

Identifikasi Aktivitas Biologis, Prediksi Toksisitas, dan *Molecular Docking* Senyawa Jubanine dari Tanaman Bidara Arab sebagai Kandidat Antivirus SARS-CoV-2

Taufik Muhammad Fakh^{a*}, Nawang Wulan Rachmatillah Prastowo Putri^a, Viola Marillia^a, Dwi Syah Fitra Ramadhan^b, dan Fitrianti Darusman^a

^aProgram Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Jawa Barat, Indonesia

^bProgram Studi Farmasi, Universitas Mandala Waluya, Sulawesi Tenggara, Indonesia

Corresponding Author:

Taufik Muhammad Fakh
taufikmuhammadf@gmail.com

Received: July 2021

Accepted: February 2022

Published: March 2022

©Taufik Muhammad Fakh et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Coronavirus disease (COVID-19) is a disease of the respiratory tract caused by the coronavirus (SARS-CoV-2). Jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, and jubanine H compounds in the arabian bidara plant (*Ziziphus spina-christi* L.) are known to treat viral and bacterial infections. The purpose of this study was to test the affinity of the compounds jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, and jubanine H in the arabian bidara plant to the non-structural protein 15 (Nsp15) receptor. This research was carried out by identifying the physicochemical properties of the test compounds using the swissADME server. After that, geometry optimization was performed using the Quantum ESPRESSO 6.6 software, then macromolecule preparation was accomplished using the BIOVIA Discovery Studio 2020 software. Furthermore, method validation and molecular docking simulations were demonstrated using MGLTools 1.5.6 software with AutoDock Tools 4.2. Then the analysis of the molecular docking results was carried out using the BIOVIA Discovery Studio 2020 software. Finally, the toxicity of the test compound was predicted using the Toxtree 3.1.0 software. Based on the results of free binding energy (ΔG), jubanine H has the best affinity among the other five compounds with the lowest binding energy value of -6.51 kcal/mol.

Keywords: *Coronavirus disease (COVID-19); arabian bidara (Ziziphus spina-christi L.); jubanine compound; molecular docking simulation; in silico study*

Pendahuluan

Coronavirus disease (COVID-19) merupakan penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh jenis virus corona yang baru ditemukan. *World Health Organization* (WHO) telah mengatakan bahwa COVID-19 ditetapkan sebagai pandemi global dimana prevalensi COVID-19 terus meningkat secara cepat di seluruh dunia^[1].

Pada 21 Mei 2021, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia melaporkan jumlah terkini kasus COVID-19 di Indonesia yaitu berjumlah 1.769.940 kasus manusia yang terinfeksi COVID-19 dengan jumlah 49.205 kasus kematian. Jumlah kasus COVID-19 di seluruh dunia hingga tanggal 20 Mei 2021 mencapai 165.534.836 kasus^[2].

Corona virus merupakan virus zoonotik yaitu virus yang ditransmisikan dari hewan ke manusia. Host coronavirus sering ditemukan pada hewan kelelawar, tikus bambu, musang, dan unta. Sumber utama coronavirus pada kejadian *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) berasal dari kelelawar^[3]. Coronavirus merupakan virus RNA dan tergolong ordo *Nidovirales*, keluarga *Coronaviridae*. Virus ini memiliki bentuk struktur menyerupai kubus dan memiliki protein Spike (S) yang berada di permukaan virus^[4].

Non-structural protein 15 (Nsp15) merupakan *nidoviral RNA uridylylate-specific endoribonuclease* (NendoU) yang memiliki domain katalitik C-terminal yang dikhususkan untuk uridin bekerja pada RNA untai ganda dan tunggal^[5]. Aktivitas NendoU Nsp15 merupakan kontributor utama gangguan protein dengan respon imun bawaan sehingga dapat dikatakan bahwa Nsp15 memiliki peran penting dalam mengembangkan biologis virus corona. Sifat unik Nsp15 terhadap SARS-CoV-2 inilah yang menjadikan Nsp15 dapat menjadi salah satu target dalam pengembangan antivirus^[6].

Skrining fitokimia dari tanaman bidara arab (*Ziziphus spina-christi* L.) menunjukkan bahwa ekstrak daunnya mengandung alkaloid, tannin, saponin, steroid, glikosida, terpenoid, dan flavonoid^[7]. Ekstrak etanol dan metanol dari daun bidara arab (*Ziziphus spira-christi* L.) telah digunakan untuk mengobati infeksi akibat bakteri dan virus. Penelitian menunjukkan bahwa flavonoid dan alkaloid dari daun bidara arab memiliki potensi sebagai antimikroba. Sedangkan pada virus, tanaman bidara arab ini berperan sebagai detoksifikasi yaitu dengan menghambat pertumbuhan virus^[8].

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka akan dilakukan penelitian uji aktivitas senyawa jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, dan jubanine H yang terkandung di dalam bidara arab (*Ziziphus spira-christi* L.) terhadap Nsp15 sebagai reseptor SARS-CoV-2 secara *in silico* menggunakan metode *molecular docking*. Berdasarkan hasil penelitian ini diharapkan

dapat memberi informasi ilmiah tentang kemungkinan mekanisme aksi antivirus SARS-CoV-2 dari senyawa jubanine.

Metodologi Penelitian

Bahan kimia

Bahan yang digunakan pada penelitian ini adalah struktur senyawa jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, dan jubanine H yang diperoleh dari website PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dan struktur makromolekul reseptor non-structural protein 15 (Nsp15) yang diunduh dari website Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/>).

Peralatan

Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini meliputi perangkat lunak dengan Sistem Operasi Windows 10 dan Linux Ubuntu 18.10, MGLTools 1.5.6 yang dilengkapi dengan AutoDock Tools 4.2, Toxtree 3.1.0, Quantum ESPRESSO 6.6, serta BIOVIA Discovery Studio 2020. Kemudian perangkat keras yang digunakan dalam penelitian ini adalah personal komputer (PC) dengan spesifikasi processor Intel (R) Core i3-6100 CPU @ 2.30GHz (4 CPUs), memory 4096 MB RAM, Harddisk 320GB, dan VGA Intel HD Graphics 520.

Prosedur penelitian

Identifikasi sifat fisikokimia senyawa jubanine

Tahap pertama, melakukan identifikasi sifat fisikokimia senyawa jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, dan jubanine H dengan menggunakan server SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>)^[9].

Tujuan dari identifikasi sifat fisikokimia senyawa ini adalah untuk mengetahui data farmakologi dan farmakokinetika senyawa uji.

Optimasi geometri senyawa jubanine

Selanjutnya struktur tiga dimensi dari senyawa jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, dan jubanine H dioptimasi menggunakan perangkat lunak Quantum ESPRESSO 6.6 (<https://www.quantum-espresso.org/>) dengan

metode *Density Funtional Theory* (DFT) berdasarkan basis set 3-21G yang bertujuan untuk memperoleh konformasi struktur senyawa uji yang paling optimal^[10].

Preparasi struktur makromolekul Nsp15

Kemudian pengunduhan struktur makromolekul reseptor non-structural protein 15 (Nsp15) dilakukan pada website Protein Data Bank dengan kode 6W01 (<https://www.rcsb.org/structure/6W01>)^[11]. Struktur makromolekul yang telah diunduh selanjutnya dipreparasi dengan menghapus molekul air serta memisahkan ligan alami dari makromolekul. Setelah itu, ditambahkan muatan parsial dan atom hidrogen.

Validasi metode molecular docking

Selanjutnya adalah tahap validasi metode *molecular docking* makromolekul reseptor non-structural protein 15 (Nsp15) terhadap ligan alaminya dengan menggunakan perangkat lunak MGLTools 1.5.6 yang dilengkapi dengan AutoDock Tools 4.2. Kemudian diamati parameter nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD), metode *molecular docking* dinyatakan valid apabila diperoleh RMSD kurang dari 2 Å^[12].

Simulasi molecular docking senyawa jubanine

Tahap selanjutnya setelah metode *molecular docking* telah valid adalah melakukan simulasi *molecular docking* senyawa jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, dan jubanine H terhadap makromolekul reseptor non-structural protein 15 (Nsp15) dengan menggunakan perangkat lunak MGLTools 1.5.6 yang dilengkapi dengan AutoDock Tools 4.2. Simulasi *molecular docking* ini bertujuan untuk memperkirakan energi bebas ikatan dan konstanta inhibisi antara molekul kecil dengan struktur target^[13].

Analisis hasil simulasi molecular docking

Setelah didapatkan hasil *molecular docking*, maka hasilnya dianalisis dengan menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2020. Analisis hasil *molecular docking* ini dilakukan dengan mengidentifikasi interaksi

molekular yang terbentuk antara reseptor non-structural protein 15 (Nsp15) dengan senyawa uji sehingga didapatkan energi bebas ikatan dan konstanta inhibisi pada sisi aktif pengikatannya^[14].

Prediksi toksisitas senyawa jubanine

Toksistasitas senyawa jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, dan jubanine H diamati dengan menggunakan perangkat lunak Toxtree 3.1.0. Prediksi toksistasitas senyawa ini menggunakan tiga parameter, yaitu Cramer Rules untuk mengamati toksistasitas dari gugus fungsi, Kroes TCC decision tree untuk memperkirakan ambang batas paparan senyawa, dan Benigni/Bossa rulebase untuk mengetahui apakah senyawa tersebut memiliki efek mutagenisitas dan karsinogenisitas atau tidak^[15].

Hasil dan Diskusi

Suatu senyawa dapat dijadikan sebagai bahan terapi obat jika memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five*. Aturan ini untuk memperkirakan kemampuan suatu senyawa dalam absorpsi dan permeasi. Lima aturan Lipinski meliputi suatu senyawa memiliki lebih dari sepuluh ikatan hidrogen akseptor, lebih dari lima ikatan donor, nilai log P lebih dari lima, dan memiliki bobot molekul lebih dari 500 Dalton^[16]. Data Lipinski senyawa uji yang terdapat pada Tabel 1 menunjukkan bahwa senyawa jubanine A, jubanine B, jubanine G, dan jubanine H memiliki dua pelanggaran aturan Lipinski, sedangkan pada jubanine C terdapat satu pelanggaran aturan Lipinski.

Parameter selanjutnya adalah nilai CLogP yang berfungsi untuk mengamati koefisien partisi senyawa uji sehingga dapat diperkirakan proses distribusi senyawa obat dalam tubuh. Jika suatu molekul obat memiliki koefisien partisi yang tinggi dan bersifat hidrofobik, maka akan didistribusikan ke kompartemen yang bersifat hidrofobik. Sementara senyawa obat yang hidrofilik dan koefisien partisi rendah akan terdistribusi ke kompartemen yang bersifat hidrofilik^[17].

Tabel 1. Hasil identifikasi terhadap aturan Lipinski

No.	Nama Senyawa	Lipinski
1.	Jubanine-A	No, 2 violations
2.	Jubanine-B	No, 2 violations
3.	Jubanine-C	Yes, 1 violation
4.	Jubanine-G	No, 2 violations
5.	Jubanine-H	No, 2 violations

Tabel 2. Nilai lipofolisitas (CLogP) senyawa jubanine

No.	Nama Senyawa	Nilai C log P
1.	Jubanine-A	4,24
2.	Jubanine-B	3,37
3.	Jubanine-C	4,21
4.	Jubanine-G	2,23
5.	Jubanine-H	4,39

Tabel 3. Bobot molekul senyawa jubanine

No.	Nama Senyawa	Bobot Molekul (g/mol)
1.	Jubanine-A	695,85
2.	Jubanine-B	729,86
3.	Jubanine-C	665,82
4.	Jubanine-G	571,71
5.	Jubanine-H	585,73

Tabel 4. Ikatan hidrogen akseptor senyawa jubanine

No.	Nama Senyawa	Ikatan Hidrogen Akseptor
1.	Jubanine-A	7
2.	Jubanine-B	7
3.	Jubanine-C	6
4.	Jubanine-G	7
5.	Jubanine-H	7

Data parameter CLogP yang terdapat pada Tabel 2 menunjukkan bahwa senyawa jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, dan jubanine H memiliki nilai CLogP kurang dari 5, yang artinya kelima senyawa ini memiliki lipofilitas yang baik berdasarkan aturan Lipinski.

Berdasarkan lima aturan Lipinski, suatu senyawa bahan alam dapat dijadikan sebagai senyawa obat jika memiliki bobot molekul

kurang dari 500 Dalton. Parameter bobot molekul berkaitan dengan sifat kimia polimer dari senyawa. Jika bobot molekul suatu polimer tinggi, artinya sifat kimia dari polimer tersebut lebih kuat^[16]. Hasil bobot molekul senyawa uji yang ditunjukkan Tabel 3 menyatakan bahwa senyawa jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, dan jubanine H memiliki bobot molekul lebih dari 500 Dalton, artinya kelima senyawa tidak memenuhi lima aturan Lipinski.

Setelah itu, parameter yang diidentifikasi adalah ikatan hidrogen akseptor. Menurut lima aturan Lipinski, senyawa yang dapat dijadikan sebagai senyawa obat adalah senyawa yang mempunyai lebih dari lima ikatan hidrogen, senyawa ini diperkirakan mempunyai permeabilitas dan distribusi yang rendah^[15]. Hasil identifikasi ikatan hidrogen akseptor pada Tabel 4 menunjukkan bahwa senyawa jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, dan jubanine H memiliki lebih dari 5 ikatan hidrogen akseptor, sehingga kelima senyawa ini tidak memenuhi lima aturan Lipinski.

Parameter selanjutnya yaitu ikatan hidrogen donor. Menurut lima aturan Lipinski, senyawa yang dapat mempunyai permeabilitas dan distribusi yang rendah adalah senyawa yang memiliki jumlah ikatan hidrogen donor lebih dari 10^[18]. Hasil identifikasi ikatan hidrogen donor dari kelima senyawa uji yang ditunjukkan pada Tabel 5 menyatakan bahwa berdasarkan hasil identifikasi, ikatan hidrogen donor dari senyawa jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, dan jubanine H memenuhi lima aturan Lipinski sehingga kelima senyawa ini memiliki permeabilitas dan distribusi yang tinggi.

Setelah senyawa uji diidentifikasi, selanjutnya dilakukan optimasi geometri pada senyawa

jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, dan jubanine H. Tujuan dari optimasi geometri adalah untuk memperoleh konformasi struktur terbaik. Perangkat lunak yang digunakan untuk optimasi geometri adalah Quantum ESPRESSO 6.6. Hasil optimasi geometri merupakan energi total yang terendah dan didapatkan nilai selisih *Highest Occupied Molecular Orbital* (HOMO) dan *Lowest Occupied Molecular Orbital* (LUMO)^[19]. Berdasarkan nilai energi total pada Tabel 6, senyawa uji yang memiliki energi total terendah adalah senyawa jubanine H. Selain itu, pada optimasi geometri didapatkan nilai selisih HOMO-LUMO, nilai HOMO adalah orbital yang di duduki tertinggi oleh molekul, sedangkan nilai LUMO adalah orbital terendah yang diduduki molekul. Berdasarkan hasil optimasi geometri, senyawa yang memiliki selisih nilai HOMO-LUMO terendah adalah Jubanine B dengan nilai 0,29304.

Struktur makromolekul reseptor non-structural protein 15 (Nsp15) diunduh pada website Protein Data Bank (PDB) kode 6W10 yang kemudian dipreparasi dengan menggunakan perangkat lunak BIOVIA Discovery Studio 2020, yaitu dengan menghapus molekul air dan memisahkan ligan alami dari makromolekulnya, kemudian ditambahkan atom hidrogen dan muatan parsial.

Tabel 5. Ikatan hidrogen donor senyawa jubanine

No.	Nama Senyawa	Ikatan Hidrogen Donor
1.	Jubanine-A	3
2.	Jubanine-B	3
3.	Jubanine-C	3
4.	Jubanine-G	4
5.	Jubanine-H	4

Tabel 6. Nilai energi total dan selisih HOMO-LUMO senyawa jubanine

No.	Nama Senyawa	Energi Total	Selisih HOMO-LUMO
1.	Jubanine-A	-0,16671505	0,30374
2.	Jubanine-B	-0,12125508	0,29304
3.	Jubanine-C	-0,12424252	0,33168
4.	Jubanine-G	-0,34136592	0,31627
5.	Jubanine-H	-0,35088593	0,31616

Tabel 7. Parameter hasil validasi metode *molecular docking*

Ukuran Grid Box			Ukuran Grid Center			Spacing (Angstorm)
X	Y	Z	X	Y	Z	
64	60	60	-63,624	72,524	28,28	0,375

Tabel 8. Nilai energi bebas ikatan dan konstanta inhibisi senyawa jubanine

No.	Nama Senyawa	Energi Bebas Ikatan (kcal/mol)	Kontanta Inhibisi (uM)
1.	Jubanine-A	-8,11	1,14
2.	Jubanine-B	-7,32	4,29
3.	Jubanine-C	-6,71	12,04
4.	Jubanine-G	-6,89	8,84
5.	Jubanine-H	-6,51	16,89

Molekul air dihapus agar tidak mengganggu proses *molecular docking*. Selanjutnya muatan parsial ditambahkan untuk menetralkan muatan pada reseptor.

Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan tujuan untuk memastikan bahwa metode *molecular docking* telah sesuai dan dapat pada tahapan simulasi *molecular docking* senyawa uji dengan mengamati parameter nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD).

Metode *molecular docking* dikatakan valid jika nilai RMSD $\leq 2 \text{ \AA}$ ^[20]. Parameter hasil validasi metode *molecular docking* yang telah memenuhi persyaratan ditunjukkan pada Tabel 7 dan dinyatakan telah memenuhi syarat validitas. Nilai RMSD ini menyatakan perbandingan konformasi ligan alami pada posisi awal saat sebelum dan sesudah dilakukan proses re-docking. Semakin kecil nilai RMSD maka semakin baik karena mendekati posisi ligan pada sisi aktif pengikatan reseptor non-structural protein 15 (Nsp15).

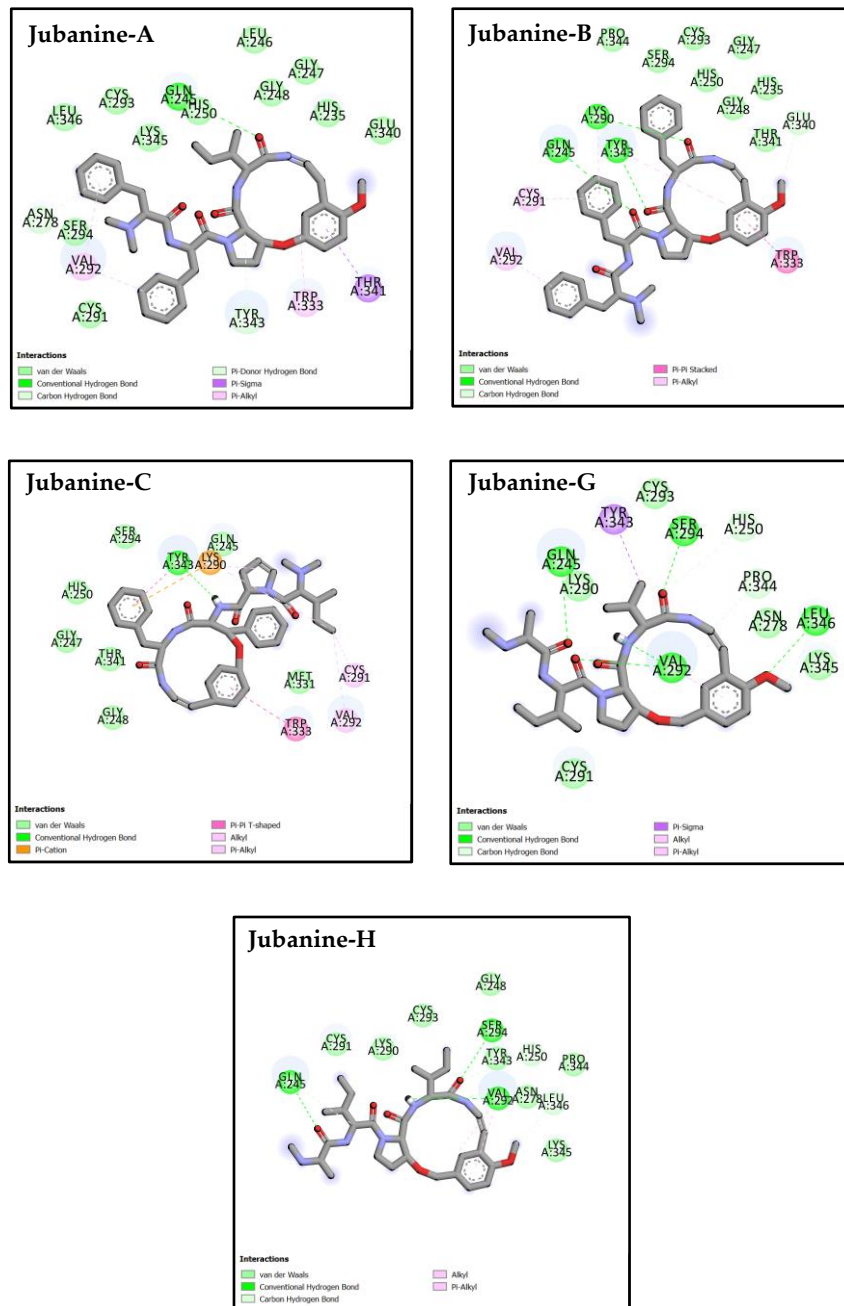
Senyawa uji jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, dan jubanine H dilakukan simulasi *molecular docking* terhadap reseptor non-structural protein 15 (Nsp15) dengan menggunakan perangkat lunak MGL Tools 1.5.6 yang dilengkapi Autodock Tools 4.2. Ukuran *grid box* yang digunakan untuk

simulasi *molecular docking* harus sesuai dengan validasi metode. Simulasi *molecular docking* senyawa uji bertujuan untuk mengetahui interaksi senyawa uji terhadap reseptor target serta mendapatkan senyawa uji yang memiliki afinitas terbaik terhadap reseptor targetnya. Parameter yang diamati pada simulasi *molecular docking* meliputi energi bebas ikatan (ΔG) dan konstanta Inhibisi (Ki). Kedua parameter tersebut berkaitan dengan afinitas pengikatan yang merupakan aspek penting pada interaksi antara ligan dengan reseptor. Semakin negatif ΔG , artinya interaksi semakin baik dan pengikatannya semakin stabil. Nilai ΔG berhubungan dengan Ki, semakin negatif ΔG maka Ki semakin kecil. Semakin kecil nilai Ki artinya konsentrasi yang dibutuhkan untuk inhibisi makin kecil atau senyawa tersebut semakin efisien menginhibisi^[21].

Nilai energi bebas ikatan yang diperoleh berdasarkan Tabel 8, senyawa jubanine H memiliki nilai energi ikatan paling rendah diantara kelima senyawa uji lain. Hal tersebut menandakan bahwa senyawa jubanine H memiliki potensi yang lebih besar untuk berikatan dan berinteraksi dengan reseptor non-structural protein 15 (Nsp15). Nilai Ki yang terendah ditunjukkan oleh senyawa jubanine A sehingga senyawa jubanine A memiliki afinitas yang paling baik.

Interaksi yang dihasilkan antara senyawa uji dan reseptor non-structural protein 15 (Nsp15) pada Tabel 9 dan Gambar 1 menunjukkan bahwa senyawa jubanine G memiliki jumlah ikatan hidrogen terbanyak diantara senyawa lainnya, dalam hal ini senyawa jubanine G memiliki afinitas yang lebih baik dikarenakan ikatan hidrogen merupakan interaksi spesifik dan paling penting pada proses interaksi ligan-reseptor, sehingga ikatan hidrogen berperan dalam afinitas suatu molekul pada protein

target yang membentuk reaksi elektrostatik^[22]. Namun apabila dibandingkan dengan nilai energi bebas ikatan, senyawa jubanine H memiliki nilai yang lebih rendah dan memiliki ikatan hidrogen kedua terbanyak setelah senyawa jubanine G. Oleh karena itu, penentuan afinitas lebih diutamakan berdasarkan parameter nilai energi bebas ikatan dibanding dengan jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk.



Gambar 1. Interaksi molekular dua dimensi antara senyawa jubanine dengan reseptor Nsp15.

Tabel 9. Interaksi molekular antara senyawa jubanine dengan reseptor Nsp15

Nama senyawa	No	Residu asam amino	Jarak (Å)	Tipe ikatan
Jubanine A	1	A:THR34	3,98311	Interaksi hidrofobik
	2	A:GLN245	2,87011	Ikatan hidrogen
	3	A:TYR343	3,04901	Ikatan hidrogen
	4	A:ASN278	3,57314	Ikatan hidrogen
	5	A:ASN278	3,62944	Ikatan hidrogen
	6	A:THR341	3,98311	Interaksi hidrofobik
	7	A:TRP333	4,41007	Interaksi hidrofobik
	8	A:TRP333	4,87285	Interaksi hidrofobik
	9	A:VAL292	5,09351	Interaksi hidrofobik
	10	A:VAL292	4,32411	Interaksi hidrofobik
Jubanine B	1	A:GLN245	3,05863	Ikatan hidrogen
	2	A:LYS290	2,84082	Ikatan hidrogen
	3	A:TYR343	2,61282	Ikatan hidrogen
	4	A:GLU340	3,7294	Ikatan hidrogen
	5	A:TRP333	4,4412	Interaksi hidrofobik
	6	A:TRP333	4,29503	Interaksi hidrofobik
	7	A:TRP333	4,64417	Interaksi hidrofobik
	8	A:TRP333	5,0784	Interaksi hidrofobik
	9	A:TYR343	5,46784	Interaksi hidrofobik
	10	A:VAL292	4,4274	Interaksi hidrofobik
	11	A:LYS290	4,73832	Interaksi hidrofobik
	12	A:CYS291	4,98452	Interaksi hidrofobik
Jubanine C	1	A:GLN245	3,05863	Ikatan hidrogen
	2	A:LYS290	2,84082	Ikatan hidrogen
	3	A:TYR343	2,61282	Ikatan hidrogen
	4	A:GLU340	3,7294	Ikatan hidrogen
	5	A:TRP333	4,4412	Interaksi hidrofobik
	6	A:TRP333	4,29503	Interaksi hidrofobik
	7	A:TRP333	4,64417	Interaksi hidrofobik
	8	A:TRP333	5,0784	Interaksi hidrofobik
	9	A:TYR343	5,46784	Interaksi hidrofobik
	10	A:VAL292	4,4274	Interaksi hidrofobik
	11	A:LYS290	4,73832	Interaksi hidrofobik
	12	A:CYS291	4,98452	Interaksi hidrofobik
Jubanine G	1	A:THR34	2,62263	Ikatan hidrogen
	2	A:LYS35	3,318	Ikatan hidrogen
	3	A:GLN245	2,814	Ikatan hidrogen
	4	A:VAL292	3,24277	Ikatan hidrogen
	5	A:SER294	3,11934	Ikatan hidrogen
	6	A:SER294	2,62448	Ikatan hidrogen
	7	A:LEU346	2,94788	Ikatan hidrogen
	8	A:VAL292	2,15337	Ikatan hidrogen
	9	A:HIS250	3,56389	Ikatan hidrogen
	10	A:PRO344	3,65372	Ikatan hidrogen
	11	A:LEU346	2,921	Ikatan hidrogen
	12	A:TYR343	3,6749	Interaksi hidrofobik
	13	A:VAL23	5,05816	Interaksi hidrofobik
	14	A:LYS35	4,8956	Interaksi hidrofobik
	15	A:VAL292	3,85542	Interaksi hidrofobik
	16	A:VAL292	5,21876	Interaksi hidrofobik
	1	A:GLN245	3,26932	Ikatan hidrogen
	2	A:SER294	3,11534	Ikatan hidrogen
	3	A:SER294	2,74561	Ikatan hidrogen

Jubanine H	4	A:VAL292	2,33989	Ikatan hidrogen
	5	A:HIS250	3,36967	Ikatan hidrogen
	6	A:GLN245	2,98073	Ikatan hidrogen
	7	A:LEU346	2,76822	Ikatan hidrogen
	8	A:VAL292	3,59886	Interaksi hidrofobik
	9	A:VAL292	4,86914	Interaksi hidrofobik

Tabel 10. Hasil prediksi toksisitas senyawa jubanine

No.	Nama Senyawa	Cramer rules	Kroes TCC	Benigni/Bossa rulebase
1.	Jubanine-A	High (Class III)	Senyawa tidak diharapkan menjadi masalah keamanan	Negatif untuk karsinogenisitas genotoksik dan nongenotoksik
2.	Jubanine-B	High (Class III)	Senyawa tidak diharapkan menjadi masalah keamanan	Negatif untuk karsinogenisitas genotoksik dan nongenotoksik
3.	Jubanine-C	High (Class III)	Senyawa tidak diharapkan menjadi masalah keamanan	Negatif untuk karsinogenisitas genotoksik dan nongenotoksik
4.	Jubanine-G	High (Class III)	Senyawa tidak diharapkan menjadi masalah keamanan	Negatif untuk karsinogenisitas genotoksik dan nongenotoksik
5.	Jubanine-H	High (Class III)	Senyawa tidak diharapkan menjadi masalah keamanan	Negatif untuk karsinogenisitas genotoksik dan nongenotoksik

Tujuan dilakukannya prediksi toksisitas yaitu untuk menilai dan memprediksi kemungkinan toksisitas dan adanya reaksi yang muncul dari senyawa uji yang memiliki efek yang buruk bagi manusia. Senyawa uji yang digunakan sebagai kandidat obat harus mempunyai nilai toksisitas yang rendah. Prediksi toksisitas dilakukan menggunakan perangkat lunak Toxtree 3.1.0 dengan parameter Cramer rules, Kroes TCC, dan Benigni/Bossa rulebase^[23]. Cramer rules merupakan suatu parameter untuk melihat tingkatan toksitas berdasarkan gugus fungsi yang dimiliki senyawa tersebut. Kroes TCC digunakan untuk memprediksi ambang batas paparan senyawa obat terhadap manusia dan Benigni/Bossa rulebase dilakukan untuk melihat apakah senyawa tersebut memiliki kemampuan dalam mengakibatkan kanker atau dapat bermutasi. Berdasarkan Tabel 10 pada parameter Cramer rules senyawa jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, dan jubanine H menghasilkan toksisitas kelas III atau high dimana tingkatan

toksisitasnya paling tinggi dan diperkirakan keamanan pada senyawa senyawa ini tidak terjamin. Kemudian parameter Kroes TCC menunjukkan bahwa senyawa jubanine A, jubanine B, jubanine C, jubanine G, dan jubanine H bukan merupakan acaman keamanan dalam paparannya, dan pada parameter Benigni/Bossa rulebase kelima senyawa uji diperkirakan tidak dapat menyebabkan karsinogen maupun mutagen.

Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa senyawa jubanine H memiliki afinitas yang lebih baik dibandingkan senyawa senyawa jubanine A, jubanine B, jubanine C, dan jubanine G dimana senyawa jubanine H memiliki nilai energi ikatan terendah diantara kelima senyawa lainnya yaitu $-6,51$ kcal/mol. Selain itu, senyawa jubanine H juga memenuhi beberapa aturan Lipinski dan memiliki interaksi yang stabil

terhadap sisi aktif pengikatan dari reseptor non-structural protein 15 (Nsp15). Akan tetapi, berdasarkan hasil prediksi toksisitas masih dikategorikan sebagai toksisitas High (Class III), namun tidak bersifat mutagen maupun karsinogen.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, atas dukungan finansial yang diberikan melalui skema hibah Penelitian Mandiri tahun 2020, No. 03/PEN-PKM/I/2021.

Daftar Pustaka

1. WHO., Novel coronavirus. *World Health Organization*, (2021). Available at: <https://www.who.int/indonesia/news/novel-coronavirus>. (Accessed: 11th March 2022)
2. Kementerian Kesehatan RI, Situasi terkini perkembangan coronavirus disease (COVID-19). *Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI*, (2021). Available at: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>. (Accessed: 11th March 2022)
3. Levani, Y., Prastya, A. D. & Mawaddatunnadila, S., Coronavirus disease 2019 (COVID-19): patogenesis, manifestasi klinis dan pilihan terapi. *J. Kedokt. dan Kesehat.*, **17(1)**: 44–57 (2021).
4. Yuliana, Y., Corona virus diseases (Covid-19): Sebuah tinjauan literatur. *Wellness Heal. Mag.*, **2(1)**: 187–192 (2020).
5. Elfiky, A. A., SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp) targeting: an in silico perspective. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **39(9)**: 3204–3212 (2021).
6. Sinha, S. K., Prasad, S. K., Islam, M. A., Gurav, S. S., Patil, R. B., AlFaris, N. A., Aldayel, T. S., *et al.*, Identification of bioactive compounds from *Glycyrrhiza glabra* as possible inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and non-structural protein-15: a pharmacoinformatics study. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **39(13)**: 4686–4700 (2021).
7. Dangoggo, S. M., Hassan, L. G., Sadiq, I. S. & Manga, S. B., Phytochemical analysis and antibacterial screening of leaves of *Diospyros mespiliformis* and *Ziziphus spina-christi*. *J. Chem. Eng.*, **1(1)**: 31–37 (2012).
8. Taghipour, M. T., Nameni, R., Taghipour, M. & Ghorat, F., Phytochemical analysis and antimicrobial activity of *Ziziphus spina-christi* and *Tamarix aphylla* leaves' extracts as effective treatment for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Thrita*, **9(2)**: e107776 (2020).
9. Mahanthes, M. ., Ranjith, D., Yaligar, R., Jyothi, R., Narappa, G. & Ravi, M., Swiss ADME prediction of phytochemicals present in *Butea monosperma* (Lam.) Taub. *J. Pharmacogn. Phytochem.*, **9(3)**: 1799–1809 (2020).
10. Giannozzi, P., Baseggio, O., Bonfà, P., Brunato, D., Car, R., Carnimeo, I., Cavazzoni, C., *et al.*, Quantum ESPRESSO toward the exascale. *J. Chem. Phys.*, **152(15)**: 154105 (2020).
11. Kim, Y., Jedrzejczak, R., Maltseva, N. I., Wilamowski, M., Endres, M., Godzik, A., Michalska, K., *et al.*, Crystal structure of Nsp15 endoribonuclease NendoU from SARS-CoV-2. *Protein Sci.*, **29(7)**: 1596–1605 (2020).
12. Kurniawan, F., Miura, Y., Kartasmita, R., Yoshioka, N., Mutalib, A. & Tjahjono, D., In silico study, synthesis, and cytotoxic activities of porphyrin derivatives. *Pharmaceuticals*, **11(1)**: 8 (2018).
13. Ramadhan, D. S. F., Fakhri, T. M. & Arfan, A., Activity prediction of bioactive compounds contained in *Etlingera elatior* against the SARS-CoV-2 main protease: An in silico approach. *Borneo J. Pharm.*, **3(4)**: 235–242 (2020).
14. Darusman, F. & Fakhri, T. M., Studi interaksi senyawa turunan saponin dari daun bidara arab (*Ziziphus spina-christi* L.) sebagai antiseptik alami secara in silico. *J. Sains Farm. Klin.*, **7(3)**: 229–235 (2020).
15. Han, Y., Zhang, J., Hu, C. Q., Zhang, X.,

- Ma, B. & Zhang, P., In silico ADME and toxicity prediction of ceftazidime and its impurities. *Front. Pharmacol.*, **10**: 434 (2019).
16. Barret, R., *Therapeutic chemistry: fundamentals*. Elsevier, (2018).
17. Daina, A., Michielin, O. & Zoete, V., SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.*, **7**(1): 1–13 (2017).
18. Iheagwam, F. N. & Rotimi, S. O., Computer-aided analysis of multiple SARS-CoV-2 therapeutic targets: Identification of potent molecules from African medicinal plants. *Scientifica (Cairo)*, **2020**: 1–25 (2020).
19. Peljo, P. & Girault, H. H., Electrochemical potential window of battery electrolytes: The HOMO-LUMO misconception. *Energy Environ. Sci.*, **11**(9): 2306–2309 (2018).
20. Arba, M. & Jasriati, J., Structure-based pharmacophore modelling for identifying VEGFR2 inhibitor. *Res. J. Pharm. Technol.*, **13**(7): 3129–3134 (2020).
21. Muttaqin, F. Z., 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. *J. Pharmacopolum*, **2**(2): 112–121 (2019).
22. Pitaloka, D. A. E., Ramadhan, D. S. F., Arfan., Chaidir, L. & Fakhri, T. M., Docking-based virtual screening and molecular dynamics simulations of quercetin analogs as enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) inhibitors of Mycobacterium tuberculosis. *Sci. Pharm.*, **89**(2): 20 (2021).
23. Fitriyani., Fakhri, T. M. & Tjahjono, D. H., In silico studies of green tea catechins against HER-2 receptor in breast cancer. *Curr. Trends Biotechnol. Pharm.*, **14**(5): 194–199 (2020).