

# Uji *In Silico* Aktivitas Senyawa Polifenol Teh Hijau (*Camellia sinensis L*) terhadap Sars-Cov-2

Rifki Muhamad Ramdani, Hilda Aprilia Wisnuwardhani, Taufik Muhammad Fakhri

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,  
Bandung, Indonesia

email: rifkimuhamadramdani@gmail.com, hilda.aprilia@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com

**ABSTRACT:** COVID-19 is an acute respiratory syndrome disease caused by a new coronavirus known as *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Polyphenolic compounds *Epigallocatechin (EGC)*, *Gallocatechin-3gallate (GCG)*, *Epicatechin (EC)* and *Epigallocatechin Gallate (EGCG)* derived from green tea are compounds that show promise in showing antiviral activity, *in vitro* showed that EGCG has 85% inhibition against mpro. Mpro is the receptor responsible for SARS-CoV-2. The purpose of this study was to determine the inhibitory activity of polyphenolic compounds from green tea and to observe the interactions that occur *in silico*. In this study, test was conducted *in silico* of Mpro receptor activity against polyphenolic compounds using a protein-ligand-based docking method. Starting with the identification of the physicochemical properties of polyphenolic compounds using *software ChemBioDraw 2D*. Then optimized using *software Gauss View* version 5.0.8 and *Gaussian* version 09. Followed by a simulation of the *docking* of polyphenol test compounds against the mpro receptor which has been separated from its natural ligand and has been validated using *MGL Toolssoftware 1.5.6* which has been equipped with *Autodock Tools* version 4.2. *Epigallocatechin gallate* is a compound that has good binding and stability to the Mpro receptor compared to *Epigallocatechin (EGC)*, *Gallocatechin-3gallate (GCG)*, *Epicatechin (EC)* and its natural ligand (boceprevir) because it has low binding free energy ( $\Delta G$ ), namely -9.06 kcal/mol and the inhibition constant (KI) was 0.239 M. *Epigallocatechin (EGC)*, *Gallocatechin-3gallate (GCG)*, *Epicatechin (EC)* and *Epigallocatechin Gallate (EGCG)* have a high level of toxicity. Predicted in this polyphenol compound is not guaranteed safety supported by parameter *cramer rules* which shows the category *high (Class III)*.

**Keywords:** SARS-CoV-2, Mpro, Green tea, Polyphenol

**ABSTRAK:** COVID-19 merupakan suatu penyakit sindrom pernapasan akut yang disebabkan oleh virus corona baru yang dikenal dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Senyawa Polifenol *Epigallocatechin (EGC)*, *Gallocatechin-3gallate (GCG)*, *Epicatechin (EC)* dan *Epigallocatechin Gallate (EGCG)* yang berasal dari teh hijau ini merupakan senyawa yang menjanjikan dalam menunjukkan aktivitas antivirus, secara *in vitro* menunjukkan bahwa EGCG memiliki 85% penghambatan terhadap Mpro. Mpro merupakan reseptor yang bertanggung jawab yang terdapat pada SARS-CoV-2. Tujuan dari penelitian ini menentukan aktivitas penghambatan senyawa polifenol dari teh hijau serta mengamati interaksi yang terjadi secara *in silico*. Dalam penelitian ini dilakukan uji *in silico* aktivitas reseptor Mpro terhadap senyawa polifenol menggunakan metode docking berbasis ligan-protein. Diawali dengan identifikasi sifat fisikokimia pada senyawa polifenol menggunakan *software ChemBioDraw 2D*. kemudian dioptimasi menggunakan *software Gauss View* versi 5.0.8 dan *Gaussian* versi 09. Dilanjutkan dengan simulasi *docking* senyawa uji polifenol terhadap reseptor mpro yang telah dipisahkan dengan ligan alaminya dan telah di validasi menggunakan *software MGL Tools 1.5.6* yang telah dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2. *Epigallocatechin gallate* merupakan senyawa yang memiliki ikatan dan stabilitas yang baik terhadap reseptor Mpro dibandingkan dengan senyawa *Epigallocatechin (EGC)*, *Gallocatechin-3gallate (GCG)*, *Epicatechin (EC)* dan ligan alaminya (boceprevir) karena memiliki energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) yang rendah yaitu -9.06 kcal/mol dan konstanta inhibisi (KI) 0,239  $\mu$ M. *Epigallocatechin (EGC)*, *Gallocatechin-3gallate (GCG)*, *Epicatechin (EC)* dan *Epigallocatechin Gallate (EGCG)* memiliki tingkat toksisitas yang tinggi sehingga diprediksi dalam senyawa polifenol ini tidak dijamin keamanannya didukung oleh parameter *cramer rules* yang menunjukkan kategori *high (Class III)*.

**Kata kunci:** SARS-CoV-2, Mpro, Teh hijau, Polifenol

## 1. PENDAHULUAN

COVID-19 merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh virus corona baru yang dikenal *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Penyakit ini berasal dari kota Wuhan, China. Baru-baru ini, virus ini muncul sebagai pandemi global dan sangat berdampak pada kesehatan dan perekonomian manusia. Secara filogenetik, virus tersebut berhubungan dengan SARSCoV yang muncul pada tahun 2002 dan oleh karena itu dinamai SARSCoV-2 (Gorbalenya *et*

*al.*, 2020). COVID-19 ditandai dengan penyakit serius seperti pneumonia dan bahkan kegagalan pernapasan (Chan *et al.*, 2020). Penularan penyakit ini terjadi melalui droplet dan sering terjadi pada orang tua dan individu dengan kekebalan tubuh yang rendah (Liu, Chen, Lin, & Han, 2020). Selain itu, penyakit ini meninggalkan lesi pada paru-paru dan juga mempengaruhi liver. (Xu, Liu, Lu, Yang, & Zheng, 2020).

Polifenol alami yang berasal dari tumbuhan sangat terkenal dalam mencegah berbagai macam

penyakit termasuk penyakit virus. Baru-baru ini, penelitian telah mengungkapkan bahwa banyak molekul bioaktif termasuk polifenol terpolimerisasi dari tanaman teh (*Camellia sinensis* L.) yang efektif sebagai inhibitor SARS-CoV-2 Mpro (Bhardwaj *et al.*, 2020).

Teh hijau juga mengandung beberapa katekin monomer asli atau senyawa polifenol seperti *Epigallocatechin (EGC)*, *Gallocatechin-3gallate (GCG)*, *Epicatechin (EC)* dan *Epigallocatechin Gallate (EGCG)* (Ai *et al.*, 2019). Polifenol yang berasal dari teh hijau ini merupakan senyawa yang menjanjikan dalam menunjukkan aktivitas antivirus. Studi menunjukkan bahwa masuknya virus ke dalam sel inang dapat dihambat oleh senyawa polifenol terutama oleh EGCG. Kemudian secara *in vitro* menunjukkan bahwa EGCG memiliki 85% penghambatan terhadap Mpro pada konsentrasi 200  $\mu\text{M}$  dan memiliki IC50 nilai  $73 \pm 2 \mu\text{M}$  (Thi Thanh Hanh dkk., 2012).

3CLpro atau dikenal juga sebagai protease utama atau Mpro adalah suatu komponen penting yang terdapat pada SARS CoV-2. Mpro berperan penting dalam pemrosesan poliprotein dan pematangan virus, dan dianggap sebagai target penting untuk merancang obat antivirus untuk melawan SARS CoV-2 (Ngo *et al.*, 2020). Selain itu, struktur kristal resolusi tinggi dari protease Mpro bersama dengan penghambatnya baru-baru ini telah tersedia untuk mempermudah cara dalam merancang penghambat *Mpro specific* berbasis struktur untuk memerangi penyakit virus ini (Jin *et al.*, 2020). Berdasarkan pemaparan diatas, maka penelitian ini akan dilakukan secara studi *in silico* untuk mengamati aktivitas penghambatan dari senyawa polifenol dari teh hijau terhadap SARS CoV-2. Berdasarkan hal tersebut maka permasalahan yang dapat dirumuskan pada penelitian ini adalah apakah senyawa polifenol dari teh hijau mempunyai aktivitas penghambatan terhadap SARS CoV-2 Mpro dan mengamati interaksi yang terjadi secara *in silico*. Tujuan dari penelitian ini yaitu dapat menentukan aktivitas penghambatan senyawa polifenol dari teh hijau serta mengamati interaksi yang terjadi secara *in silico*. Manfaat dari penelitian ini diharapkan bisa menjadi bahan alternatif dari bahan alam yang

dapat digunakan sebagai inhibitor terhadap SARS CoV-2 Mpro.

## 2. METODOLOGI

Penelitian ini diawali dengan pencarian data aktivitas biologis. Kemudian dilakukan optimasi geometri senyawa polifenol menggunakan software Gauss View 5.0.8 dan Gaussian 09 dengan metode DFT basis set 3-21G. Proses selanjutnya dilakukan pengunduhan makromolekul protease utama (Mpro) sebagai reseptor uji yang diunduh pada website Protein Data Bank ([www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)) dengan kode 6wnp. Selanjutnya validasi metode *docking* reseptor uji protease utama (Mpro) menggunakan software MGL Tools versi 1.5.6 dilengkapi dengan *AutoDock Tools* versi 4.2. Setelah itu, dilakukan simulasi *docking* antara protease utama (Mpro) dengan senyawa polifenol menggunakan software MGLTools versi 1.5.6 dan software *AutoDock Tools* versi 4.2. Kemudian data hasil simulasi *docking* divisualisasikan menggunakan software *BIOVIA Discovery Studio Visualizer* versi 2019.

Selanjutnya dilakukan uji toksisitas menggunakan software *Toxtree* versi 3.1.0. dengan 3 parameter prediksi yaitu, pertama *Cramer Rules* dimana digunakan untuk melihat tingkatan toksisitas dilihat dari gugus fungsinya, kedua *Kroes TTC decision tree* dimana untuk memperkirakan ambang batas paparan senyawa obat pada manusia, dan ketiga *Benigni/Bossa rulebase* dimana untuk mengetahui apakah senyawa tersebut bisa menimbulkan karsinogenisitas dan mutagenisitas.

## 3. PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Pada penelitian ini diawali dengan penentuan parameter sifat fisikokimia dari senyawa polifenol dari teh hijau yaitu *epigallocatechin (EGC)*, *gallocatechin-3gallate (GCG)*, *epicatechin (EC)* dan *epigallocatechin gallate (EGCG)*. Parameter yang diamati yaitu nilai lipofilisitas (ClogP), reaktifitas molar (CMR), dan bobot molekul (BM). Tujuan dari penentuan parameter ini yaitu untuk mengetahui daya penghambatan senyawa daun teh terhadap reseptor protease utama.

### Lipofilisitas (CLogP)

**Tabel 1.** Parameter fisikokimia lipofilisitas (ClogP)

No	Nama Senyawa	Lipofilisitas (ClogP)
1	Epigallocatechin	-0,133
2	Gallocatechin-3gallate	1,49
3	Epicatechin	0,533
4	Epigallocatechin gallate	1,49
5	boceprevir	3,344

Berdasarkan data **Tabel 1** nilai CLogP yang diperoleh senyawa senyawa epigallocatechin (EGC) memiliki nilai lipofilitas yang paling baik karena nilainya paling kecil dibanding dengan ketiga senyawa lainnya. Semakin tinggi nilai ClogP akan semakin hidrofobik, maka menyebabkan proses penyerapan yang kurang baik. Senyawa yang baik penyerapannya yaitu ClogP tidak melebihi 5 (Lipinski *et al.*, 2001).

### Reaktivitas Molar (MR)

**Tabel 2.** Parameter fisikokimia Repraksi Molar (CMR)

No	Nama Senyawa	Repraksi Molar (CMR)
1	Epigallocatechin	7,485
2	Gallocatechin-3gallate	10,955
3	Epicatechin	7,332
4	Epigallocatechin gallate	10,955
5	boceprevir	14,299

Berdasarkan data **Tabel 2** kalkulasi Refraksi molar (CMR) Dari keempat senyawa diatas dapat diprediksi senyawa epicatechin (EC) memiliki interaksi paling baik terhadap reseptor protease utama (Mpro) karena memiliki nilai CMR yang paling kecil dibanding ketiga senyawa lainnya. Diketahui semakin besar nilai CMR maka semakin besar pula efek steriknya, sehingga interaksi obat terhadap reseptor kurang baik (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

### Bobot Molekul (BM)

**Tabel 3.** Parameter fisikokimia bobot molekul (BM)

No	Nama Senyawa	Bobot Molekul (BM)
1	Epigallocatechin	306,27 g/mol
2	Gallocatechin-3gallate	458,08 g/mol
3	Epicatechin	290,08 g/mol
4	Epigallocatechin gallate	458,08 g/mol
5	boceprevir	519,34 g/mol

Berdasarkan pada hasil **Tabel 3** bobot molekul dari keempat senyawa diatas senyawa epicatechin

memiliki kemampuan difusi menembus membran biologis yang paling baik terhadap reseptor protease utama (Mpro) karena bobot yang lebih kecil. Semakin besar bobot molekul akan semakin menyebabkan difusi menembus membran yang kurang baik. Senyawa yang baik yaitu bobot molekul kurang dari 500 g/mol (Lipinski *et al.*, 2001).

### Optimasi Geometri Senyawa uji

Selanjutnya dilakukan optimasi geometri pada senyawa teh hijau, dimana optimasi ini dilakukan untuk memperoleh konformasi struktur yang paling stabil. Optimasi dilakukan menggunakan *software Gaussview* versi 5.0 dan *software Gaussian* versi 0.9 dengan metode DFT (*Density Functional Theory*). Metode DFT sangat cocok digunakan untuk perhitungan untuk molekul yang relatif kecil dengan hasil perhitungan yang akurat atau tingkat ketelitian tinggi. (Chandra dan Uchimar, 2002). Parameter optimasi geometri yaitu energi total dan selisih HOMO-LUMO.

### Energi Total

**Tabel 4.** Data energi total

No	Nama Senyawa	Energi Total
1	Epigallocatechin	-1100,451
2	Gallocatechin-3gallate	-1667,366
3	Epicatechin	-1025,649
4	Epigallocatechin gallate	-1667,366
5	boceprevir	-1696,573

Berdasarkan pada hasil **Tabel 4** nilai energi total senyawa epigallocatechin (EGC) sebesar -1100,451, gallocatechin-3gallate (GCG) -1667,368, epicatechin (EC) -1025,649 dan epigallocatechin gallate (EGCG) sebesar -1667,366 diprediksi konformasi struktur sudah stabil. Jika dibandingkan dari energi total keempat senyawa diatas dapat diprediksi bahwa senyawa gallocatechin-3gallate memiliki konformasi yang paling stabil dibanding keempat senyawa lainnya terhadap reseptor protease utama (Mpro).

### HOMO- LUMO

**Tabel 5.** Data HOMO-LUMO

No	Nama Senyawa	HOMO	LUMO	HOMO - LUMO
1	Epigallocatechin	0,00486	-0,20187	0,20673
2	Gallocatechin-3gallate	-0,04493	-0,19115	0,14622
3	Epicatechin	-0,0019	-0,20227	0,20037
4	Epigallocatechin gallate	-0,0393	-0,19388	0,23318
5	Boceprevir	-0,05302	-0,22009	0,16707

Berdasarkan data **Tabel 5** nilai selisih HOMO-LUMO yang didapat senyawa gallocatechin-3gallate paling baik yaitu 0,14622 dibanding dengan ketiga senyawa lainnya. Maka diprediksi aktivitas senyawa gallocatechin-3gallate stabilitasnya baik sehingga memiliki reaktivitas yang rendah dalam reaksi kimia.

### Preparasi Struktur Makromolekular

Struktur makromolekul dan reseptor protease utama (Mpro) diunduh pada *website* rcsb.org (*Protein Data Bank*) dengan kode 6wnp. Kemudian dilakukan penghapusan molekul air agar tidak mengganggu proses validasi dan *docking*, lalu ligan alaminya dipisahkan dengan reseptor protease utama (Mpro) agar dapat mempermudah proses *docking* senyawa uji.

### Validasi Metode *Docking*

Validasi dilakukan untuk mengkalibrasi metode *docking*. Validasi dilakukan pada kondisi tanpa air untuk meminimalisir pengaruh keberadaan air terhadap proses *docking*. Keberadaan air mencerminkan kondisi fisiologis tubuh. Secara teoritis air akan menghalangi ikatan ligan dengan reseptornya karena air dapat membentuk ikatan hydrogen dengan reseptor. Validasi metode *docking* bertujuan untuk memperoleh metode yang cocok untuk simulasi *docking* senyawa uji. Dimana reseptor protease utama (Mpro) akan dipilih senyawa alaminya untuk dilakukan proses metode *docking*. Nilai RMSD yang dapat diterima adalah  $< 2 \text{ \AA}$ , memperlihatkan bahwa metode *docking* yang dipakai menghasilkan simpangan yang tidak terlalu besar. (Kontoyianni *et al.*, 2004). Paramater validasi metode *docking* yaitu ukuran grid box, jumlah *run*, dan *maximum number of evals* (*short*, *medium*, atau *long*).

**Tabel 6** Ukuran Grid Box, Grid Center dan Spasing (Angstrom)

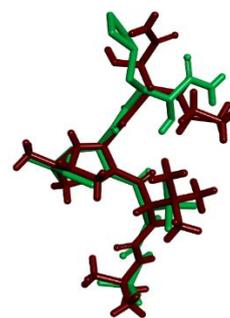
Ukuran Grid Box			Ukuran Grid Center			Spasing (Angstrom)
X	Y	Z	X	Y	Z	
32	54	34	7,579	26,283	23,017	0,375

Berdasarkan pada hasil **Tabel 6** tersebut ukuran *grid box* (32x54x34), didapat ukuran *grid center* yaitu pada koordinat (x,y,z) 7.579;26.283;23.017 dan spasing 0.375 Å. Koordinat (x,y,z) tersebut nantinya akan digunakan pada metode *docking* senyawa uji.

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	7	-9.11	0.00	1.72	RANKING
1	2	10	-9.06	1.15	1.82	RANKING
1	3	5	-9.05	1.10	1.82	RANKING
1	4	6	-8.85	0.93	1.60	RANKING
1	5	9	-8.70	1.78	1.40	RANKING
1	6	2	-8.51	1.66	1.67	RANKING
1	7	3	-7.76	1.63	1.60	RANKING
1	8	1	-7.74	1.28	1.99	RANKING
2	1	8	-6.13	0.00	2.84	RANKING
3	1	4	-5.98	0.00	2.78	RANKING

**Gambar 1.** Hasil validasi metode *docking*

Berdasarkan **Gambar 1** hasil validasi metode *docking* ligan alami pada sisi aktif reseptor Mpro diperoleh nilai RMSD 1,40-1,99 Å. Metode dikatakan memenuhi karena nilai RMSD yang diperoleh  $\leq 2$ . Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan posisi ligan hasil *docking* ulang semakin mendekati posisi ligan aslinya (Kontoyianni *et al.*, 2004).



**Gambar 2** Ligan alami sebelum validasi (merah) dan sesudah validasi (hijau).

Proses visualisasi validasi ini dapat menyatakan katagori dekat-baik walaupun terdapat sedikit pergeseran.

Dari keempat senyawa diprediksi senyawa epigallocatechin gallate memiliki efektifitas aktivitas penghambatannya yang baik karena nilai konstanta yang lebih kecil dibanding dibanding ketiga senyawa lainnya terhadap reseptor Mpro.

### Analisis Hasil Docking

Selanjutnya dilakukan analisis interaksi hasil docking senyawa epigallocatechin (EGC), gallocatechin-3gallate (GCG), epicatechin (EC) dan epigallocatechin gallate (EGCG) terhadap reseptor Mpro. Interaksi berupa ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, dan ikatan elektrostatik, serta pengikatan residu asam amino pada sisi aktif reseptor, dan jarak interaksi.

### Parameter Toksisitas

Penelitian selanjutnya dilakukan analisis toksisitas terhadap keempat senyawa. Analisis ini menggunakan 3 parameter, yaitu *cramer rules*, *kroes TTC decision tree*, dan *begigni/bossa rulerbase*. *Cramer rules* adalah tingkatan toksisitas yang dapat dilihat dari gugus fungsi senyawa. Jika dibandingkan antara keempat senyawa diatas menunjukkan bahwa semuanya termasuk kedalam *Class III*, yang diprediksi bahwa senyawa memiliki potensi toksisitas yang tinggi. *Kroes TTC decision tree* adalah untuk memperkirakan ambang batas paparan dari senyawa obat terhadap manusia.

## Simulasi Hasil Docking

Simulasi *docking* ini dilakukan untuk mengetahui konformasi interaksi senyawa. Hasil *docking* yang diperoleh adalah energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi (KI). Nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi (KI) berkaitan dengan afinitas pengikatan. Afinitas pengikatan adalah parameter kemampuan obat berikatan pada reseptor, Semakin kecil nilai energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi (KI) maka semakin kecil afinitas pengikatannya. (Ruswanto *et.al.*, 2015).

**Tabel 7.** Simulasi Hasil Docking

No	Nama Senyawa	Free Energy Of Binding (kcal/mol)	Inhibition Constant ( $\mu M$ )
1	Epigallocatechin	-6,65	13,43
2	Gallocatechin-3gallate	-8,41	0,687
3	Epicatechin	-6,83	9,93
4	Epigallocatechin gallate	-9,06	0,239
5	Boceprevir	-8,5	0,591

Berdasarkan pada hasil simulasi *docking* **Tabel 7** tersebut energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) yang diperoleh yaitu senyawa epigallocatechin (EGC) -6.65 kcal/mol KI 13,43  $\mu M$ , gallocatechin-3gallate (GCG) -8,41 kcal/mol KI 0,687  $\mu M$ , epicatechin (EC) -6.83 kcal/mol KI 9,93  $\mu M$  dan epigallocatechin gallate (EGCG) -9.06 kcal/mol KI 0,239. Hasilnya senyawa epigallocatechin gallate memiliki energi bebas ikatan yang paling kecil dibanding ketiga senyawa lainnya, semakin besar energi bebas ikatan maka semakin besar afinitas pengikatan senyawa terhadap reseptor. Kemudian nilai konstanta inhibisi (KI) senyawa epigallocatechin gallate memiliki nilai yang paling kecil dibanding ketiga senyawa lainnya. Semakin rendah nilai rendah nilai konstanta inhibisi (KI) maka semakin efektif aktivitas penghambatannya.

**Tabel 8** Parameter toksisitas

No	Nama Senyawa	Cramer Rules	Kroes TTC Decision Tree	Beginni/Bosaa Rulerbase
1	Epigallocatechin	High (Class III)	substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity
2	Gallocatechin-3gallate	High (Class III)	substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity
3	Epicatechin	High (Class III)	substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity
4	Epigallocatechin gallate	High (Class III)	substance would not be expected to be a safety concern	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity

Jika dilihat berdasarkan Tabel 8, senyawa tersebut masih berada di ambang batas paparan, dengan resiko paparan yang masih rendah. Selanjutnya, parameter *beginni/bosaa rulerbase*

#### 4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis data yang telah dilakukan maka dapat disimpulkan bahwa senyawa *Epigallocatechin gallate* merupakan senyawa yang lebih baik dibandingkan senyawa lainnya karena memiliki energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) yang rendah yaitu  $-9.06$  kcal/mol dan konstanta inhibisi (KI)  $0,239$   $\mu\text{M}$  dimana energi ikatan yang kecil dan konstanta inhibisi yang kecil itu menunjukkan bahwa dapat dikatakan senyawa *Epigallocatechin gallate* memiliki ikatan dan stabilitas yang baik terhadap reseptor Mpro. Kemudian berdasarkan hasil analisis toksisitas dapat disimpulkan bahwa keempat senyawa yang digunakan memiliki toksisitas yang tinggi sehingga tidak dapat dijamin keamanannya akan tetapi berada dalam ambang batas paparan dengan resiko paparan yang rendah dan tidak menyebabkan karsinogenik dan mutagenesisitas.

#### ACKNOWLEDGE

Penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada pembimbing yaitu ibu Apt. Hilda Aprilia Wisnuwardhani, M.Si. selaku pembimbing utama dan bapak Apt. Taufik M Fakih, M. Farm. selaku pembimbing serta yang telah membimbing dan membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

adalah parameter untuk melihat apakah senyawa dapat menyebabkan karsinogenitas dan mutagenesisitas. Berdasarkan Tabel 8, semua senyawa menunjukkan hasil yang *negative* dan tidak dapat menyebabkan karsinogenik atau mutagenesisitas

#### DAFTAR PUSTAKA

- Bhardwaj, V. K., Singh, R., Sharma, J., Rajendran, V., Purohit, R., & Kumar, S. (2020). Identification of bioactive molecules from tea plant as SARS-CoV-2 mainprotease inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1–10.
- Chan, J. F. W., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K. W., Chu, H., Yang, J., ... Yuen, K. Y. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *The Lancet*, 395, 514–523.
- Chandra A.K. and T. Uchimar. (2002). *The O- H bond dissociation energies of substituted phenols and proton affinities of substituted phenoxide ions: A DFT Study*, Int. J. Mol. Sci., 3, 407-422.
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., ... Ziebuhr, J. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5, 536–544.
- Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., Zhang, B., Li, X., Zhang, L., Peng, C., Duan, Y., Yu, J., Wang, L., Yang, K., Liu, F., Jiang, R., Yang, X., You, T., Liu, X., ... Yang, H. (2020). Structure of M(pro) from COVID-19 virus and discovery of its inhibitors. *Nature*. 582, 289–293.

- Kontoyianni, M., McClellan, L.M., Sokol, G.S. (2004). *Evaluation of docking performance: comparative data on docking algorithm. Journal of Medicinal Chemistry*, 47:558-565.
- Ngo, S. T., Quynh Anh Pham, N., Thi Le, L., Pham, D.-H., & Vu, V. V. (2020). Computational Determination of Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease. *Journal of Chemical Information and Modeling*.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00491>.
- Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. (2001). *Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings*. *Advance Drug Delivery Reviews*
- Liu, K., Chen, Y., Lin, R., & Han, K. (2020). Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *The Journal of Infection*, 80, e14–e18.
- Ruswanto; Mardhiah; Mardianingrum, R.; & Novitriani, K. (2015). *Sintesis dan Studi In Silico Senyawa 3-Nitro-N`-(Pyridin-4-YL)Carbonyl Benzohydrazide Seabagai Kandidat ANituberkulosis*. STIKes Bakti Tunas Huasada
- Siswandono, dan B. Soekardjo, (2000), *Kimia medisinal I dan II*, Surabaya: Airlangga University Press. hal 96.
- Thi Thanh Hanh, N., Woo, H .-. J., Kang, H .-. K., Nguyen, V., Kim, Y .-. M., Kim, D .-. W., Ahn, S .-. A., Xia, Y., Kim, D,. (2012). Penghambatan yang dimediasi flavonoid dari SARS virus corona seperti protease 3C yang diekspresikan dalam *Pichia pastoris*. *Biotechnol. Lett.* 34, 831 - 838.
- Xu, L., Liu, J., Lu, M., Yang, D., & Zheng, X. (2020). Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*, 40, 998–1004
- Azhar Salma Fadhilah, Y Kiki Mulkiya, Kodir Reza Abdul. (2021). *Pengaruh Waktu Aging dan Metode Ekstraksi terhadap Aktivitas Antioksidan Black Garlic yang Dibandingkan dengan Bawang Putih (Allium sativum L.)*. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 16-23.