

Perbandingan Aktivitas Senyawa Bahan Alam Terhadap Enzim Mpro Sars-Cov-2: Studi Literatur Berdasarkan Pendekatan In Silico

Saeful Amin¹, Sindi Oktaviani², Rifqi Nabil Athollah³, Fahmi Ramdlani⁴

^{1,2,3,4}Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada, Indonesia

Corresponding Author: Sindi Oktaviani, e-mail: sindioktaviani269@gmail.com

Published: 2025

ABSTRAK

COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 telah menjadi masalah kesehatan global sejak akhir 2019. Salah satu target utama dalam pengembangan terapi antivirus adalah enzim Main Protease (Mpro), yang berperan penting dalam replikasi dan transkripsi virus. Studi berbasis *in silico* telah digunakan secara luas dalam pencarian senyawa bahan alam yang berpotensi sebagai inhibitor Mpro karena pendekatan ini hemat biaya, efisien, dan dapat memprediksi afinitas senyawa terhadap target molekul secara cepat. Artikel ini bertujuan untuk membandingkan potensi senyawa bahan alam dari dua studi berbeda sebagai inhibitor Mpro SARS-CoV-2 berdasarkan pendekatan *molecular docking*, guna mengevaluasi senyawa yang paling menjanjikan dalam pengembangan antivirus berbasis bahan alam. Tinjauan ini menganalisis dua sumber data utama. Studi pertama mengevaluasi sepuluh senyawa bahan alam, termasuk asam maslinat dan luteolin-7-galaktosida, melalui simulasi *molecular docking* terhadap Mpro (PDB ID: 6LU7). Studi kedua mengevaluasi 46 senyawa aktif dari tanaman *Andrographis paniculata* (sambiloto), termasuk andrographolide dan turunannya, menggunakan berbagai teknik komputasi seperti PASS prediction, *molecular docking*, dan ADMET profiling. Asam maslinat menunjukkan nilai energi bebas Gibbs sebesar -8,73 kcal/mol dan konstanta inhibisi (Ki) sebesar 0,40 μ M, mengindikasikan afinitas tinggi terhadap Mpro.

Kata kunci: COVID-19, Mpro, *in silico*, senyawa bahan alam, *Andrographis paniculata*, asam maslinat, andrographolide.

ABSTRACT

COVID-19 caused by SARS-CoV-2 has been a global health problem since late 2019. One of the main targets in the development of antiviral therapies is the Main Protease (Mpro) enzyme, which plays an important role in viral replication and transcription. *In silico*-based studies have been widely used in the search for natural material compounds that have the potential to be Mpro inhibitors because this approach is cost-effective, efficient, and can quickly predict the affinity of compounds to molecular targets. This article aims to compare the potential of natural ingredient compounds from two different studies as inhibitors of Mpro SARS-CoV-2 based on a molecular docking approach, in order to evaluate the most promising compounds in the development of natural ingredient-based antivirals. This review analyses two main data sources. The first study evaluated ten natural ingredient compounds, including maslinic acid and luteolin-7-galactoside, through molecular docking simulations against Mpro (PDB ID: 6LU7). The second study evaluated 46 active compounds from the *Andrographis paniculata* (sambiloto) plant, including andrographolide and its derivatives, using various computational techniques such as PASS prediction, molecular docking, and ADMET profiling. Maslinic acid showed a Gibbs free energy value of -8.73 kcal/mol and an inhibition constant (Ki) of 0.40 μ M, indicating a high affinity for Mpro.

Key Words : COVID-19, Mpro, *in silico*, natural ingredient compounds, *Andrographis paniculata*, maslinic acid, andrographolide.

© The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

PENDAHULUAN

Pandemi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) telah menjadi tantangan besar bagi dunia kesehatan sejak pertama kali dilaporkan pada akhir tahun 2019 di Wuhan, Tiongkok. Penyakit ini menyebar sangat cepat ke seluruh dunia hingga ditetapkan sebagai pandemi global oleh World Health Organization (WHO) pada 11 Maret 2020.

Hingga tahun 2022, tercatat lebih dari 416 juta kasus dan hampir 6 juta kematian secara global, menunjukkan tingkat penyebaran dan fatalitas yang tinggi.

SARS-CoV-2 adalah virus RNA untai tunggal dari genus *Betacoronavirus*, yang mampu bermutasi dan menghasilkan varian-varian baru. Di antara berbagai target terapeutik yang telah dikembangkan, enzim *main protease* (Mpro atau 3CLpro) menjadi perhatian utama dalam desain obat karena berperan penting dalam pemrosesan poliprotein virus menjadi protein fungsional yang penting bagi replikasi dan transkripsi virus. Tidak adanya homolog Mpro pada manusia menjadikannya target yang sangat spesifik dan strategis dalam pengembangan antivirus SARS-CoV-2.

Obat-obatan antivirus seperti remdesivir, oseltamivir, dan nelfinavir telah digunakan dalam terapi COVID-19, namun tidak lepas dari efek samping dan keterbatasan farmakokinetik. Oleh karena itu, pencarian alternatif dari sumber bahan alam terus dilakukan. Tanaman obat diketahui memiliki senyawa bioaktif yang menunjukkan potensi antiviral melalui berbagai mekanisme, termasuk penghambatan enzim Mpro. Beberapa penelitian terkini telah mengevaluasi aktivitas senyawa bahan alam terhadap enzim Mpro menggunakan pendekatan *in silico*. Studi yang dilakukan oleh Hidayat et al. (2021) menunjukkan bahwa senyawa seperti asam maslinat, luteolin-7-galaktosida, dan galokatekin memiliki nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi yang kompetitif terhadap Mpro, di mana asam maslinat menunjukkan energi Gibbs $-8,73$ kcal/mol dan K_i sebesar $0,40$ μ M. Di sisi lain, studi oleh Amin et al. (2024) pada tanaman *Andrographis paniculata* (sambiloto) mengungkapkan bahwa senyawa aktif seperti andrographolide dan turunannya memiliki afinitas tinggi terhadap Mpro berdasarkan hasil docking dan prediksi ADMET.

METODE PENELITIAN

1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi literatur berbasis *in silico* yang dilakukan secara komparatif terhadap dua hasil penelitian terdahulu. Fokus utama penelitian adalah mengevaluasi dan membandingkan potensi senyawa bahan alam sebagai inhibitor enzim Main Protease (Mpro) SARS-CoV-2 berdasarkan parameter hasil *molecular docking*, termasuk energi bebas Gibbs (ΔG), konstanta inhibisi (K_i), dan interaksi ikatan hydrogen

2. Sumber Data

1. *Data yang dianalisis berasal dari dua sumber utama:*

- **Studi pertama** oleh Hidayat et al. (2021) yang melakukan penambatan molekuler terhadap 10 senyawa bahan alam (misalnya asam maslinat, luteolin-7-galaktosida, dan galokatekin) menggunakan AutoDock 4.2.6 terhadap target Mpro (PDB ID: 6LU7)
- Studi kedua oleh Amin et al. (2024) yang mengevaluasi 46 senyawa aktif dari tanaman *Andrographis paniculata* melalui rangkaian skrining farmakologis dan toksikologis secara *in silico*, termasuk prediksi PASS, ADMET, dan *molecular docking* menggunakan AutoDock Vina.

3. Parameter Evaluasi

Parameter yang digunakan untuk mengevaluasi potensi inhibitor Mpro meliputi:

- Energi Bebas Gibbs (ΔG): Mengindikasikan stabilitas kompleks ligan-enzim. Semakin negatif nilainya, semakin tinggi afinitas ligan terhadap target.
- Konstanta Inhibisi (K_i): Menunjukkan efisiensi senyawa dalam menghambat enzim. Nilai K_i yang lebih kecil mengindikasikan potensi farmakologis yang lebih tinggi.
- Interaksi Ikatan Hidrogen: Dihitung berdasarkan jumlah dan lokasi interaksi ikatan hidrogen dengan residu aktif enzim (terutama Cys145 dan His41 pada Mpro).

4. Analisis Data

- Hasil dari kedua penelitian diorganisir ulang dan dibandingkan dalam bentuk tabel komparatif. Data dikaji secara deskriptif untuk mengidentifikasi senyawa dengan potensi terbaik berdasarkan afinitas ikatan, mekanisme interaksi, dan kelayakan farmakokinetik. Perbandingan ini juga mempertimbangkan senyawa kontrol (nelfinavir, molnupiravir, dan ritonavir) sebagai pembanding aktivitas inhibitor Mpro.

5. Kriteria Penilaian

Senyawa dikategorikan sebagai potensial jika memiliki:

- Nilai $\Delta G \leq -7,0$ kcal/mol
- Nilai $K_i \leq 1$ μ M
- Interaksi dengan minimal dua residu aktif pada Mpro
- Kesesuaian dengan kaidah Lipinski dan hasil prediksi ADMET yang mendukung

A. Bahan

- ☐ Struktur 3D protein target main protease (Mpro) dari SARS-CoV-2 yang diunduh dari PDB dengan kode:
 - 6LU7 (referensi pertama)
 - 7SI9, 7RN4, 7NG6, dan 7DPU (referensi kedua)
- ☐ Senyawa uji dari bahan alam:
 - Fentermin, luteolin-7-galaktosida, asam maslinat, asam glizirizinat, plantarisin, terpineol, guaiaol, linalool, skutelarin-7-galaktosida, dan galokatekin.

- 46 senyawa aktif dari *Andrographis paniculata* (sambiloto), seperti andrographolide, neoandrographolide, caffeic acid, dan wogonin glucoside.

□ Ligand pembanding:

- Nelfinavir
- Molnupiravir dan Nirmatrelvir + Ritonavir (Paxlovid™)

B. Alat

Penelitian ini dilakukan secara *in silico* menggunakan perangkat keras dan perangkat lunak sebagai berikut: 1

1. Perangkat keras:

- Laptop ASUS X454Y
- Prosesor AMD Quad Core A8-7410 up to 2.5 GHz x4 Radeon Graphics
- RAM 4.00 GB
- HDD 500 GB
- Sistem operasi Windows 10 Pro 64-bit
- Koneksi internet aktif

2. Perangkat lunak dan situs daring:

- ChemOffice 2010 dan ChemDraw Ultra 12.0 – menggambar struktur 2D dan 3D senyawa
- Discovery Studio Visualizer – visualisasi dan validasi interaksi ligan dan reseptor
- AutoDock Tools dan AutoDock Vina – simulasi docking molekuler
- MarvinSketch – penggambaran struktur kimia
- YASARA – preparasi ligan dan reseptor serta visualisasi hasil docking
- Open Babel GUI – konversi format file struktur senyawa
- Google Colab dan Google Drive – pengolahan data dan penyimpanan cloud
- Situs online:
 - Protein Data Bank (PDB)
 - PubChem
 - PASS Online
 - KNApSACk
 - STITCH
 - PreADMET
 - Lipinski's Rule of Five

A. Prosedur Penelitian

Penelitian ini merupakan studi *in silico* untuk mengevaluasi potensi senyawa aktif dari bahan alam sebagai inhibitor terhadap enzim main protease (Mpro) dari virus SARS-CoV-2. Penelitian dilakukan melalui beberapa tahapan sebagai berikut:

1. *Akuisisi Data dan Persiapan Senyawa*

- Struktur tiga dimensi (3D) dari protein target Mpro diunduh dari Protein Data Bank (PDB) dengan kode PDB: 6LU7, 7SI9, 7RN4, 7NG6, dan 7DPU, dipilih berdasarkan kualitas resolusi di bawah 2.0 Å.
- Struktur senyawa aktif diperoleh dari database PubChem, kemudian digambar ulang atau dimodifikasi dengan ChemDraw Ultra 12.0 dan MarvinSketch untuk optimasi struktur 2D dan konversi ke 3D.

2. *Preparasi Protein dan Ligand*

- Protein yang telah diunduh dipisahkan dari ligan kompleks dan molekul air menggunakan Discovery Studio Visualizer dan disimpan dalam format .pdb.
- Penambahan muatan Kollman dan hidrogen polar dilakukan pada protein, sedangkan ligan diberikan muatan Gasteiger dan rotasi torsi menggunakan AutoDock Tools.
- Kedua struktur disimpan dalam format .pdbqt untuk proses docking.

3. *Penentuan Aktivitas Biologis Awal (Screening)*

- Senyawa diuji potensi aktivitas antivirusnya menggunakan PASS Online dengan memasukkan struktur canonical SMILES.
- Parameter Pa (probabilitas aktif) dan Pi (probabilitas tidak aktif) digunakan sebagai indikator seleksi awal.

4. *Simulasi Penambatan Molekuler (Molecular Docking)*

- Proses docking dilakukan menggunakan AutoDock Vina dengan konfigurasi grid box yang mencakup situs aktif dari enzim Mpro.
- Parameter evaluasi hasil docking meliputi:
 - Nilai energi ikatan (ΔG) dalam kkal/mol
 - Nilai konstanta inhibisi (K_i)
 - Interaksi ikatan hidrogen dengan residu penting seperti Cys145 dan His41
- Visualisasi hasil docking dilakukan menggunakan Discovery Studio Visualizer dan YASARA untuk analisis interaksi molekul.

5. *Validasi Metode (Re-Docking)*

- Re-docking dilakukan dengan menambatkan kembali native ligand ke protein target untuk menghitung nilai RMSD (Root Mean Square Deviation).
- Metode valid dinyatakan apabila nilai $RMSD \leq 3 \text{ \AA}$.

6. *Analisis Farmakokinetik dan Toksisitas (ADMET)*

Prediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas dilakukan menggunakan situs PreADMET dan evaluasi Lipinski's Rule of Five untuk memastikan.

PEMBAHASAN

1. Validasi Metode Docking

Validasi metode dilakukan dengan re-docking ligan native ke protein target Mpro dari struktur kristal 6LU7. Nilai RMSD yang diperoleh adalah 2,19 Å, yang menunjukkan bahwa simulasi penambatan molekuler valid, karena nilai RMSD berada di bawah batas ambang validasi sebesar 3 Å (Jain & Nicholls, 2008).

2. Hasil Molecular Docking

Sebanyak 10 senyawa bahan alam dari referensi Hidayat et al. (2021) dan 46 senyawa aktif dari tanaman *Andrographis paniculata* (Amin et al., 2024) dianalisis terhadap enzim Mpro SARS-CoV-2 menggunakan AutoDock Vina.

Salah satu senyawa paling potensial yang berasal dari referensi pertama adalah asam maslinat, dengan nilai energi bebas Gibbs sebesar $-8,73$ kcal/mol dan konstanta inhibisi $0,401$ μ M. Asam maslinat membentuk ikatan hidrogen yang stabil dengan residu katalitik Cys145, Glu166, dan Gly143, menunjukkan afinitas dan stabilitas yang tinggi dalam menghambat enzim Mpro.

KESIMPULAN

Penelitian ini membuktikan bahwa pendekatan *in silico* melalui metode molecular docking dapat digunakan untuk mengevaluasi potensi senyawa bahan alam sebagai inhibitor enzim main protease (Mpro) SARS-CoV-2. Berdasarkan hasil simulasi, senyawa asam maslinat dari kelompok senyawa uji pertama dan andrographolide dari tanaman *Andrographis paniculata* menunjukkan afinitas pengikatan yang baik terhadap Mpro. Keduanya membentuk ikatan hidrogen kuat dengan residu katalitik utama, yaitu Cys145 dan His41, yang merupakan target kunci dalam mekanisme replikasi virus.

Selain itu, hasil prediksi farmakokinetik dan evaluasi *drug-likeness* menunjukkan bahwa kedua senyawa tersebut memiliki sifat bioavailabilitas yang baik dan memenuhi kriteria Lipinski's Rule of Five, sehingga berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat obat oral untuk terapi COVID-19. Oleh karena itu, asam maslinat dan andrographolide layak untuk ditindaklanjuti melalui studi lanjutan seperti dinamika molekuler, uji *in vitro*, dan *in vivo* untuk memastikan efektivitas dan keamanannya sebagai agen antivirus terhadap SARS-CoV-2.

DAFTAR PUSTAKA

Hidayat, S., Cahyohartoto, A., Dewi, A. U., Mukminah, I. A., & Sigalingging, O. S. (2021). Uji Aktivitas Senyawa Bahan Alam terhadap Enzim Mpro pada SARS-CoV-2 secara In Silico. *Jurnal Farmasi dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 8(3), 235–241.

Amin, S., Aliansyah, L. A., Adlina, S., & Prasetyo, A. (2024). Pencarian Kandidat Obat Baru sebagai Inhibitor Main Protease SARS-CoV-2 dari Senyawa Aktif Tanaman *Andrographis Paniculata*: Studi In-Silico. PT. Literasi Nusantara Abadi Grup.

Amin, S., Utami, F., & Maulidya, S. A. I. (2022). Skrining Virtual Senyawa Flavonoid Sebagai Inhibitor Main Protease Untuk Kandidat Anti-SARS-CoV-2. Deepublish.

Jain, A. N., & Nicholls, A. (2008). Recommendations for evaluation of computational methods. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 22(3-4), 133–139. <https://doi.org/10.1007/s10822-008-9196-2>

Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935–949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>.

Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and.

AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>.

Xu, Z., Peng, C., Shi, Y., Zhu, Z., Mu, K., Wang, X., & Zhu, W. (2020). Nelfinavir was predicted to be a potential inhibitor of 2019-nCov main protease by an integrative approach combining homology modelling, molecular docking and binding free energy calculation. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.921627>.