

## STUDI IN SILICO SENYAWA YANG TERKANDUNG DALAM TANAMAN ARTEMISIN (*Artemisia annua L.*) SEBAGAI ANTI SARS -COV2

Saeful Amin\*, Andyny Dwinovia Rianty, Taufik Hidayat

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada

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

Received: 10/08/2023, Revised: 21/11/2023, Accepted: 03/01/2024, Published: 24/01/2024

### ABSTRAK

SARS-CoV-2 adalah anggota virus dengan genus Betacoronavirus, pada virus ini sebelumnya dikenal sebagai sindrom atau biasa disebut dengan MERS (Middle East Respiratory Syndrome). Secara genetik SARS-CoV-2 yang ditemui pada saat ini mempunyai kemiripan secara genetik dengan SARS yang ditemui pada tahun 2002. Coronavirus akan menjadi infeksiif jika mencapai tempat yang sediakan pada area seluler pertumbuhan virus serta mutasi virus. Tanaman Artemisin (*Artemisia annua L.*) sudah digunakan selaku racikan etnomedisinal yang berarti sepanjang 2 milenium. Artemisin (*Artemisia annua L.*) berkhasiat sebagai antipiretik, antiseptik, antibakteri, antispasmodik, karminatif, stimulan, dan tonik. Dan Artemisin (*Artemisia annua L.*) juga adalah herbal yang memiliki khasiat sebagai antivirus dan menunjukkan efek penghambatan pada strain virus Corona. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui efektivitas dan ikatan yang terjadi pada senyawa yang terkandung dari tanaman Artemisin (*Artemisia annua L.*) dengan penambatan molekular antara ligan antivirus dengan reseptor Main protease (Mpro) dengan mengetahui nilai *binding affinity*, ikatan hydrogen, ikatan hidrofobik, farmakokinetik serta molekular dinamik. Untuk reseptor yang digunakan antara lain 5R7Y, 7JKV, 7TLL, dan 7VH8. Sedangkan obat pembandingnya yaitu Remdesivir, Molnupiravir, Nirmatrelvir, dan Favipiravir. Dari 20 senyawa diambil senyawa terbaik dari setiap reseptor, senyawa yang memiliki nilai *binding affinity* lebih rendah yaitu 1,3-O-Dicaeffoylquinic, Methyl-3,4-di-O-caffeoylquinic acid dan Dauceterol. Maka dapat diprediksi bahwa ketiga senyawa tersebut mempunyai ikatan yang stabil dan efektivitas yang lebih baik sehingga dapat dijadikan sebagai kandidat pengobatan Covid-19.

**Kata kunci** : Sars-CoV-2, Antivirus, *Artemisia annua*, Main Protease, Docking

### ABSTRACT

SARS-CoV-2 is a member of a virus with the genus Betacoronavirus, this virus was previously known as a syndrome or commonly referred to as MERS (Middle East Respiratory Syndrome). Genetically, the SARS-CoV-2 found today is genetically similar to the SARS discovered in 2002. The coronavirus will become infective if it reaches the site provided for in the cellular area for viral growth and virus mutation. Artemisin plants (*Artemisia annua L.*) It has been used as an ethnomedicinal compound meaning for 2 millennia. Artemisin (*Artemisia annua L.*) is efficacious as an antipyretic, antiseptic, antibacterial, antispasmodic, carminative, stimulant, and tonic. And Artemisin (*Artemisia annua L.*) is also an herb that has antiviral properties and shows an inhibitory effect on strains of the Corona virus. The purpose of this study was to determine the effectiveness and bonding that occurs in compounds contained from the Artemisin plant (*Artemisia annua L.*) with molecular binding

between antiviral ligands and the Main protease receptor (Mpro) by knowing the value of binding affinity, hydrogen bonding, hydrophobic bonding, pharmacokinetics. and molecular dynamics. The receptors used include 5R7Y, 7JKV, 7TLL, and 7VH8. While the comparison drugs are Remdesivir, Molnupiravir, Nirmatrelvir, and Favipiravir. Of the 20 compounds, the best compounds were taken from each receptor, the compounds that had a lower binding affinity value were 1,3-O-Dicaeffoylquinic, Methyl-3,4-di-O-caffeoylquinic acid (and Dauceterol. So it can be predicted that the three compounds has a stable bond and better effectiveness so that it can be used as a candidate for Covid-19 treatment.

**Keywords:** Sars-cov-2, Antivirus, Artemisia annua, Main Protease, Docking.

## PENDAHULUAN

Pada kasus pertama yang awalnya ditemukan sejak muncul pertama di Wuhan, China pada ahir bulan Desember 2019, dan telah terjadi peningkatan kasus COVID-19 (*Coronavirus Disease 19*). Corona virus sebagian besar dari keluarga virus yang dapat menyebabkan sesak pada pernapasan, pada manusia yang terpapar oleh virus ini biasanya menunjukkan tanda-tanda adanya penyakit infeksi pada saluran pernapasan mulai dari flu yang biasa sampai dengan flu yang lebih serius (WHO Indonesia, 2020). SARS-CoV-2 adalah anggota virus dengan genus Betacoronavirus (Tilocca et al., 2020). Pada virus ini sebelumnya dikenal sebagai sindrom atau biasa disebut dengan MERS (Middle East Respiratory Syndrome) pada tahun 2012 dan untuk SARS pada tahun 2013. Sel inang pada perantara virus MERS diyakini berasal dari hewan unta dromesia yang pada sebelumnya berasal dari hewan kelalawar (Wu et al., 2020). Sedangkan sebelum virus SARS-CoV-2 ditularkan ke manusia virus ini berasal dari kelalawar yang melompat ke musang.

Virus SARS-CoV-2 juga diyakini sebagai virus kelelawar hanya tetapi sel inang perantara pada saat penularan atau patogenesisnya ke manusia itu tidak terbentuk (Sachdeva et al., 2020). Indonesia ialah negara megabiodiversitas yang kaya akan bermacam tanaman herbal yang berpotensi dijadikan selaku obat, salah satunya merupakan Tanaman Artemisin (*Artemisiae annua L.*) merupakan tanaman yang sudah lama digunakan dalam proses pengobatan secara tradisional di China untuk mengobati penyakit antivirus. (*Artemisiae annua L.*) mengandung metabolit sekunder yaitu artemisin yang sudah sejak dulu digunakan sebagai antivirus (Apri et al., 2014). Berdasarkan latar belakang tersebut, maka peneliti akan melakukan penelitian menggunakan metode *in silico* dengan senyawa yang terkandung dalam tanaman Artemisin (*Artemisia annua L.*).

## METODE PENELITIAN

### 1. Analisis Reseptor

Analisis reseptor protein menggunakan profil protein PDB dengan

mengunduh protein kode PDB: ID melalui *website* (<https://www.ebi.ac.uk/pdbsum/>) hasil dari analisis proteinyang digunakan untuk melihat bahwa protein yang digunakan baik adalah Plot Ramachandran untuk memastikan bahwa protein yang digunakan sesuai parameter.

## 2. Preparasi Reseptor

Reseptor terpilih yang sudah diidentifikasi selanjutnya reseptor diunduh dari PDB dengan format pdb. Kemudian reseptor dilakukan proses optimasi untuk memisahkan pelarut dengan ligan menggunakan software YASARA (edit-delete-residu). Selanjutnya menghilangkan water (edit – delete – water) dan ditambahkan hidrogen pada strukturnya (edit- add- hydrogen to all). Setelah ditambahkan hidrogen simpan object (edit-save as-yasara object) dengan nama protein dengan format .mol2 (Purnomo et al., 2015).

## 3. Preparasi Ligan

Preparasi ligan dilakukan dengan memasukkan kode Canonical SMILES yang telah disalin melalui *website PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) lalu ke Marvin Sketch untuk mengoptimasi dengan protonasi pada ph 7,4 dan didapatkan struktur 2D, kemudian file disimpan dalam format mol2. Selanjutnya dilakukan *conformation search*. Preparasi ligan dilakukan dengan optimasi geometri

pada struktur yang terbentuk untuk memperoleh konformasi molekul yang stabil dan memiliki energi potensial rendah yang disesuaikan dengan kondisi tubuh (Ruswanto, Garna, et al., 2018)

## 4. Drug Scan

Drug scan dilakukan untuk mengecek sifat-sifat dari ligan yang akan diuji dengan mempertimbangkan ketentuan *Lipinski's rule of five*. Analisis pengamatan obat dilakukan dengan menggunakan *website* (<http://www.drugdesign/lipinski.jsp>).

Kriteria obat yang baik harus mengikuti aturan Lipinski (Lipinski's Rule of Five). Parameter yang digunakan yaitu berat molekul <500 g/mol, lipopilitas <5, donor ikatan hydrogen <5, akseptor ikatan hydrogen <10, dan refractory molar antara 40-130 (Adriani, 2018)

## 5. Validasi Metode Docking

Validasi dicoba dengan memakai reseptor terpilih hasil tabel serta dianalisis lewat *website dpdsum* tata cara analisis docking dikatakan baik bila nilai Root Mean Square Deviation (RMSD) yang dihasilkan lebih kecil ataupun sama dengan 2Å. *Re-docking* adalah pemisahan struktur kristal ligan alami reseptor docking kemudian dibawa kembali ke resptor. Parameter yang digunakan yaitu Root Mean Square Deviation (RMSD). Metode ini dinyatakan valid apabila nilai

RMSD dari redocking yaitu  $\leq 2,0\text{\AA}$  (Adelin et al., 2013).

## 6. Docking Ligan Uji Senyawa Terhadap Reseptor

Docking senyawa uji dilakukan pada sistem operasi Windows, hasil preparasi ligan dan protein dipindahkan dalam format .mol2. Pada langkah selanjutnya untuk mencari sisi pengikatan didapat dengan perintah “plants --mode bind ref ligand.mol2 5 protein.mol2” untuk memasukkan pocket ke dalam protein yang digunakan sebagai tempat berikatannya dengan reseptor. Setelah itu, untuk menjalankan proses docking dimasukkan perintah “plants --mode screen pc\_5R7Y.txt. Hasil docking dapat dilihat pada terminal dengan memasukkan perintah “cd results” dilanjutkan dengan “more bestranking.csv”.

## 7. Visualisasi Hasil Docking

Visualisasi hasil docking dilakukan untuk mengetahui interaksi antara senyawa dengan residu asam amino dari reseptor Mpro. Hasil docking antara ligan dengan reseptor target diubah dalam format .pdb kemudian divisualisasi menggunakan software *Discovery Studio* visualizer dan dilihat interaksinya dalam bentuk 2D dan 3D (Ramayani Kartika et al, 2014).

## 8. Prediksi ADME dan Toksisitas

Dari Analisis hasil ADME dan Toksisitas dilakukan dengan menggunakan PKCSM melalui dengan menggunakan

*website*

<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/prediction> dengan mengcopy *Canonical SMILE* dari Pubchem. parameter yang digunakan yaitu absorpsi pada Usus, Distribusi BBB Permeability, Metabolisme CYPD26, CYP34, Eksresi Total clearance (log/ml/min/kg), Toksisitas Hepatotoksik (Yasin et al., 2020).

## 9. Simulasi Dinamika Molekul

*Molecular dynamic* dilakukan menggunakan google colab yaitu tools yang dikeluarkan oleh google internal research untuk keperluan mengolah data maupun eksperimen, tools ini tidak memerlukan pengaturan atau penyimpanan terlebih dahulu sebelum digunakan dan dijalankan sepenuhnya di cloud dengan memanfaatkan media penyimpanan google drive. Google colab menyediakan layanan menggunakan GPU kepada penggunanya sebagai komputasi dan dapat digunakan selama 12 jam. *Molecular dynamic* dilakukan setelah docking terhadap senyawa uji atau ligan uji. Pada tahapan ini dilakukan pada hasil docking senyawa uji yang memiliki hasil terbaik, kemudian dilakukan tahapan preparasi sebelum dilakukan *molecular dynamic* seperti mengatur keadaan geometris molekul agar mendapatkan hasil energi terendah (Ruswanto et al., 2018).

## 10. Prediksi Sintesis Senyawa Uji

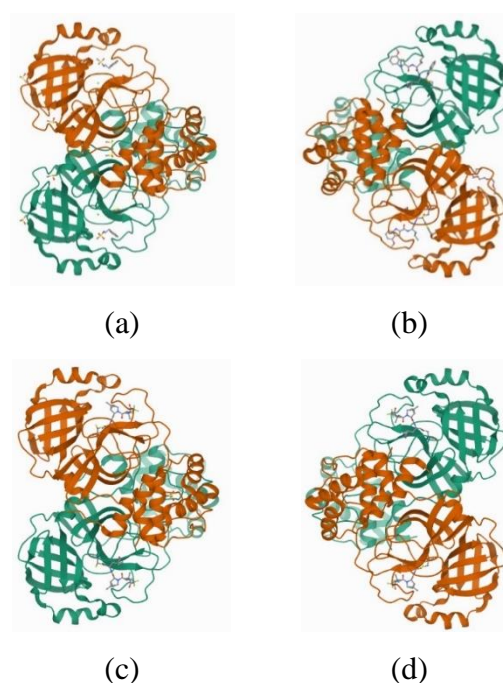
Pada tahap ini menggunakan CHEMAIRS, SMILES senyawa uji terlebih dahulu di copy lalu disalin pada situs web CHEMAIRS (<https://chemairs.chemicalai.cn/#/>) lalu parameter pencarian meliputi angka maksimum rute pencarian, waktu pencarian, kedalaman pencarian, level resiko dan estimasi harga material diatur sesuai dengan kebutuhan lalu mengklik search. Jika pencarian telah selesai, rute yang paling sesuai berdasarkan nilai similaritas senyawa target akhir atau kemudahan dipilih dan hasil pencarian disimpan dengan mengklik export file dalam bentuk (.pdf).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### 1. Identifikasi dan Analisis Reseptor

Analisis. Pada penelitian kali ini menggunakan reseptor M-pro. Reseptor ini sangat berperan dalam respirasi virus dan juga dapat digunakan sebagai target terapeutik untuk melawan virus SARS-COV-2. Enzim ini juga berperan sebagai kunci dalam pemrosesan polyprotein yang aktif dalam membentuk dimeric. Pada penelitian sebelumnya dikatakan bahwa protease utama yang dikodekan oleh genom virus bisa menjadi target obat yang menarik karena untuk memainkan peran penting dalam membagi viral protein menjadi protein fungsional (Yalçinet al.,

2020). Hasil analisis reseptor main protease yang digunakan dalam bahan penelitian ini diantaranya dengan kode PDB 5R7Y, 7JKV, 7TLL, 7TLL, keempat reseptor tersebut dipilih karena memiliki resolusi kurang dari 2Å dan tidak memiliki aktivitas aktivitas mutasi. Reseptor yang telah diunduh dari protein data bank (PDB) melalui website (<https://www.rcsb.org/>).

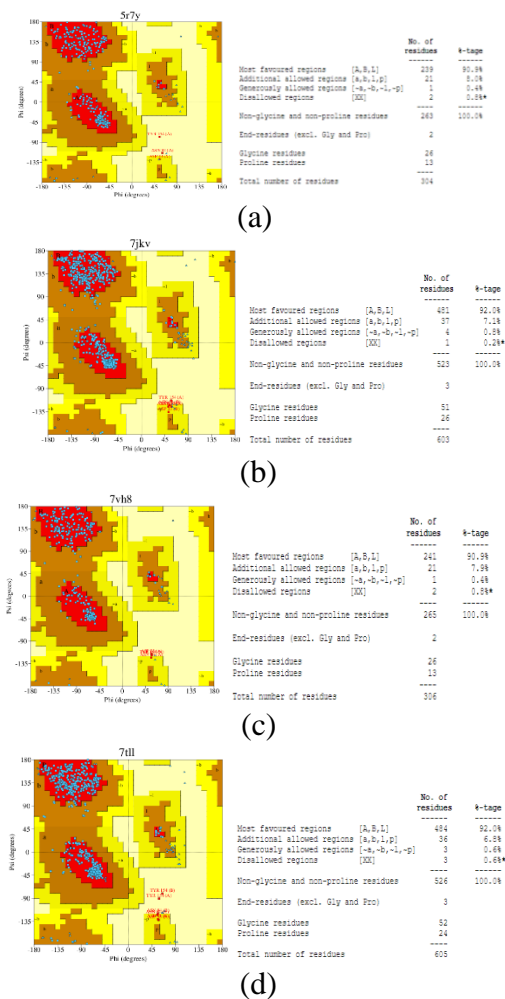


**Gambar 1.** (a) Protein 5R7Y (b) Protein 7JKV (c) Protein 7TLL (d) Protein 7VH8

Selanjutnya reseptor yang sudah dipilih dianalisis menggunakan Ramachandran Plot Statistics target reseptor pada website ([www://www.ebi.ac.uk/pdbsum/](http://www.ebi.ac.uk/pdbsum/)) untuk memeriksa bahwa protein yang digunakan sesuai parameter dan untuk mengetahui kualitas dan kestabilan

protein. Gambar struktur dari masing-masing reseptor terdapat pada (Gambar 1).

Analisis Pada analisis reseptor menggunakan web site (<http://www.ebi.ac.uk/pdbsum/>) dengan melihat profil plot Ramachandran, tujuannya digunakannya plot Ramachandran untuk memeriksa bahwa protein yang yang digunakan sesuai parameter dan untuk mengetahui juga kualitas dan kestabilan protein. Plot Ramachandran merupakan plot dengan dimensi yang menggambar residu asam amino pada struktur enzim, dimana sudut x dan sumbu y dibagi kedalam empat kuadran diantaranya *most favoured regions* pada kuadran I, *additional allowed regions* pada kuadran II, *generously allowed regions* pada kuadran III, dan *disallowed region* pada kuadran IV. Kualitas protein dikatakan baik dapat dilihat dari presentase residu asam amino yang berada pada *most favoured regions* (daerah yang disukai) *disallowed region* (daerah yang tidak disukai). Struktur yang memiliki presentase *most favoured regions* lebih besar dari 50% dan residu non-glisin pada *disallow region* (daerah yang tidak disukai) lebih kecil dari 15%. Semakin besar presentase asam amino yang berada pada *most favoered regions* dan semakin rendah presentase residu pada *disallowed region* maka kualitas struktur akan semakin bagus (Ramaswamy, 2019).



**Gambar 2.** Ramachandran plot (a) 5R7Y, (b) 7JKV, (c) 7VH8, (d) 7TLL

Berdasarkan Gambar 2 hasil analisis plot Ramachandran, struktur protein 5R7Y memiliki jumlah 90,9% asam amino pada *most favoured regions* (daerah yang disukai) dan 0,8% asam amino pada *disallowed regions*(daerah yang tidak disukai), pada reseptor 7JKV dengan wilayah *mast favoured regions* sebesar 90,0% dan 0,2% pada wilayah *disallowed regions*. Pada protein 7VH8 mempunyai jumlah sebesar 90,9% asam amino pada

*most favoured regions* dan 0,8% asam amino pada *disallowed regions*, serta protein 7TLL memiliki 92,0% asam amino pada *most favoured regions* dan 0,6% asam amino pada *disallowed regions* sehingga semua reseptor menunjukkan hasil stabil dengan resolusi masing-masing 5R7Y 1,53Å, 7JKV 1,20Å, 7TLL 1,38 Å, dan 7VH8 1,98 Å. Mekan keempat reseptor tersebut bisa digunakan untuk analisis selanjutnya.

## 2. Preparasi Reseptor

Pada penelitian ini tahap saat preparasi, dilakukan pada ke empat reseptor Mpro diantaranya reseptor 5R7Y, 7JKV, 7TLL, 7VH8. Struktur protein yang diunduh dengan format PDB dari situs <https://www.rcsb.org/>. Setelah reseptor diunduh, dilakukan preparasi dengan menggunakan YASARA digunakan untuk menghilangkan molekul air yang berfungsi untuk mempercepat proses docking dan juga untuk memastikan bahwa yang benar-benar berinteraksi adalah ligan dan juga reseptornya. Selain itu juga YASARA digunakan untuk penambahan hydrogen untuk bisa menyesuaikan suasana docking pada pH 7 karena sangat penting untuk berinteraksi antara ligand dengan reseptornya. Sehingga interaksi molecular yang terbentuk akan stabil pada situs aktif yang pengikatan dari makromolekul protein target.(Yuliana et al., 2020).

## 3. Preparasi Ligan

Preparasi ligan dicoba ke 20 senyawa uji. Dalam perihal pada proses preparasi ligan ini tiap-tiap ligan dilakukan menggunakan *software MarvinSketch*. Ligan diunduh dari situs <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> dengan mengambil SMILES canonical dan langsung dibuka di *MarvinSketch*. Pilih struktur clean 2D kemudian dilakukan protonasi, tujuannya ialah mendapatkan konformasi serta molekul yang normal dan mempunyai tenaga potensial rendah yang disesuaikan dengan keadaan tubuh. Proses preparasi ligan yaitu optimasi geometri dengan memprotonasi ligan uji dengan pH 7, 4 bertujuan untuk menyesuaikan pH dalam tubuh serta melaksanakan konformasi suatu molekul yang telah diprotonasi tujuannya untuk mendapatkan tenaga potensial yang rendah (Pratama AA, 2017).

## 4. Hasil Screening ligand based drug likeness (Drug Scan)

Untuk mengetahui sifat fisikokimia suatu senyawa atau ligan ketika melintasi membran sel di dalam tubuh maka dilakukan pengujian Lipinski. Untuk syarat yang harus dipenuhi oleh suatu senyawa atau ligan harus memenuhi aturan Lipinski adalah berat molekul < 500 Da, nilai LogP < 5. ikatan hidrogen akseptor < 10 dan molar refractivity antara 40-130. Ligan dengan berat molekul < 500 Da

lebih mudah menembus membran sel dibandingkan ligan yang berat molekulnya > 500 Da. Nilai logP berkaitan dengan polaritas ligan dalam pelarut lemak, minyak maupun pelarut non polar. Ligan

dengan nilai log P > 5 akan berinteraksi lebih mudah menembus lapisan lipid bilayer pada membran sel dan terdistribusi luas di dalam tubuh (Adriani, 2018).

**Tabel 1.** Hasil drug scan pada senyawa Tanaman Artemisin (*Artemisia annua L.*)

<b>Drug Scan</b>					
<b>Ligan Uji</b>	<b>Berat Molekul (&lt;500 g/mol)</b>	<b>Donor Ikatan Hidrogen (&lt;5)</b>	<b>Akseptor Ikatan Hidrogen (&lt;10)</b>	<b>Log P (&lt;5)</b>	<b>Refractory Molar (40-130)</b>
1,3-O-Dicaffeoylquinic	<b>516</b>	7	<b>12</b>	2,22	116,412
Methyl-3,4-di-O-caffeoylquinic acid	<b>530</b>	6	<b>12</b>	2,74	121,02
Scoparone	206	0	4	1,5	47,22
Chrysosplenetin	374	2	8	2,39	86,35
Deoxy-artemisinin	266	0	4	3,25	75,69
Artemetin	388	1	8	2,91	90,97
7,8-dimethylalloxazine (lumichrome)	242	2	4	0,12	56,95
Daucosterol	312	5	6	-	77,14
p-hydroxybenzoic acid	138	2	3	0,23	30,15
Uracil	112	2	2	-	20,66
nicotinic acid	123	1	2	0,52	24,58
salicylic acid,	138	2	3	0,49	29,49
Domesticoside	344	5	9	1,62	76,93
Scopoline	354	4	9	1,45	77,69
Artemisinin	282	0	5	3,13	76,38
Arteannuin B	248	0	3	2,89	71,70
Arteannuic acid	234	1	2	3,14	73,79
Chrysosplenol D	360	3	8	1,90	81,08
Casticin	374	2	8	2,43	85,69
Artemisinic acid	234	1	2	3,14	73,79

Keterangan: cetak tebal = tidak memenuhi kriteria Lipinski

Menunjukkan hasil dari ke 20 senyawa antivirus ini tidak semua senyawa memenuhi kriteria dari parameter *Rule of*

*Five Lipinski*. Senyawa yang tidak memenuhi kriteria Lipinski diantaranya senyawa 1,3-O-Dicaffeoylquinic, Methyl-



3,4-di-O-caffeoylquinic acid pada berat molekulnya lebih besar dari yang seharusnya <500 g/mol. Sedangkan senyawa yang memenuhi kriteria dari Lipinski adalah Scoparone, Chrysofenetin, Deoxy-artemisinin, artemetin, 7,8-dimethylalloxazine (lumichrome), daucosterol, p-hydroxybenzoic acid, uracil, nicotinic acid, salicylic acid, domesticoside, scopolin, artemisinin, arteannuin B, arteannuic acid, chrysofenol D, casticin, dan artemisinic acid sehingga memungkinkan pada senyawa tersebut untuk dijadikan sediaan obat oral. Pada hasil nilai berat molekul berkaitan dengan adanya proses distribusi obat. Distribusi obat adalah perpindahan obat dari sirkulasi darah ke dalam jaringan tubuh dengan melalui proses difusi menembus pada membran biologis, maka obat yang dikatakan baik yaitu harus bisa diserap oleh tubuh salah satunya mengetahui parameter hasil nilai dari berat molekul yang ada pada *Lipinski's Rule of Five*. Untuk senyawa yang hasil nilainya <500 g/mol berarti senyawa tersebut mudah diserap atau mudah berdifusi menembus membran biologis, sedangkan untuk hasil nilai berat molekul >500 g/mol dikatakan tidak mudah diserap atau sulit menembus membran biologis sehingga pada waktu absorpsi obat akan membutuhkan waktu yang cukup lama. Nilai Log P atau Koefisien partisi

kaitannya dengan polaritas senyawa dalam minyak, pelarut minyak atau pelarut non polar. Semakin besar hasil nilai dari lipofilitas maka bersifat hidrofobik, jika hasil nilai Log P >5 maka akan menyebabkan senyawa obat tersebut mempunyai toksisitas yang lebih tinggi, sedangkan jika hasil nilai Log P <5 atau negatif tidak karena molekul tersebut tidak dapat menembus membran lipid dan akan mengakibatkan adanya interaksi dengan pelarut air. Pada donor ikatan hydrogen <5, dan akseptor ikatan hydrogen <10 jumlah hasil donor akseptor ikatan hydrogen mempunyai hubungan dengan aktivitas biologis pada suatu senyawa. Semakin tinggi nilai kapasitas ikatan hydrogen maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi. Sedangkan untuk Refractory molar merupakan suatu hasil nilai total dari polarisabilitas dari suatu molekul senyawa obat, dimana pada suatu senyawa yang bersifat polar mempunyai fungsi agar sisa-sisa dari hasil metabolisme senyawa dapat diekskresikan dari tubuh. Dan untuk senyawa yang sifat non polar dapat terbentuk momentum agar senyawa tersebut dapat berikatan dengan reseptor (Akram et al., 2019). Berdasarkan hasil Tabel 1 terdapat dua senyawa yang tidak memenuhi aturan *rule of five* diantaranya 1,3-Dicaffeoylquinic dan Methyl 1,3-Dicaffeoylquinic acid.

## 5. Validasi Metode Docking

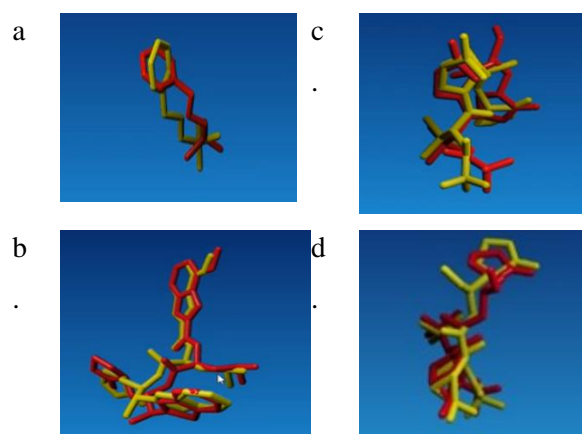
Validasi docking dilakukan dengan menggunakan software YASARA dengan cara (Analyze>RMSD>Molecule). Semua reseptor yang divalidasi pada penelitian ini memiliki nilai RMSD < 2Å. Validasi dilakukan dengan metode redocking ligan alami pada reseptor yang sudah dipreparasi. Kode reseptor yang digunakan Mpro dilakukan validasi diantaranya 5R7Y, 7JKV, 7TLL, 7VH8. Proses validasi metode docking dilakukan dengan cara mendocking kembali ligan alami yang sudah di pisahkan terlebih dahulu dari resptor. Tujuan validasi ini adalah untuk melihat validitas metode yang digunakan dengan parameter yang digunakan berupa hasil nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). RMSD adalah total jarak penyimpanan dari dua posisi dengan cara membandingkan posisi atom diantara struktur posisi ikatan native ligan yang sebenarnya (ekperimental) dengan yang didockingkan atau yang diprediksi. Nilai RMSD  $\leq 2,0 \text{ \AA}$  biasanya digunakan acuan dalam keberhasilan validasi metode docking, untuk hasil RMSD yang kecil menandakan bahwa posisi ligan yang baik karena semakin mendekati konformasi dari native (Saputra, 2018).

Diperoleh hasil bahwa dari keempat kode reseptor tersebut valid dimana hasil nilai RMSD telah memenuhi persyaratan  $\leq 2\text{Å}$  yaitu pada kode reseptpr 5R7Y bernilai

1,53Å, 7JKV bernilai 1,20Å, 7TLL bernilai 1,38 Å, dan 7VH8 bernilai 1,94Å. Keempat reseptor tersebut dapat digunakan sebagai proses docking senyawa uji, apabila mendekati nilai 0 Å maka posisi struktur dari ligan asli dengan ligan copy semakin mendekat (Gambar 3).

**Tabel 2.** Hasil Validasi Metode Docking

Reseptor	Nilai RMSD
5R7Y	1,53 Å
7JKV	1,20 Å
7TLL	1,38 Å
7VH8	1,94 Å



**Gambar 3.** Visualisasi hasil redocking (a) kode 5R7Y ligan alami (kuning) dan ligan hasil redocking (merah) (b) kode 7JKV ligan alami (merah) dan ligan hasil redocking (kuning) (c) kode 7VH8 ligan alami (merah) dan ligan hasil redocking (kuning) (d) kode 7TLL ligan alami (kuning) dan ligan hasil redocking (merah)

Hasil Gambar 3 menunjukkan keempat reseptor tersebut dapat digunakan dalam *studi in silico* dan memiliki nilai RMSD < 2Å, sehingga validasi docking

memenuhi kriteria validitas. Berdasarkan Gambar 3 dapat dilihat kesesuaian pose antara ligan hasil *redocking* dengan ligan alami akan semakin mirip. Pada protein 7VH8 memiliki kemiripan paling tinggi karena memiliki nilai RMSD paling rendah.

## 6. Docking Ligan Terhadap Reseptor Target

Simulasi *docking* dilakukan menggunakan software PLANTS dan dilakukan *docking* senyawa uji Tanaman Artemisin (*Artemisia annua L.*) terhadap reseptor main protease untuk melihat aktivitasnya sebagai antivirus SARS-Cov2. Penambatan molekul untuk menghasilkan energi bebas dan bentuk fase interaksi. Binding affinity atau energi bebas ikatan adalah ukuran kemampuan obat untuk bisa berikatan dengan reseptor. Perhitungan energi bebas bertujuan untuk menggambarkan afinitas ikatan dengan stabilitas yang kompleks yang terbentuk. Untuk memprediksi posisi ligan fleksibel dan energi dari suatu ikatan antara ligan dengan target makromolekul sehingga memungkinkan ligan untuk bisa melakukan penyesuaian struktur yang stabil saat berikatan dengan reseptor. Hasil docking senyawa uji dengan reseptor dapat dilihat pada (Tabel 3).

Pada Tabel 3 menunjukkan dari 20 senyawa antivirus yang terkandung dalam tanaman Artemisinin (*Artemisia annua L.*)

yang di dockingkan dengan reseptor 5R7Y, 7JKV, 7TLL, dan 7VH8 menunjukkan dari beberapa senyawa mempunyai aktivitas yang lebih baik dari pada native ligan ataupun dari obat pembanding. Senyawa antivirus yang mempunyai nilai energi bebas ikatan yang bervariasi ada beberapa nilai energi yang lebih kecil dibandingkan dengan ligan alaminya dan ada juga yang lebih besar energinya dari ligan alaminya. Menunjukkan hasil *docking* pada reseptor 5R7Y senyawa pada tanaman Artemisin (*Artemisia annua L.*) memiliki *binding affinity* lebih kecil sehingga lebih baik dibanding nativ ligannya dan terdapat tiga senyawa yang memiliki *binding affinity* lebih kecil yaitu 1,3-Dicaffeoylquinic (-93,27), Methyl-3,4-di-O-caffeoylquinic acid (-92,75) dan Dauceterol (-89,00). Pada reseptor 7JKV memiliki *binding affinity* -123.26 sehingga untuk senyawa pada tanaman Artemisin (*Artemisia annua L.*) memiliki *binding affinity* lebih besar maka tidak lebih baik dari nativ ligannya akan tetapi selalu lebih baik jika dibandingkan dengan obat pembanding favipiravir dan terdapat tiga senyawa terbaik yang memiliki hasil *binding affinity* lebih kecil diantaranya 1,3-Dicaffeoylquinic (-101,20), Methyl-3,4-di-O-caffeoylquinic acid (-92,42) dan senyawa Scopolin (-83,82). Reseptor yang ketiga yaitu 7TLL menunjukkan hasil

senyawa pada tanaman Artemisin (*Artemisia annua L.*) tidak lebih baik dari nativ ligannya tetapi ada satu senyawa yang lebih baik dari natif ligan yaitu senyawa Methyl-3,4-di-O-Caffeoylquinic acid (-106,81). dan terdapat beberapa senyawa yang memiliki *binding affinity* lebih kecil diantaranya 1,3-Dicaffeoylquinic (-100,93), Methyl-3,4-di-O-caffeoylquinic acid (-106,81), dan Dauceterol (-94,88). Reseptor yang terakhir yaitu 7VH8 yang menunjukkan hasil *binding affinity* pada semua senyawa tanaman Artemisin (*Artemisia annua L.*) lebih besar dibanding nativ ligannya sehingga tidak lebih baik dari nativ ligannya akan tetapi selalu lebih baik dibanding dengan pembanding obat favipiravir, tetapi ada satu senyawa yang kurang baik dari natif ligannya yaitu senyawa 1,3-O-Dicaffeoylquinic (-100,65) dan terdapat tiga senyawa dengan hasil *binding affinity* lebih kecil diantara senyawa yaitu 1,3-Dicaffeoylquinic (-100,65), Methyl-3,4-di-O-caffeoylquinic acid (-107,31) dan Dauceterol (-104,64). Hasil dari keempat reseptor semua senyawa yang terkandung dalam tanaman Artemisin (*Artemisia annua L.*) memiliki hasil *binding affinity* lebih kecil sehingga selalu lebih baik jika dibandingkan dengan pembanding obat favipiravir.

**Tabel 3.** Hasil docking senyawa uji terhadap reseptor

No	Senyawa Uji	Binding Affinity (Kcal/mol)			
		Reseptor 5R7Y	Reseptor 7JKV	Reseptor 7TLL	Reseptor 7VH8
1.	Ligan Alami	-64,19	-123,26	-104,61	-103,18
2.	Favipiravir	-53,16	-60,23	-59,26	-56,81
3.	Molnupiravir	-78,27	-85,35	-84,62	-84,27
4.	Nirmatrelvir	-88,91	-95,59	-101,83	-102,39
5.	Remdesivir	-107,73	-116,46	-118,80	-124,76
<b>Senyawa Uji Pada Tanaman Artemisin (<i>Artemisia anua L.</i>)</b>					
1.	1,3-O-Dicaffeoylquinic	<b>-93,27</b>	<b>-101,20</b>	<b>-100,93</b>	<b>-100,65</b>
2.	Methyl-3,4-di-O- caffeoylquinic acid	<b>-92,75</b>	-67,25	<b>-106,81</b>	<b>-107,31</b>
3.	Daucosterol	<b>-89,00</b>	<b>-92,42</b>	<b>-94,88</b>	<b>-104,64</b>
4.	Domesticoside	-73,61	-82,26	-78,28	-76,31
5.	Scopolin	-73,12	<b>-83,82</b>	-80,30	-80,30
6.	Chrysosplenetin	-67,66	-74,34	-70,61	-68,24
7.	Chrysosplenol D	-65,95	-80,11	-77,27	-77,09
8.	Casticin	-62,53	-68,71	-68,79	-67,61
9.	Arteannuic acid	-60,32	-72,53	-66,80	-68,27
10.	Artemetin	-60,18	-66,34	-72,92	-73,03
11.	Artemisnic acid	-60,08	-72,53	-66,80	-68,23
12.	Deoxy-artemisinin	-59,90	-64,39	-69,91	-66,55
13.	Artemisinin	-59,89	-64,27	-67,83	-65,34
14.	Arteannuin B	-59,60	-66,80	-67,45	-66,31
15.	7,8-dimethylalloxazine (lumichrome)	-58,73	-64,53	-67,30	-64,00
16.	Scoparone	-57,19	-64,53	-62,83	-60,86
17.	Salicylic acid	-54,93	-55,63	-59,68	-60,27
18.	p-hydroxybenzoic acid	-51,37	-58,24	-55,99	-56,87
19.	Nicotinic acid	-50,70	-53,91	-55,32	-51,71
20.	Uracil	-48,41	-49,80	-47,51	-49,79

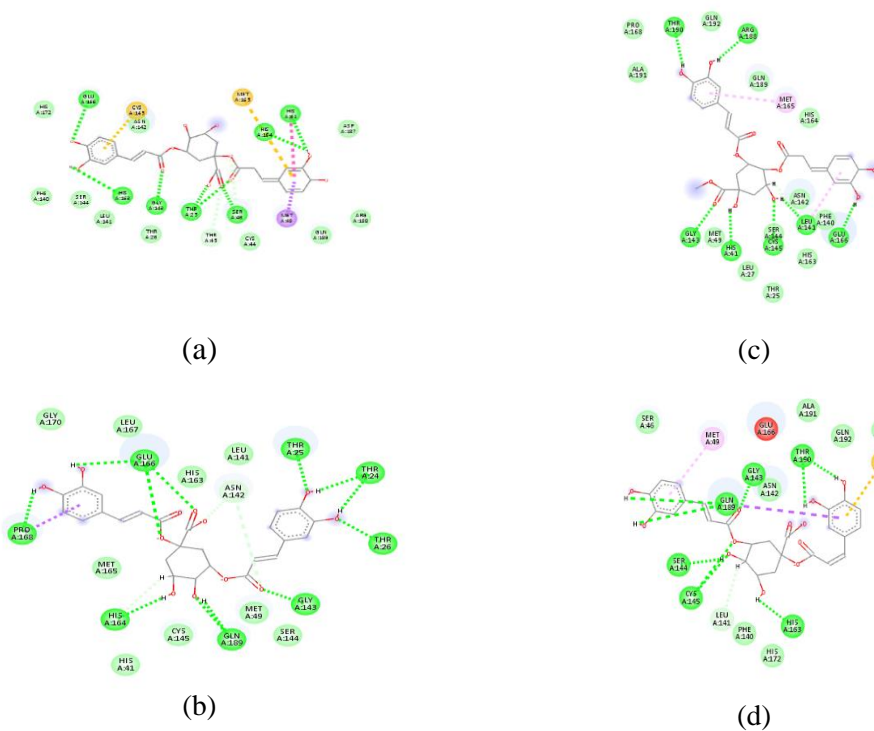
Keterangan **cetak tebal** : senyawa yang memiliki nilai binding affinity terendah

## 7. Visualisasi Hasil Docking

Visualisasi dilakukan dengan menggunakan *Software Discovery Studio Visualizer*. tujuan untuk mengamati interaksi antara ligan dengan residu asam amino pada reseptor interaksi yang diamati adalah ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik ikatan hidrogen adalah ikatan yang terlibat antara dua molekul yang salah satunya molekul sebagai pendonor dan molekul lainnya sebagai penerima

hidrogen pendonor mengandung proton yang terikat pada asam elektronegatif, sedangkan ikatan hidrofobik merupakan ikatan yang menggabungkan antara daerah polar pada molekul obat dan daerah polar pada reseptor biologis. Adanya ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik mempengaruhi sifat fisika kimia obat dan kestabilan konformasi yang terjadi antara sektor Selain itu dilihat juga interaksi dengan residu-residu asam amino lainnya

karena semakin banyak interaksi antara senyawa dengan residu asam amino maka diprediksi interaksinya akan semakin stabil dan baik. Ikatan hydrogen dan dan hidrofobik merupakan salah satu ikatan yang dapat terbentuk dari interaksi ligan dengan reseptor. Ikatan hydrogen merupakan salah satu jenis interaksidipol-pol yang dapat mempengaruhi sifat dari senyawa.



**Gambar 4.** Visualisasi 2D interaksi (a) 1,3-O-Dicaffeoylquinic 5R7Y, (b) 1,3-O-Dicaffeoylquinic 7JKV, (c) 1,3-O-Dicaffeoylquinic 7TLL, (c) 1,3-O-Dicaffeoylquinic7VH8

**Tabel 4.** Visualisasi ligan alami dan senyawa ligan uji

No.	Ligan Uji	Binding Affinity (kkal/mol)	Ikatan Hydrogen	Asam amino
5R7Y				
1.	Ligan Alami	-64,19	SER A : 46, CYS A : 44, THR A : 25,	THR A :24, THR A:26, THR A:45, HIS A:41, GLN A:180, MET A:49
2.	1,3-O-Dicaffeoylquinic	-93,27	GLU A:166, HIS A:163, GLY A:143, THR A:25, SER A:46, HIS A:164, HIS A:41	<b>HIS A:172</b> , PHE A:140, SER A:144, LEU A:141, <b>THR A:26</b> , THR A:45, <b>CYS A:44</b> , GLN A:189, ARG A:188, ASP A:187, ASN A:142.
3.	Methyl-3,4-di-O-caffeoylquinic acid	-92,75	HIS A:163, CYS A:145, SER A:144, GLY A:143, GLU A:166, CYS A:44, ARG A: 188.	<b>HIS A: 172</b> , PHE A:140, LEU A:141, HIS A:164, <b>HIS A:41</b> , SER A:46, THR A:25, THR A:45, GLN A:192, THR A:190, GLN A:189.
4.	Daucosterol	-89,00	THR A:190, GLN A:192, ARG A:188.	PRO A:168, LEU A:167, MET A:165, MET A:49, <b>THR A:25</b> , SER A:46, CYS A:44, THR A:45, THR A:24, THR A:26, <b>GLY A:143</b> , ASN A:142, HIS A:164, SER A:144, <b>LEU A:141</b>
7JKV				
1.	Ligan Alami	-123,26	GLU A : 166, GLY A : 143, SER A : 144, CYS A : 145, LEU A : 141, THR A : 26	THR A:45, THR A: 25, CYS A:44, VAL A:42, LEU A: 167, HIS A:41, LEU A:27, MET A:165, MET A:49, ASN A:142, PHE A:140, HIS A:172, HIS A:164, ASP A:187, TYR A:54, ARG A:153, TYR A:135, ALA A:121
2.	1,3-O-Dicaffeoylquinic	-101,20	PRO A:168, GLU A:166, THR A:25, THR A:24, THR A:26, GLY A:143, GLN A:189,	MET A:165, HIS A:41, <b>CYS A:145</b> , <b>MET A:49</b> , SER A:144, ASN A:142, LEU A:141, <b>HIS A:163</b> .

			HIS A:164	
3.	Daucosterol	-92,42	HIS A:163, CYS A:145, SER A:144, LEU A:141, GLY A:143, ASN A:142	PHE A:140, <b>HIS A:164</b> , LEU A:167, THR A:190, PRO A:168, ARG A:188, ALA A:191, GLN A:192, <b>LEU A:50</b> , GLU A:47, SER A:46, <b>GLN A:189</b> , <b>GLU A:166</b> .
4.	Scopolin	-83,82	HIS A:163, LEU A:141, CYS A: 145, GLU A:166	<b>PRO A:168</b> , ALA A:191, THR A:190, ARG A:188, HIS A:41, HIS A:164, SER A:144, <b>HIS A:172</b> , PHE A:140
7TLL				
1.	Ligan Alami	-104,61	PHE A : 140, SER A: 144, LEU A : 141, HIS A : 164, GLU A : 166	ASN A:142, HIS A:172, HIS A:163, GLY A:143, CYS A:41, ASP A:187, MET A:49, VAL A:186, MET A:165, GLN A:189, THR A:190, ALA A:191, GLN A:192, PRO A:168, LEU A:167
2.	1,3-O-Dicaffeoylquinic	-100,93	GLY A:143, HIS A:41, CYS A:145, LEU A:141, GLU A:166, ARG A:188, THR A:190	MET A :49, LEU A:27, THR A:25, <b>HIS A:163</b> , PHE A:140, ASN A: 142, <b>HIS A:164</b> , GLN A:189, GLN A:192, PRO168, ALA A:191.
3.	Methyl-3,4-di-O-caffeoylquinic acid	-106,81	ARG A:188, PRO A:168, GLU A:166, SER A:144, LEU A:141, CYS A:145, GLY A:143	ASP A:187, VAL A:186, GLN A:192, <b>ALA A:191</b> , THR A:190, GLN A:189, GLY A:170, <b>LEU A:167</b> , HIS A:163, ASN A:142, LEU A:27.
4.	Daucosterol	-94,88	ASN A:142, GLY A:143, CYS A:145, LEU A:141, HIS A:163.	SER A:144, PHE A:140, HIS A:164, MET A:165, HIS A:172, ARG A:188, GLN A:192, <b>LEU A:167</b> , THR A:190, GLU A:166, THR A:169, <b>GLY A:170</b> , GLN A:189
7VH8				
1.	Ligan Alami	-103.18	ASN A : 192, GLU A : 166, GLN A : 192, PHE A : 140,	GLY A:143, CYS A:145, LEU A:141, SER A:144, HIS A:163, HIS A:172, HIS A:164, TYR A:54,



				PRO A:52, HIS A:41, ASP A:187, MET A:48, MET A:155, VAL A:186, GLN A: 189, PRO A:168, THR A: 190, LEU A:192, ARG A:186
2.	1,3-O-Dicaffeoylquinic	-100,65	HIS A:163, CYS A:145, SER A:144, GLN A:189, GLY A:143, THR A:190	HIS A:17H2, PHE A:140, LEU A:141, <b>SER A:46</b> , ASN A:142, ALA A:191, <b>GLN A:192</b> , ARG A:188
3.	Methyl-3,4-di-O-caffeoylquinic acid	-107,31	ASP A:187, MET A:49, HIS A: 163, CYS A:145, GLU A:166.	<b>TYR A:54</b> , PRO A:52, ARG A:188, GLN A:189, HIS A:164, MET A:165, <b>GLY A:143</b> , SER A:144, ASN A:142, HIS A:172, <b>LEU A: 141</b> , PHE A:140, LEU A:167.
4.	Daucosterol	-104,64	GLU A:166.	LEU A:27, <b>GLY A:143</b> , SER A: 144, MET A:49, LEU A:141, PHE A:140, HIS A:164, HIS A:172, ARG A:188, GLN A:189, VAL A:186, <b>GLN A:192</b> , THR A:190, LEU A:167, ALA A:191.

Keterangan : *bold* = residu asam amino yang juga berinteraksi pada ligan alami

Ikatan hydrogen terjadi pada atom H bermuatan positif dengan atom yang memiliki sifat elektromagnetif dan memiliki sepasang elektron bebas seperti atom O, N dan F. Oleh sebab itu ikatan hydrogen berkontribusi terhadap afinitas suatu molekul terhadap protein target yang membentuk interaksi elektrostatik (donor dan akseptor hydrogen) (Muttaqin, 2019). Ikatan hidrofobik dapat mempengaruhi stabilitas ikatan antara senyawa obat dengan reseptor. Proses terbentuknya ikatan hydrogen yaitu terjadinya interaksi antara

daerah molekul obat dengan daerah reseptor yang memiliki sifat tidak larut air sehingga dapat terbentuknya struktur teratur, namun tidak periodik. Ikatan yang baik merupakan ikatan ikatan stabil dan kuat yang terjadi ketika semakin sempitnya jarak antara ikatan ligan dengan reseptor (Rachmania, 2019).

## 8. Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas

Analisis pengujian ADMET dilakukan menggunakan server berbasis online yaitu pkCSM online tools bertujuan untuk

mengetahui suatu obat ketika masuk dalam tubuh seperti proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan eliminasi dapat diakses melalui dengan menggunakan web (<http://biosig.unimelb.edu.au/pkcs/predictio>) dengan cara memasukkan kode SMILES yang diperoleh dari pubchem. Keberhasilan suatu pengembangan obat ditentukan oleh

profil ADMET yang baik, karena kegagalan yang hubungannya dengan farmakokinetik. Pada prediksi ADMET dilakukan untuk menentukan kandidat obat yang tidak beracun dan mempunyai profil farmakokinetik oral yang baik (Yasin et al., 2020). Dapat dilihat pada Tabel 5.

**Tabel 5.** Hasil PreADMET senyawa Artemisin (*Artemisia annua L.*)

Senyawa	Absorpsi	Distribusi	Metabolisme		Eksresi	Toksisitas
	Absorpsi pada usus (%)	BBB Permeability (log BB)	CYP 2D6 Inhibitor	CYP 3A4 Inhibitor	Total Clearance (log ml/min/kg)	Hepatotoksik
1,3-O-Dicaffeoylquinic	30.305	-1.983	Tidak	Tidak	0.056	Tidak
Methyl-3,4-di-O-caffeoylquinic acid	41.034	-2.011	Tidak	Tidak	0.031	Tidak
Daucosterol	79.677	-0.078	Tidak	Tidak	0.689	Tidak

Usus merupakan tempat utama penyerapan obat yang diberikan secara oral. Pada senyawa tumbuhan Artemisin (*Artemisia annua L.*) dikatakan baik apabila mempunyai nilai absorpsi >80%, dan dikatakan kurang baik apabila nilai absorpsi <30%. Pada BBB (Blood Brain Barrier) Permeability kemampuan obat untuk bisa menembus darah otak merupakan parameter yang cukup penting dan perlu dipertimbangkan. Karena bertujuan untuk mengurangi efek samping dari toksisitas dan juga meningkatkan khasiat dari obat yang mempunyai aktivitas farmakologi berada pada otak. Untuk senyawa yang bisa dikatakan mampu menembus darah otak dengan baik yang memiliki nilai log BB >

0,3 dan tidak dapat terdistribusi dengan baik apabila  $\log BB < -1$ . Sitokrom P450 adalah enzim detoksifikasi yang penting di dalam tubuh terutama yang ditemukan pada hati. Sitokrom P450 bekerja dengan cara mengoksidasi senyawa organik asing dan termasuk juga obat dan memfasilitasi ekskresi. Oleh karena itu penting untuk menilai kemampuan senyawa yang dapat menghambat sitokrom P450. Total clearance adalah kombinasi dari hepatic clearance yang (dimetabolisme di empedu dan hati) dan renal clearance (melalui ginjal). Hal ini berkaitan dengan bioavailabilitas, penting untuk menentukan tingkat dosis dalam mencapai konsentrasi *steady-state*. Hasil dari uji hepatotoksik menunjukkan bahwa

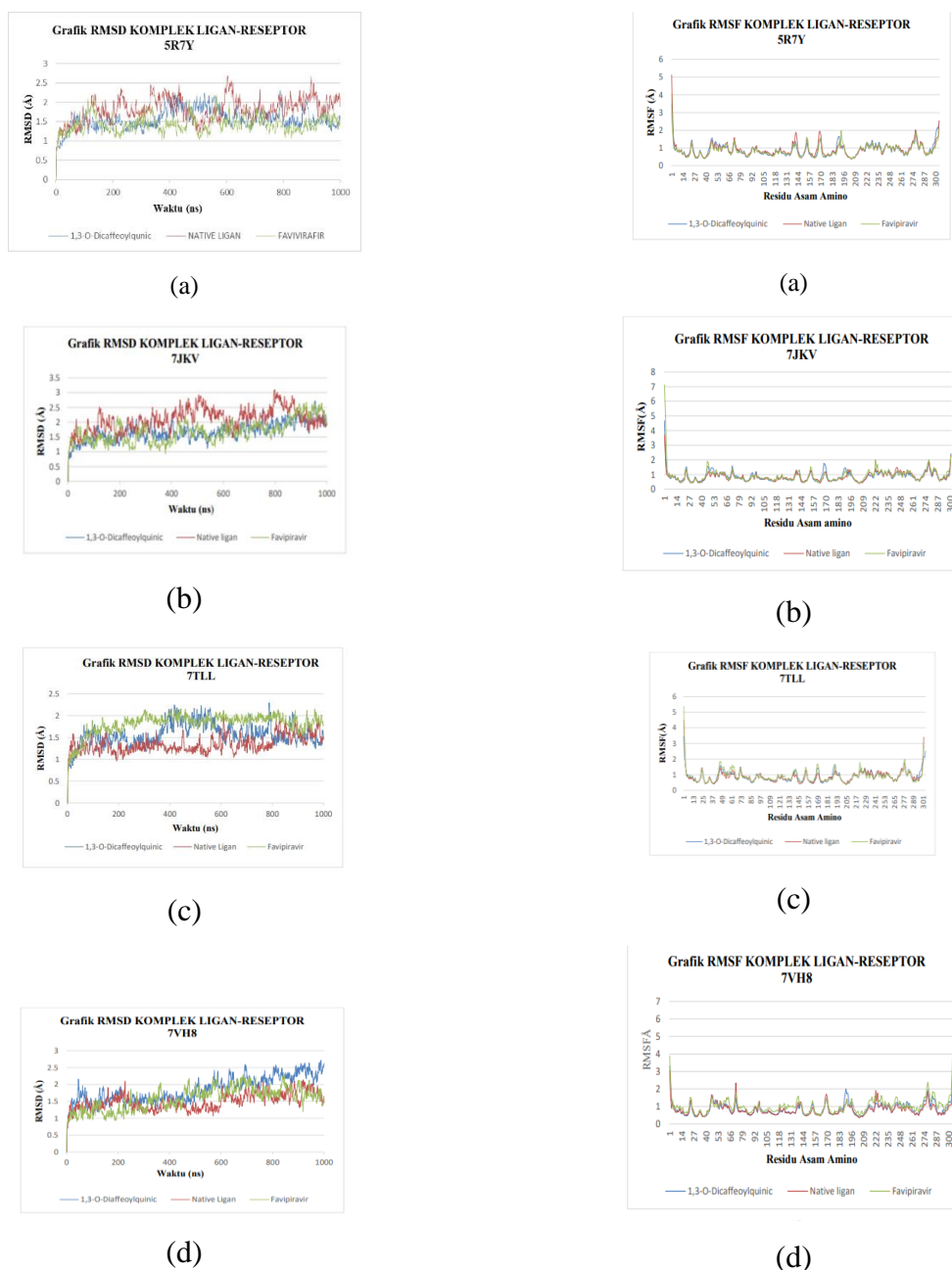
senyawa 1,3-O-Dicaffeoylquinic, senyawa Methyl-3,4-di-O-caffeoylquinic acid, dan Dauceterol tidak toksik.

## 9. Simulasi Dinamika Molekul

Simulasi ini dilakukan menggunakan program OpenMM. Simulasi *molecular dynamic* ini untuk menentukan kestabilan kompleks protein ligan pada saat ligan mengikat protein ditempat pengikatnya. Melalui simulasi *molecular dynamic* terhadap senyawa uji. Dinamika molekul dilakukan menggunakan OpenMM dengan bantuan google colab dengan memanfaatkan penyimpanan google drive. Pada tahapan pertama menginstal packges colab atau aplikasi utama yang dibutuhkan untuk simulasi MD pada sel kode google colab, kemudian membuat folder digoogle drive agar hasil colab sudah terintegrasi dengan google drive selanjutnya mengubah runtime untuk dapat menggunakan GPU dengan cara klik `runtime>> runtime type>>GPU>>save` lalu masukan nama folder yang sesuai dalam google drive. Grafik RMSD dan RMSF antara ligan uji dengan protein 5R7Y, 7JKV, 7TLL dan 7VH8 dapat dilihat pada Gambar 5.

Simulasi *Molecular Dynamic* ini dilakukan untuk melihat kestabilan interaksi antara ligan dengan protein pada saat simulasi *Molecular Dynamic* 10 ns dengan melihat grafik RMSD dan RMSF yang

dihasilkan. Grafik RMSD dan RMSF dari ligan 5R7Y menunjukkan bahwa senyawa 1,3-O-Dicaffeoylquinic memiliki kestabilan interaksi yang baik, pada grafik RMSF diperoleh fluktuasi tertinggi pada residu asam amino dengan nilai A:183. Grafik RMSD kompleks ligan 7JKV menunjukkan waktu yang dibutuhkan kompleks ligan senyawa uji 1,3-O-Dicaffeoylquinic maupun favipiravir relative stabil terhadap awal hingga akhir simulasi. Pada saat simulasi berjalan pada 8 ns terlihat kenaikan nilai RMSD pada kompleks nativ ligan (V7G), pada grafik RMSF diperoleh fluktuasi tertinggi pada residu asam amino dengan nilai A:170. Waktu yang dibutuhkan pada grafik RMSD kompleks ligan 7TLL pada senyawa 1,3-O-Dicaffeoylquinic untuk mencapai konformasi yang stabil yaitu simulasi pada waktu 2-4 ns. Pada grafik RMSF terjadi fluktuasi tertinggi pada residu asam amino dengan nilai A:169. Grafik RMSD kompleks ligan-reseptor 7VH8 yang menunjukkan nilai RMSD ligan senyawa 1,3-O-Dicaffeoylquinic  $\pm 1,5-2 \text{ \AA}$ , untuk mencapai konformasi yang stabil relative sama yaitu pada simulasi 2 sampai 4 ns. Pada grafik RMSF terjadi fluktuasi tertinggi pada residu asam amino dengan nilai A:183.



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

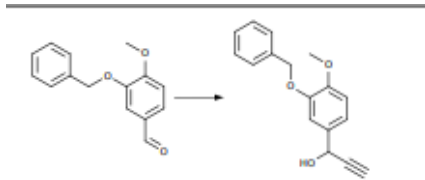
## 10. Prediksi Sintesis Senyawa

Prediksi sistesis senyawa dilakukan pada hasil docking senyawa uji yang memiliki hasil terbaik dalam berinteraksi dengan protein 5R7Y, 7JKV, 7TLL, 7VH8. Prediksi sintesis senyawa bisa menggunakan situs [web](https://chemairs.chemicalai.cn/#/)

(<https://chemairs.chemicalai.cn/#/>).

CHEMAIRS untuk memprediksi jalur atau rute dari suatu senyawa dengan cara memasukkan struktur calonical SMILES senyawa uji kemudian klik search. Seteahl pencarian selesai maka pilih rute yang paling sesuai nilai similaritas senyawa target

kemudian hasil pencarian disimpan dengan mengklik *export file* dalam bentuk (pdf). Hasil prediksi dapat dilihat pada Gambar 6.



**Gambar 6.** Hasil prediksi sintesis senyawa 1,3-O-Dicaffeoylquinic

Adapun prosedur yang dapat dilakukan yaitu prosedur umum, untuk larutan aldehida yang tersedia secara komersial (1 eq) dalam THF kering, ethylnylmagnesium bromide 0,5 M dalam THF (1,3 eq) ditambahkan pada 0 °C sambil diaduk. Reaksi diaduk selama 2 jam pada suhu kamar. Reaksinya berhasil dengan amonium klorida jenuh dan kemudian diuapkan untuk menghilangkan THF. Itu larutan yang dihasilkan diekstraksi dengan etil asetat (x3), dicuci dengan air garam (x 1), dikeringkan di atas natrium sulfat dan dipekatkan di bawah vakum untuk memberikan sekunder yang diinginkan alkohol. Alkohol sekunder dilarutkan dalam etil asetat dan ditambahkan IBX (2 eq). Campuran reaksi dipanaskan pada suhu 80 °C semalaman. Suspensi didinginkan, disaring dan diuapkan untuk memberikan ynone yang diinginkan.

## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa senyawa pada tanaman Artemisin (*Artemisia annua L.*) memiliki potensi sebagai antivirus SARS-CoV-2 dengan hasil *binding energy* paling rendah selama docking terhadap reseptor dengan kode 5R7Y (-64,19) sedangkan pada 3 senyawa yang terbaik yaitu 1,3-O-Dicaffeoylquinic (-93,27), Methyl-3,4-di-O-Caffeoylquinic acid (-92,75) dan Duceterol (-89,00) akan tetapi pada hasil reseptor 7JKV, 7TLL dan 7VH8 diperoleh hasil yang lebih besar dibanding ligan alaminya. Untuk senyawa pada tanaman Artemisin (*Artemisia annua L.*) memiliki interaksi lebih stabil dengan *binding affinity*, lebih rendah dibandingkan dengan senyawa pembanding (Favipiravir).

## DAFTAR PUSTAKA

- Adelin, T., -, F., & Aliza, D. (2013). Penambatan Molekuler Kurkumin Dan Analognya Pada Enzim Siklooksigenase-2. *Jurnal Medika Veterinaria*, 7(1). <https://doi.org/10.21157/j.med.vet..v7i1.2916>
- Adriani. (2018). Prediksi Senyawa Bioaktif dari Tanaman Sanrego (*Lunasia amara Blanco*) sebagai Inhibitor enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) melalui

- Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Ilmiah Pena*, 1, 6–11.
- Afiah, N. (2015). *Menginstall Dan Menggunakan Aplikasi Chemscketch, Marvincketch Serta Cara Mendownload Ligan Protein. 1303410009.*
- Agistia Dwi Dany, Purnomo Hari, Tegar Maulana, N. E. A. (2015). INTERACTION BETWEEN ACTIVE COMPOUNDS FROM Aegle marmelos CORREA AS ANTI INFLAMMATION AGENT WITH COX-1 AND COX-2 RECEPTOR. *Majalah Obat Tradisional*, 18(2), 80–87.  
<https://doi.org/10.22146/tradmedj.7983>
- Ahkam, A. H., Hermanto, F. E., Alamsyah, A., Aliyyah, I. H., & Fatchiyah, F. (2020). Virtual prediction of antiviral of ginger bioactive compounds against spike and MPro of SARS-CoV2 protein. *Journal of Biological Researches*, 25(2), 52–57.
- Akram et al. (2019). Studi Potensi Pirazolin Tersubstitusi 1-N Dari Tiosemikarbazon Sebagai Agen Antimuba Melalui Uji In Silico. *Paper Knowledge . Toward a Media History of Documents.*
- Ansems, K., Grundeis, F., Dahms, K., Mikolajewska, A., Thieme, V., Piechotta, V., Metzendorf, M. I., Stegemann, M., Benstoem, C., & Fichtner, F. (2021). Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(8).  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD014962>
- Apri et al., 2014. (2014). *Vol. XIII No.2 Th. 2014. XIII(2)*, 107–115.
- Bansal, V., Mahapure, K. S., Bhurwal, A., Gupta, I., Hassanain, S., Makadia, J., Madas, N., Armaly, P., Singh, R., Mehra, I., O’Horo, J. C., & Kashyap, R. (2021). Mortality Benefit of Remdesivir in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, 7(January), 1–11.  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.606429>
- Basuki, S. A., & Melinda, N. (2017). Prediksi mekanisme kerja obat terhadap reseptornya secara in silico (studi pada antibiotika Sefotaksim). *Research Report*, 0(0), 89–94.  
<http://research-report.umm.ac.id/index.php/research-report/article/view/1367>
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de

- Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapson, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., ... Lane, H. C. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*, 383(19), 1813–1826. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007764>
- Burley, S. K., Bhikadiya, C., Bi, C., Bittrich, S., Chen, L., Crichlow, G. V., Christie, C. H., Dalenberg, K., Di Costanzo, L., Duarte, J. M., Dutta, S., Feng, Z., Ganesan, S., Goodsell, D. S., Ghosh, S., Green, R. K., Guranovic, V., Guzenko, D., Hudson, B. P., ... Zhuravleva, M. (2021). RCSB Protein Data Bank: Powerful new tools for exploring 3D structures of biological macromolecules for basic and applied research and education in fundamental biology, biomedicine, biotechnology, bioengineering and energy sciences. *Nucleic Acids Research*, 49(1), D437–D451. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1038>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Drożdżal, S., Rosik, J., Lechowicz, K., Machaj, F., Szostak, B., Przybyciński, J., Lorzadeh, S., Kotfis, K., Ghavami, S., & Łos, M. J. (2021). An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. *Drug Resistance Updates*, 2, 100794. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2021.100794>
- Eastman, R. T., Roth, J. S., Brimacombe, K. R., Simeonov, A., Shen, M., Patnaik, S., & Hall, M. D. (2020). Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Central Science*, 6(5), 672–683. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00489>
- Fakhruri, M., Rahmayanti, Y., & Isfanda. (2021). Potensi Fitokimia Citrus Aurantium (Hesperetin, Naringenin) Dalam Menghambat Xantin Oksidase Pada Hiperurisemia Secara in Silico. *Jurnal Health Sains*, 2(1), 79–89.
- Fakih et al., 2020. (2020). *Utama (Mpro) Sebagai Makromolekul Target*

*Inhibitor Novel Coronavirus 2019 ( SARS-CoV-2 ) Secara in silico.* 3(2), 84–91.

<https://doi.org/10.3390/molecules200713384>.

Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. In *Molecules* (Vol. 20, Issue 7).