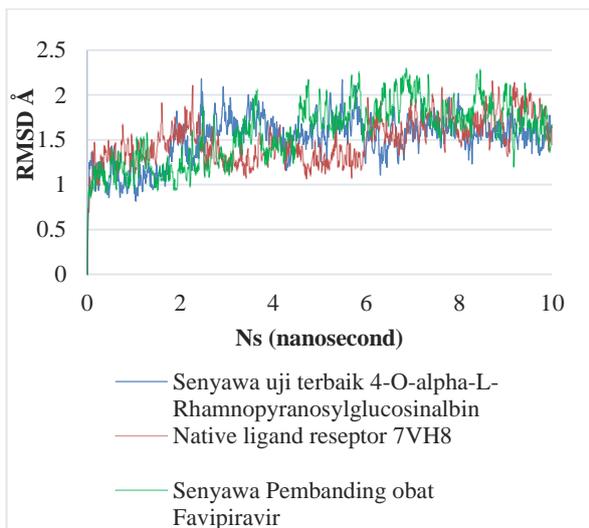
(b)



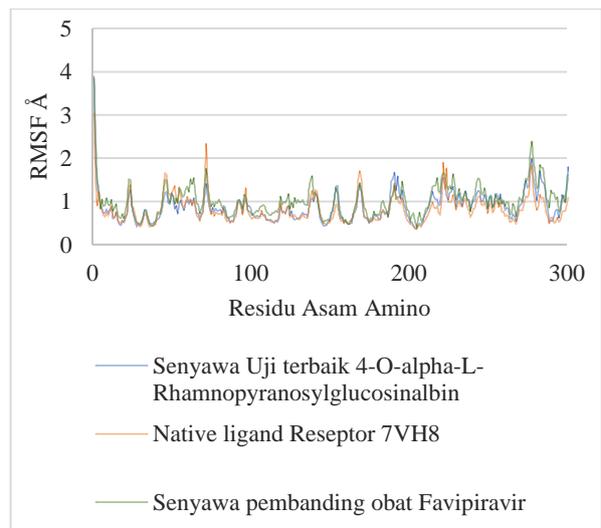
(c)



(c)



(d)



(d)

**Gambar 2.** Grafik RMSD (Kiri) dan RMSF (Kanan) Ligan-5R7Y (a); Ligan-7JKV (b); Ligan-7TLL (c) Ligan-7VH8 (d)

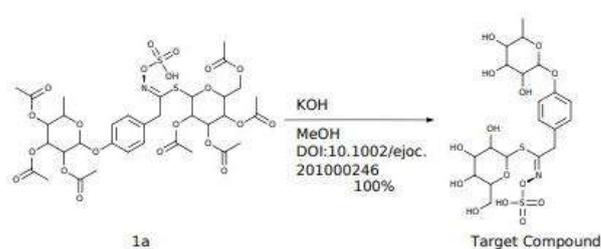
### 3. Prediksi Sintesis

Sintesis senyawa kimia merupakan suatu rangkaian melakukan satu atau beberapa reaksi kimia untuk memperoleh suatu produk kimia. Penelitian ini melakukan prediksi kemungkinan sintesis senyawa kimia terhadap senyawa ligand uji terbaik menggunakan program pada *webservice Chemical.ai*. Program ini merupakan suatu platform pengembangan obat baru yang dapat memprediksi kemungkinan suatu senyawa untuk dijadikan produk senyawa baru yang dapat dibuat dengan tingkat kesamaan yang lebih dekat dari struktur kimia yang dimasukkan dengan memuat data bank. Platform ini dapat membaca struktur kimia yang diinputkan pada dasbor untuk menggambar struktur kimia. Setelah struktur kimia dimasukan, maka program ini akan membaca dan mencari struktur yang mirip dengan struktur yang akan disintesis (Putra et al., 2020).

Tahapan yang dilakukan untuk mensintesis senyawa baru dengan program ini tahapan pertama yaitu persiapan bahan yang akan disintesis berupa tiga senyawa terbaik hasil simulasi dengan binding energy terendah dari daun kelor diantaranya senyawa *4-O-alpha-L-Rhamnopyranosylglucosinalbin*, *4-(4-asetilrhamnosida)* senyawa tersebut dimasukkan pada program *Chemical.ai*.

Dengan memasukkan struktur kimia dari masing-masing senyawa, setelah itu program ini akan mencari dan meriset struktur yang dimasukkan (1-100) pencarian untuk mendapatkan struktur baru sesuai data bank, untuk rute prediksi sintesis dibuat sebagai produk baru dengan tingkat kesamaan yang lebih dekat sesuai prediksi.

Hasil akhir dari program ini tersedia pada nilai kemiripan atau *similarity* suatu senyawa yang dilihat pada kemiripan strukturnya berupa produk hasil dari pencarian yaitu rute dan skema alur pembuatan senyawa target dari bahan kimia sederhana.

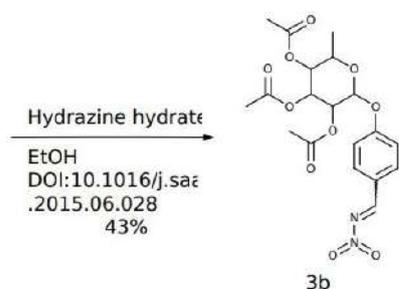


Keterangan: (1a) = kode tahapan struktur senyawa dari senyawa sederhana

**Gambar 3.** Hasil Sintesis senyawa *4-O-alpha-L-Rhamnopyranosyl glucosinalbin* dengan *Chemical.ai* dengan %yield terbaik.

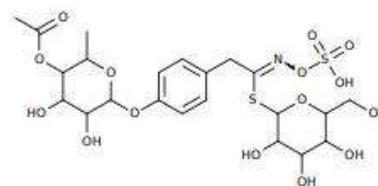
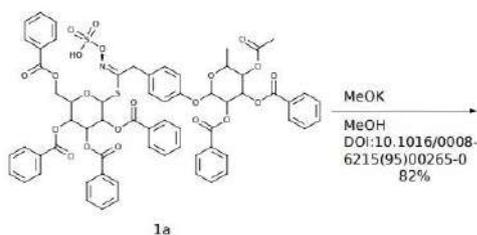
Berdasarkan **Gambar 3** Hasil dari sintesis menunjukkan bahwa untuk mendapatkan senyawa target yaitu *4-O-alpha-L-Rhamnopyranosyl glucosinalbin* pada *Chemical.ai* dari hasil yang didapatkan pada senyawa dengan kemiripan yang baik yaitu ada pada kode senyawa 1a dengan

nilai keberhasilan (%yield) 100% dan tingkat kemiripan (*similarity*) 95% maka senyawa dapat dikatakan bisa untuk disintesis lebih lanjut. Untuk contoh prosedur reaksi ada pada kode reaksi 3b dapat dilihat pada **Gambar 4** yaitu dengan dibuat sampel 0,2000g (0,87mmol) dari 1-pyrenecarboxaldehyde dimasukan dalam 10mL etanol, dan ditambahkan 0,17g (2,61 mmol) hidrazin hidrate, dan campuran diaduk selama 4 jam pada suhu kamar. Selama reaksi, endapan padat kuning muncul. Setelah reaksi, endapan kemudian disaring dan dicuci dengan etanol dingin 15mL, memberikan produk sebagai bubuk kuning (0,0919 g). hingga didapatkan % yield yaitu 43%.



Keterangan: (3b) = Kode tahapan reaksi untuk pembuatan senyawa uji.

**Gambar 4.** Contoh reaksi yang ada pada kode 3b.



Target Compound

Keterangan: (1a) = Kode tahapan reaksi untuk pembuatan senyawa uji.

**Gambar 5.** Hasil Sintesis senyawa 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosyl glucosinalbin dengan Chemical.ai.

Berdasarkan **Gambar 5**, Hasil dari Sintesis menunjukkan bahwa untuk mendapatkan senyawa target yaitu 4-(4-asetilrhannosida) pada *Chemical.ai* dari hasil yang didapatkan pada senyawa dengan kemiripan pada kode senyawa 1a dengan nilai keberhasilan (%yield) 82% dan tingkat kemiripan (*similarity*) 87% maka senyawa dapat dikatakan bisa untuk disintesis lebih lanjut.

Untuk contoh prosedur reaksi ada pada kode reaksi 9a yaitu dengan dibuat 1,7 ml  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{psi}$  ditambahkan ke dalam larutan 2,07 g diena Danishefsky ((E)-3-methoxy-1-methyleneallyloxy) trimetilsilane) dan 581 mg asetaldehida dalam 25 ml dietil eter, didinginkan hingga -70°C. Campuran diaduk pada -70°C selama 1 jam. 10 ml larutan jenuh natrium hidrogen karbonat ditambahkan dan media reaksinya adalah diekstraksi dengan dietil eter. Fase organik digabungkan, dikeringkan di atas magnesium sulfat, disaring dan diuapkan

dingin 1,35 g 2-metil-2, 3-dihidropiran-4-satu adalah diperoleh dalam bentuk minyak jeruk dengan hasil yang didapatkan (% yield) adalah 100%.

## KESIMPULAN

Dari hasil molecular docking senyawa uji daun kelor terhadap 4 reseptor SARS-CoV-2 dengan kode PDB (5R7Y, 7JKV, 7TLL, 7VH8) yang sudah di validasi. Dari ke empat reseptor tersebut didapatkan 2 senyawa terbaik pada masing-masing reseptor, untuk senyawa uji terbaik dari reseptor 7TLL yaitu senyawa 4-(4-asetilrhannosida) dan pada reseptor 5R7Y, 7JKV, dan 7VH8, yaitu senyawa 4-O-alpha-L-Rhamnopyranosylglucosinalbin dengan binding affinity terendah dari senyawa terbaik ada pada reseptor 7JKV yakni -108,15. Dari hasil uji *molecular dynamic* dari masing masing senyawa uji terbaik didapatkan hasil yang stabil terhadap ligan reseptor rata-rata nilai RMSD dan RMSF masing-masing tidak melebihi parameter yang ditentukan, untuk prediksi sintesis dari masing-masing senyawa uji, senyawa bisa disintesis dengan menggunakan prosedur yang dihasilkan oleh *Chemical.ai*. Dari hasil *in silico* diatas pada kedua senyawa dapat dikatakan berpotensi sebagai pengobatan Anti SARS-CoV-2.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amanda, S. S. (2021). *Analisis Molecular Docking Potensi Senyawa Pada Daun Miyana (Coleus Blumei) Sebagai Antibiotik Terhadap Bakteri Mrsa (Metichillin Resistent Staphylococcus aureus)*.
- Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (n.d.). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. In *CURRENT BIOCHEMISTRY e-ISSN*.
- Drie, J. H. v. (2005). *Pharmacophore-Based Virtual Screening: A Practical Perspective* (B. S. Juan Alvarez, Ed.; 1st ed.). CRC Press.
- Fajri, M. (2021). The potential of Moringa oleifera as immune booster against COVID 19. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 807(2). <https://doi.org/10.1088/1755-1315/807/2/022008>
- Hari Purnomo. (2011). *Kimia komputasi: molecular docking PLANTS*. pustaka pelajar.
- Karyawati, T., Studi Farmasi, P., Ilmu Kesehatan, F., Perjuangan Tasikmalaya, U., Farmasi, P., & Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, Stik. (2019). *Simulas I Dinamika Molekular Senyawa-2,6-Dimethyl-4-(2-Methyl-2,3-Dihydr Obenzo[B ][1,4]thiazepin-*

- 4-yl)phenol pada protein 4n00 sebagai kandidat Sistem Saraf Pusat Menggunakan Aplikasi Gromacs. [www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb),
- Kurniawan, C. D., Letak, T., Christopher, & Kurniawan, D. (n.d.). *PENGANTAR KIMIA MEDISINAL Diterbitkan oleh: CV. Seribu Bintang*. [www.fb.com/cv.seribu.bintang](http://www.fb.com/cv.seribu.bintang)
- Lai, C. C., Shih, T. P., Ko, W. C., Tang, H. J., & Hsueh, P. R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(3), 105924. <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2020.105924>
- Muttaqin, F. Z., Ferdian Pratama, M., Kurniawan, F., Tinggi, S., & Bandung, F. (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. In *Molecular Docking ... Journal of Pharmacopolium* (Vol. 2, Issue 2).
- Narko, T., Permana, B., Prasetiawati, R., Soni, D., Khairiyah, F., Au, L., & Sastranegara, L. H. (n.d.). *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari Molecular Dockingstudyof Bulb Of Bawang Dayak (Eleutherine Palmifolia (L) Merr) Compound as Anti Servical Cancer Article History*. <http://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov>
- Noviardi, H., Studi Farmasi, P., & Tinggi Teknologi Industri dan Farmasi Bogor, S. (2015). *Potensi Senyawa Bullatalisin Sebagai Inhibitor Protein Leukotrien A4 Hidrolase Pada Kanker Kolon Secara in Silico* (Vol. 5, Issue 2). <http://www.rcsb.org/pdb/>
- 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. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- Putra, P. P., Fauzana, A., & Lucida, H. (2020). In Silico Analysis of Physical-Chemical Properties, Target Potential, and Toxicology of Pure Compounds from Natural Products Analisis Sifat Fisika-Kimia, Potensi Target dan Toksikologi Senyawa Isolat Murni dari Bahan Alam dengan Metode In Silico. In *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage* (Issue

- 3).  
<http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/UNPAD>
- Rollando, R. (2018). *Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi*. <http://pji.ub.ac.id>
- 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>
- Salomon-Ferrer, R., Case, D. A., & Walker, R. C. (2013). An overview of the Amber biomolecular simulation package. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 3(2), 198–210.  
<https://doi.org/10.1002/wcms.1121>
- Sivani, B. M., Venkatesh, P., Murthy, T. P. K., & Kumar, S. B. (2021). In silico screening of antiviral compounds from *Moringa oleifera* for inhibition of SARS-CoV-2 main protease. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 4, 100202.  
<https://doi.org/10.1016/J.CRGSC.2021.100202>
- Vallejo, W., Díaz-Uribe, C., & Fajardo, C. (2022). Google Colab and Virtual Simulations: Practical e-Learning Tools to Support the Teaching of Thermodynamics and to Introduce Coding to Students. *ACS Omega*, 7(8), 7421–7429.  
<https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00362>
- Xiong, Y., Riaz Rajoka, M. S., Zhang, M. X., & He, Z. (2020). Isolation and identification of two new compounds from the seeds of *Moringa oleifera* and their antiviral and anti-inflammatory activities. *Natural Product Research*.  
<https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1851218>