

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kang S, Peng W, Zhu Y, et al. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105950. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105950
2. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*. 2012;4(6):1011-1033. doi:10.3390/v4061011
3. World Health Organization. Weekly Operational Update on COVID-19. *World Heal Organ*. 2021;(53):1-10. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-update-on-covid-19--16-october-2020>
4. Disease C, Report S. Coronavirus Disease 2019 ( COVID-19 ) Coronavirus Disease Disease World Health World Health Organization Organization. 2021;2019:1-26.
5. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones*. 2020;7(1):45. doi:10.7454/jpdi.v7i1.415
6. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
7. Linlin Zhang<sup>1, 2</sup>, Daizong Lin<sup>1, 3</sup>, Xinyuanyuan Sun<sup>1, 2</sup>, Ute Curth<sup>4</sup>,

- Christian Drosten<sup>5</sup>, Lucie Sauerhering<sup>6, 7</sup>, Stephan Becker<sup>6, 7</sup>, Katharina Rox<sup>8, 9</sup>, Rolf Hilgenfeld<sup>1 2\*</sup>. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. 2020;3405(March):1-9. doi:10.1126/science.abb3405
8. Junaidi L, Hutajulu TF, Lestari N, Kustiarini DA. Peningkatan Konsentrasi Skopoletin dalam Jus Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dengan Teknik Eliminasi dan Pemekatan Senyawa. *War Ind Has Pertan.* 2019;36(1):48. doi:10.32765/wartaihp.v36i1.4739
  9. Sarida M, Tarsim, Faizail I. Pengaruh Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dalam Menghambat Pertumbuhan Bakteri *Vibrio harveyi* Secara In vitro. 2010;13(D):59-63.
  10. Rollando. *Pengantar Kimia Medisinal.* (Wicaksono SR, ed.). CV. Seribu Bintang; 2017.
  11. Soenanto H. *Resep Sembuhkan Hipertensi, Obesitas Dan Asam Urat.* PT Elex Media Komputindo; 2009.
  12. Chan-blanco Y, Vaillant F, Mercedes A, Reynes M, Brillouet J, Brat P. ARTICLE IN PRESS The noni fruit (*Morinda citrifolia* L.): A review of agricultural research, nutritional and therapeutic properties. 2006;19:645-654. doi:10.1016/j.jfca.2005.10.001
  13. Ali M, Kenganora M, Manjula SN. Health benefits of morinda citrifolia (Noni): A review. *Pharmacogn J.* 2016;8(4):321-334. doi:10.5530/pj.2016.4.4
  14. Brown AC. Anticancer Activity of *Morinda citrifolia* (Noni) Fruit: A

- Review. 2012;(November 2011). doi:10.1002/ptr.4595
15. Ahmad AN, Azuan Z, Daud M, Ismail A. Review on potential therapeutic effect of *Morinda citrifolia* L. *Curr Opin Food Sci.* 2016;8:62-67. doi:10.1016/j.cofs.2016.03.002
  16. Purwaniati P, Asnawi A. Target Kerja Obat Antivirus Covid-19: Review. *J Farmagazine.* 2020;7(2):30. doi:10.47653/farm.v7i2.172
  17. Ekawati Z. *Farmakologi Molekular.* Gadjah Mada University; 2018.
  18. Sumbono A. *Biomolekul.* Deepublish Publisher; 2019.
  19. Sumardjo D. *Pengantar Kimia: Buku Panduan Kuliah Mahasiswa Kedokteran Dan Program Strata 1 Fakultas Bioeksakta.* Kedokteran EGC; 2009.
  20. Arba M. *Buku Ajar Farmasi Komputasi.* CV Budi Utama; 2019.
  21. Prof. Muchtaridi, Ph.D. A, Dr. Arry Yanuar A, Sandra Megantara, M.farm. A, and Dr. Hari Purnomo A. *Kimia Medisinal Dasar-Dasar Dalam Perancangan Obat.* Prenadamedia Group; 2018.
  22. fredy Z. Saudale P. *Pemodelan Molekuler : Prediksi Dan Validasi Struktur 3D Protein In Silico.* Literasi Nusantara; 2020.
  23. Chen X, Li H, Tian L, Li Q, Luo J, Zhang Y. Analysis of the Physicochemical Properties of Acaricides Based on Lipinski's Rule of Five. *J Comput Biol.* 2020;27(9):1397-1406. doi:10.1089/cmb.2019.0323
  24. Suherman M, Prasetiawati R, Ramdani D. Jurnal Ilmiah Farmako Bahari ( *Tamarindus indica* L .) ON SELECTIVE INHIBITOR SIKLOOKSIGENASE-2 SKRINING VIRTUAL SENYAWA AKTIF ASAM JAWA ( *Tamarindus*

- indica L.) TERHADAP SELEKTIF INHIBITOR. Published online 2020:125-136.
25. Berman HM, Bluhm WF, Philip E, Marvin J, Weissig H, John D. research papers The Protein Data Bank research papers. *Acta Cryst.* 2002;D58:899-907.
  26. Ghosh AK, Osswald HL, Prato G. Recent Progress in the Development of HIV-1 Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS. *J Med Chem.* 2016;59(11):5172-5208. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01697
  27. Jin Z, Du X, Xu Y, et al. Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature.* 2020;582(7811):289-293. doi:10.1038/s41586-020-2223-y
  28. Raphael VP, Shanmughan SK. Computational Evaluation of the Inhibition Efficacies of HIV Antivirals on SARS-CoV-2 (COVID-19) Protease and Identification of 3D Pharmacophore and Hit Compounds. *Adv Pharmacol Pharm Sci.* 2020;2020(August). doi:10.1155/2020/8818008
  29. Krishna S, Singh DK, Meena S, Datta D, Siddiqi MI, Banerjee D. Pharmacophore-based screening and identification of novel human ligase i inhibitors with potential anticancer activity. *J Chem Inf Model.* 2014;54(3):781-792. doi:10.1021/ci5000032
  30. Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J, Asakawa Y, Liu J-K. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products.* Vol 78. company Springer Nature Switzerland AG; 1956. doi:10.1021/ja01587a062
  31. Morris garrett M, Lim-Wilby M. Molecular Docking. *Encycl Ref Genomics*

- Proteomics Mol Med.* 2006;443:1149-1153. doi:10.1007/3-540-29623-9\_3820
32. Bhal S. Log P — Making Sense of the Value. *Adv Chem Dev.* Published online 2007:1-4.  
[https://www.acdlabs.com/download/app/physchem/making\\_sense.pdf](https://www.acdlabs.com/download/app/physchem/making_sense.pdf)
33. Nursamsiar, Toding AT, Awaluddin A. Studi In Silico Senyawa Turunan Analog Kalkon Dan Pirimidin Sebagai Antiinflamasi: Prediksi Absorpsi, Distribusi, dan Toksisitas. *Pharmacy.* 2016;13(01):92-100.
34. Patlewicz G, Jeliaskova N, Safford RJ, Worth AP, Aleksiev B. An evaluation of the implementation of the Cramer classification scheme in the Toxtree software. *SAR QSAR Environ Res.* 2008;19(5-6):495-524. doi:10.1080/10629360802083871
35. Lapenna S, Worth A. *Analysis of the Cramer Classification Scheme for Oral Systemic Toxicity - Implications for Its Implementation in Toxtree.* Publications Office of the European Union; 2011. doi:10.2788/39716
36. Benigni R, Bossa C, Jeliaskova N, Netzeva T, Worth A. The Benigni / Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity – a module of Toxtree. *Heal San Fr.* 2008;(January).  
[http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our\\_labs/computational\\_toxicology/doc/EUR\\_23241\\_EN.pdf](http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/computational_toxicology/doc/EUR_23241_EN.pdf)

## LAMPIRAN 1

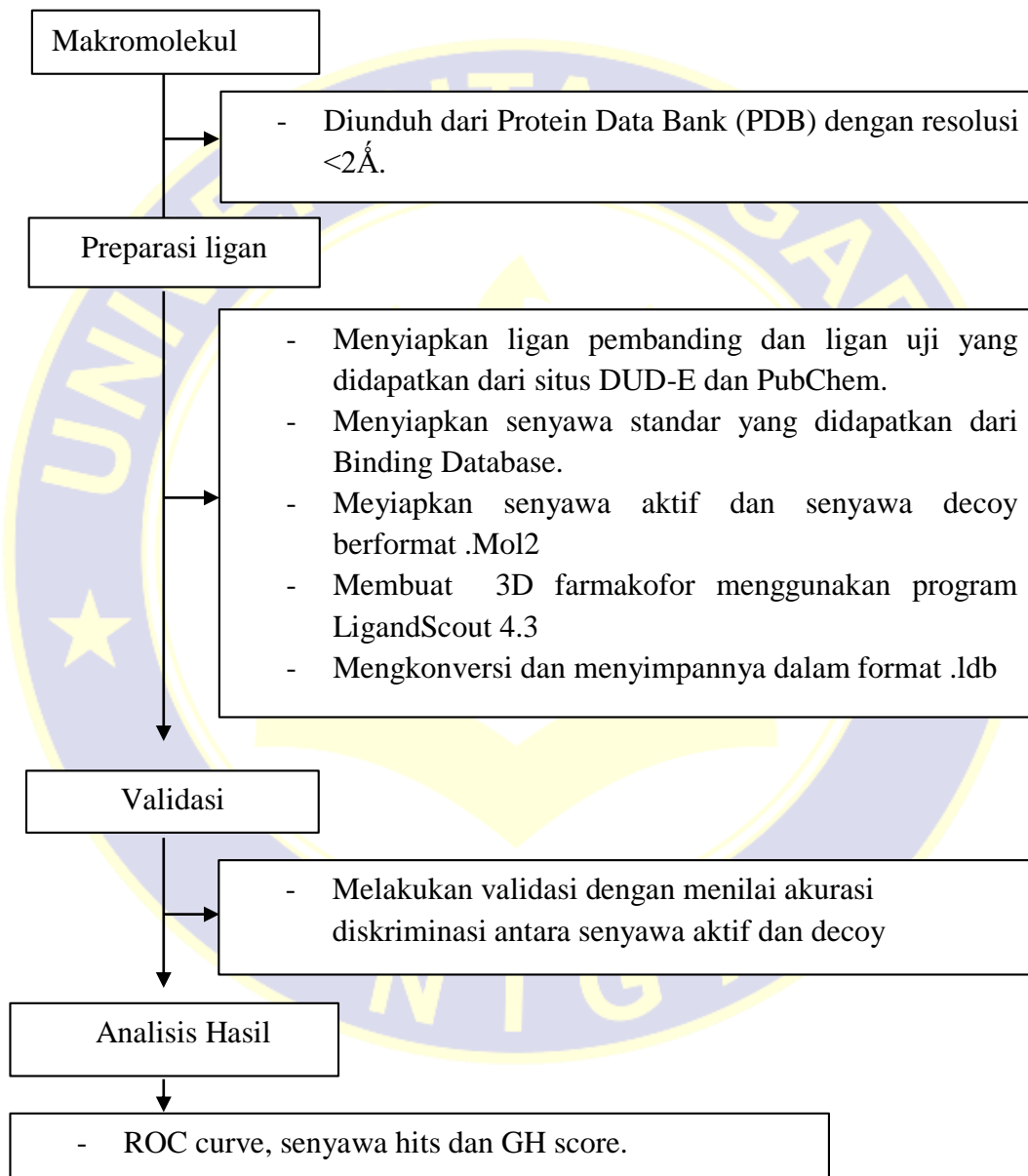
### TANAMAN MENGGKUDU (*Morinda citrifolia* L.)



**Gambar IV. 1** Tanaman mengkudu (*Morinda Citrifolia* L.)

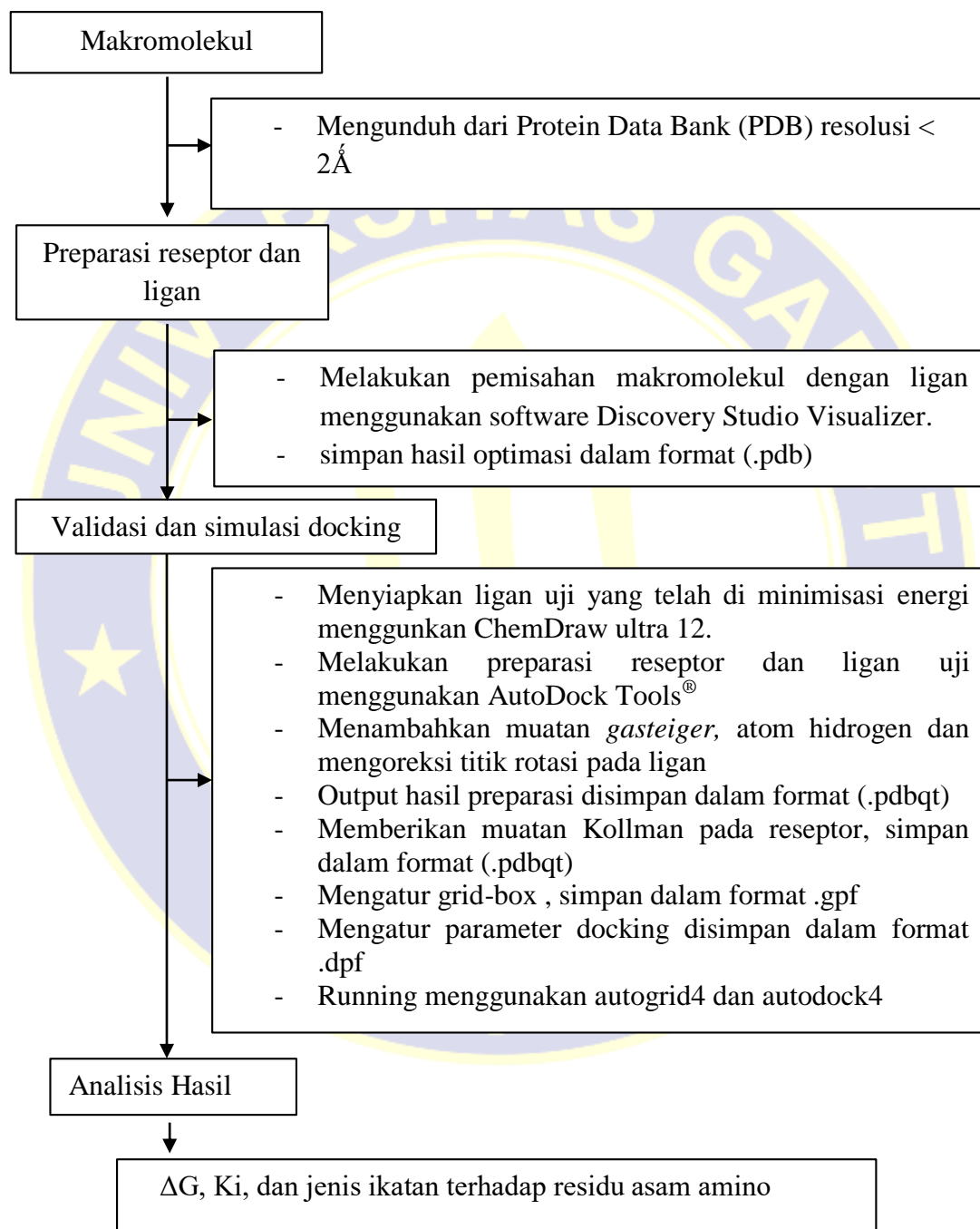
## LAMPIRAN 2

### ALUR PENELITIAN SIMULASI SCREENING FARMAKOFOR DAN MOLECULAR DOCKING



**Gambar IV. 2** Alur penelitian simulasi screening farmakofor

**LAMPIRAN 2**  
**(LANJUTAN)**



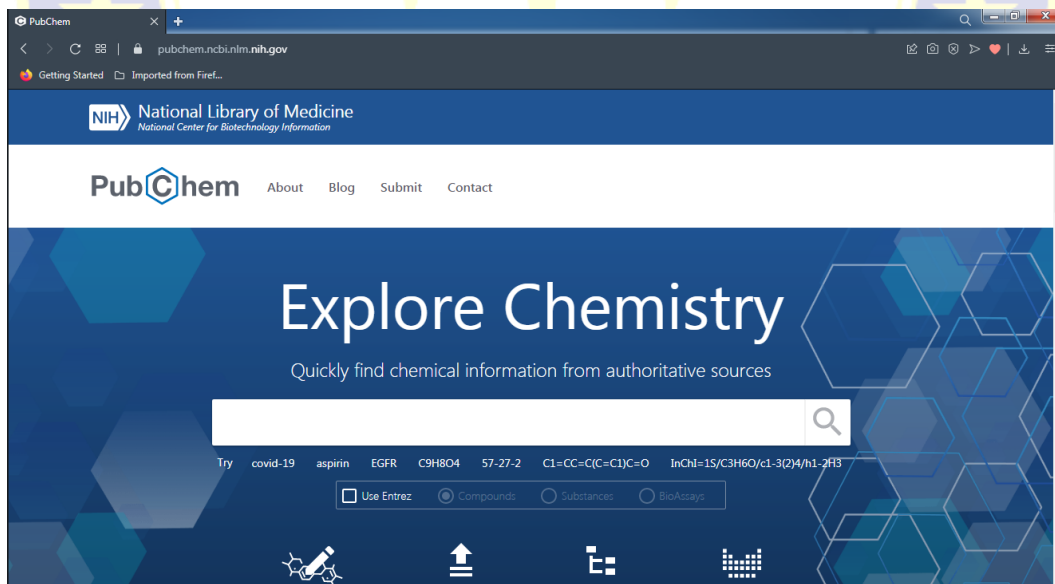
**Gambar IV. 3** Alur penelitian simulasi *molecular docking*

## LAMPIRAN 3

### SITUS DAN APLIKASI

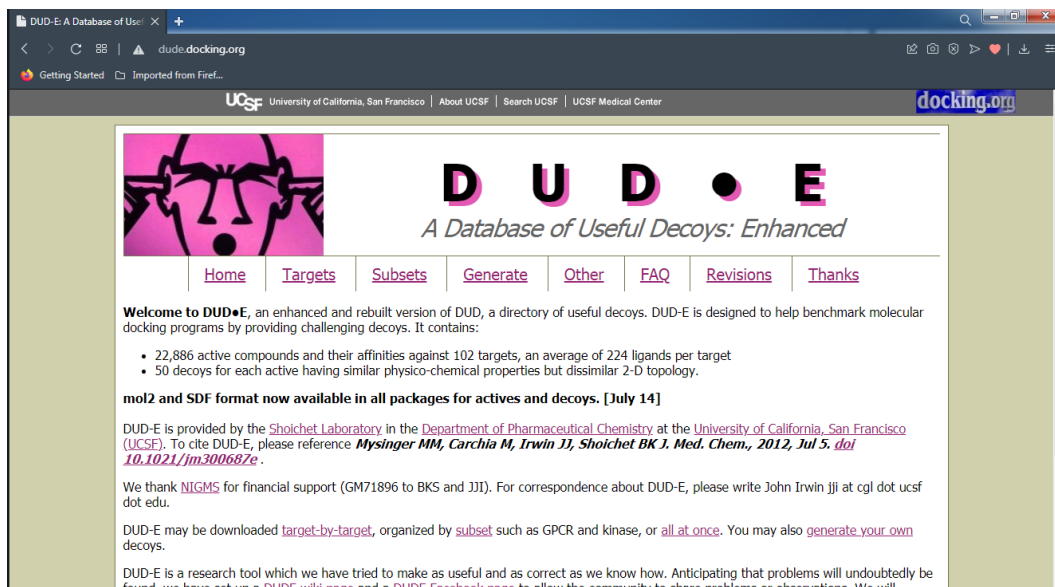


Gambar IV. 4 Tampilan situs *Protein Data Bank*

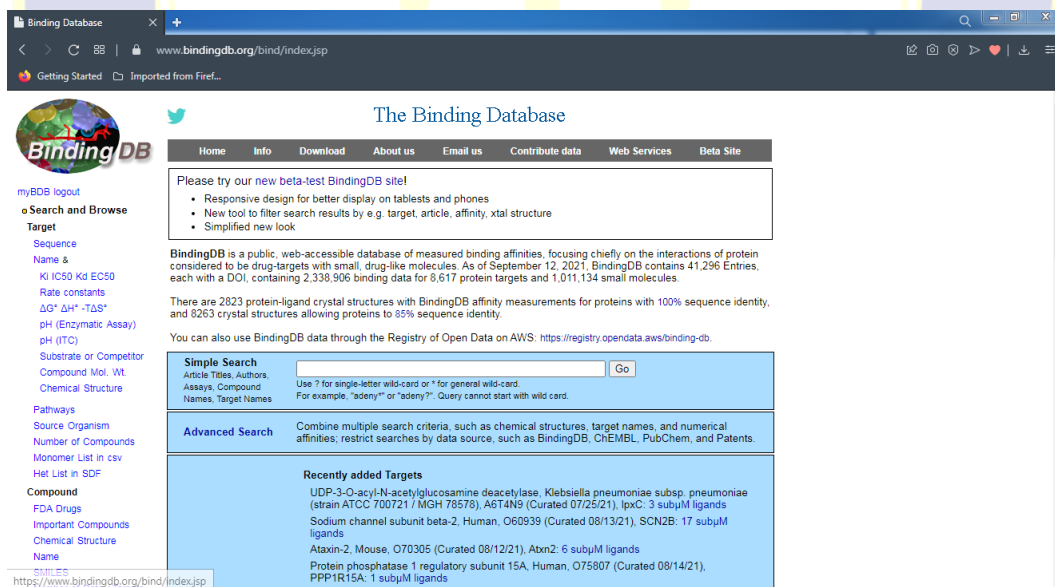


Gambar IV. 5 Tampilan situs *PubChem*

## LAMPIRAN 3 (LANJUTAN)

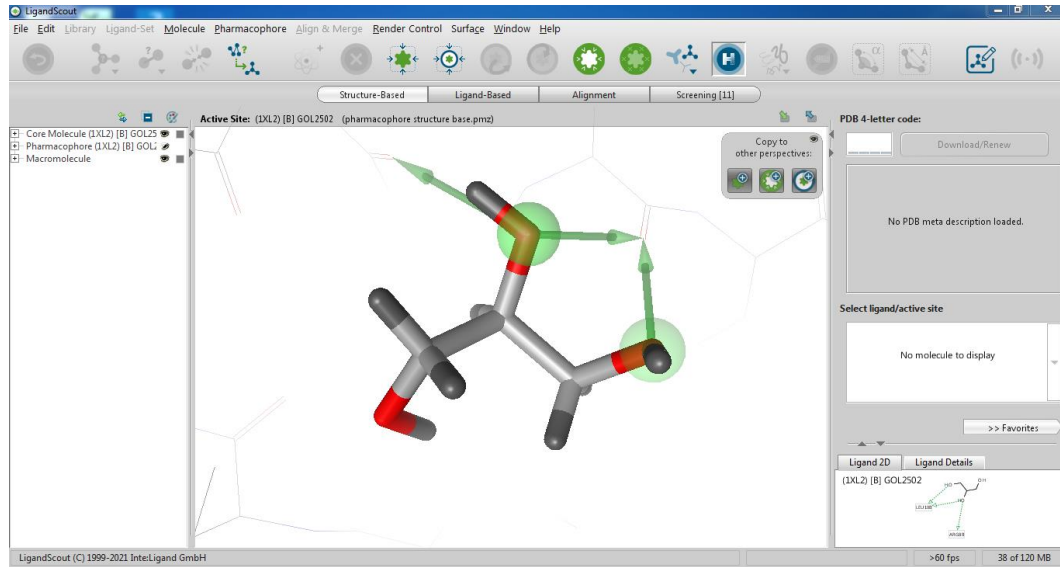


Gambar IV. 6 Tampilan situs DUD-E

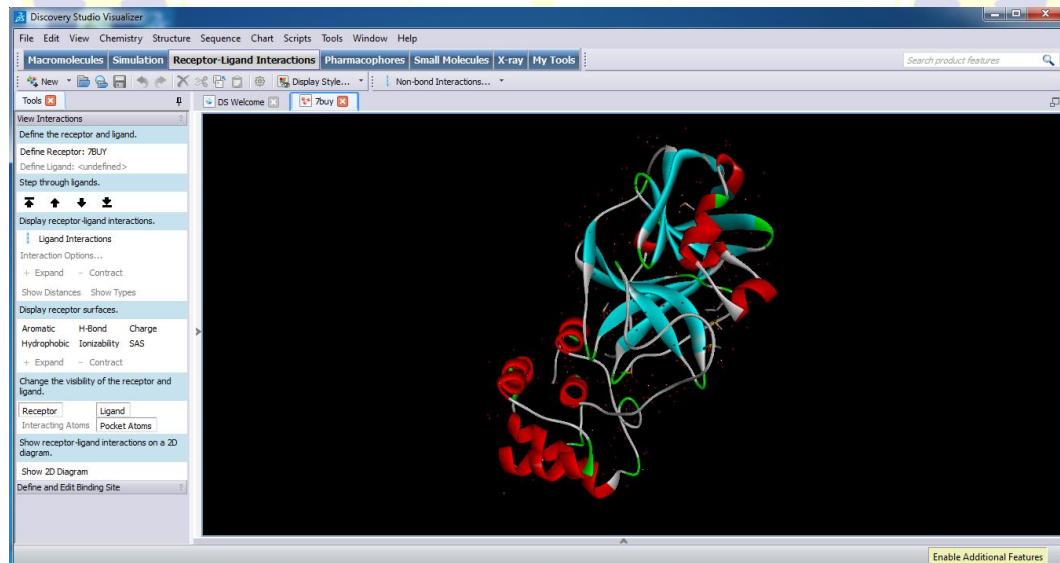


Gambar IV. 7 Tampilan situs *Binding Database*

### LAMPIRAN 3 (LANJUTAN)

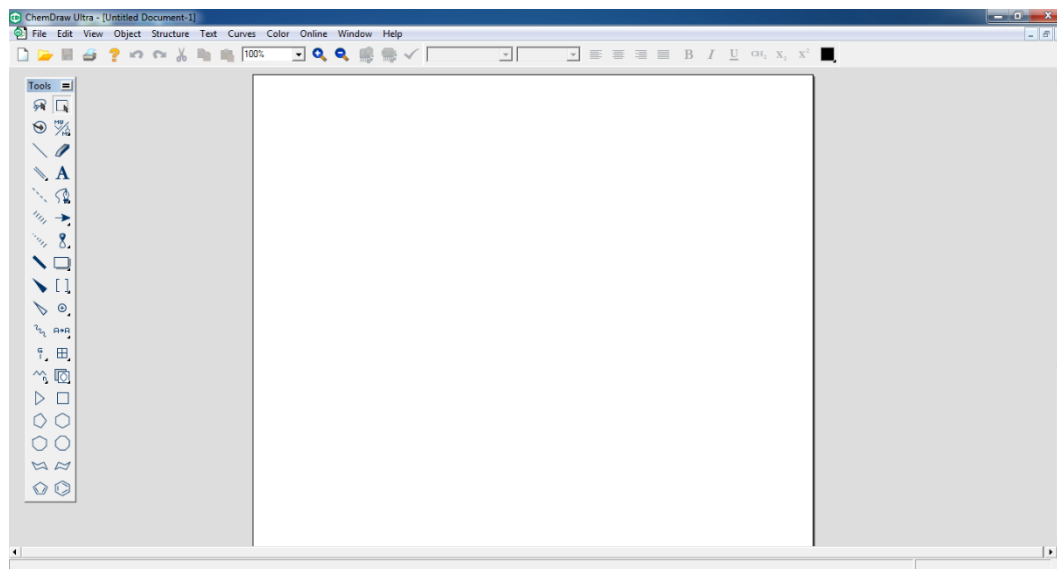


Gambar IV. 8 Tampilan aplikasi *LigandScout*®

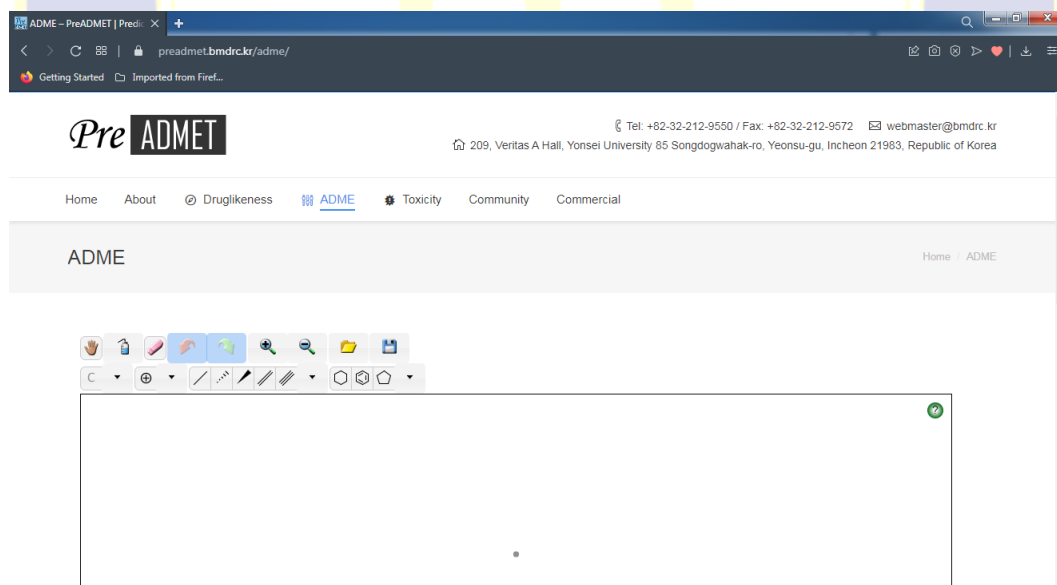


Gambar IV. 9 Tampilan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*®

### LAMPIRAN 3 (LANJUTAN)

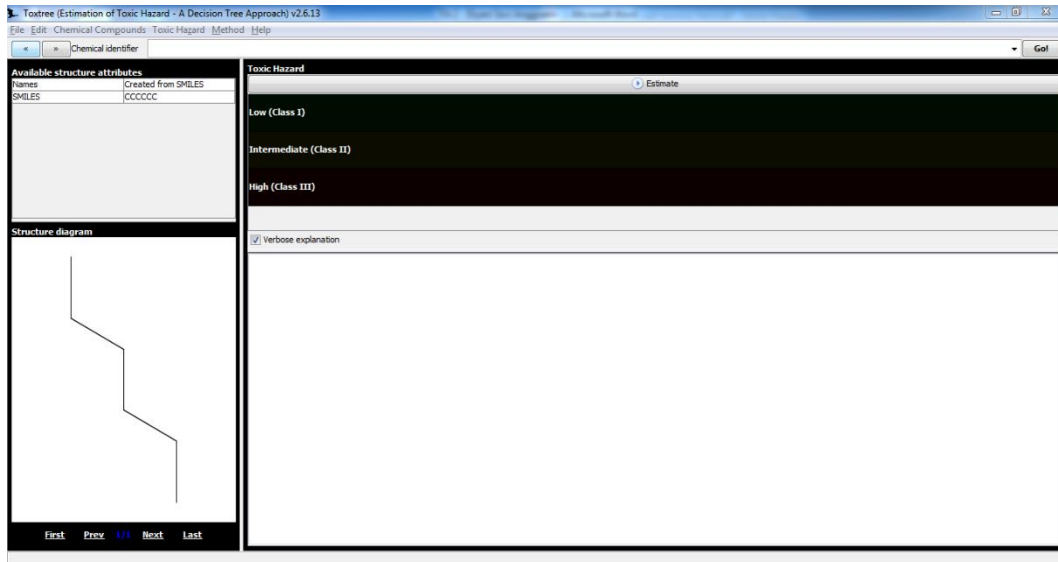


Gambar IV. 10 Tampilan aplikasi *ChemDraw Professional 12.0*<sup>®</sup>

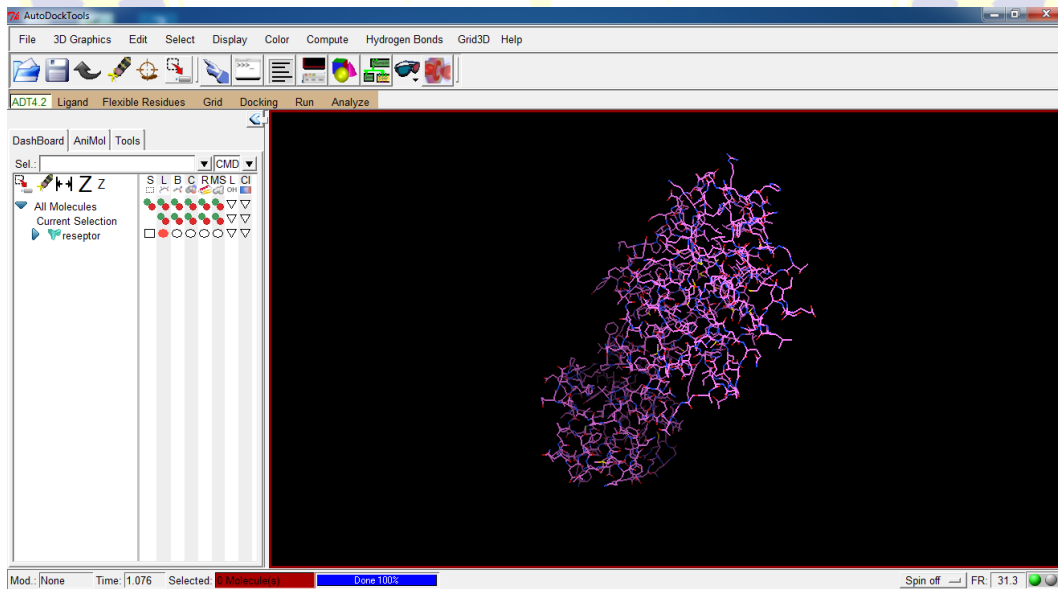


Gambar IV. 11 Tampilan situs Pre-ADMET

### LAMPIRAN 3 (LANJUTAN)



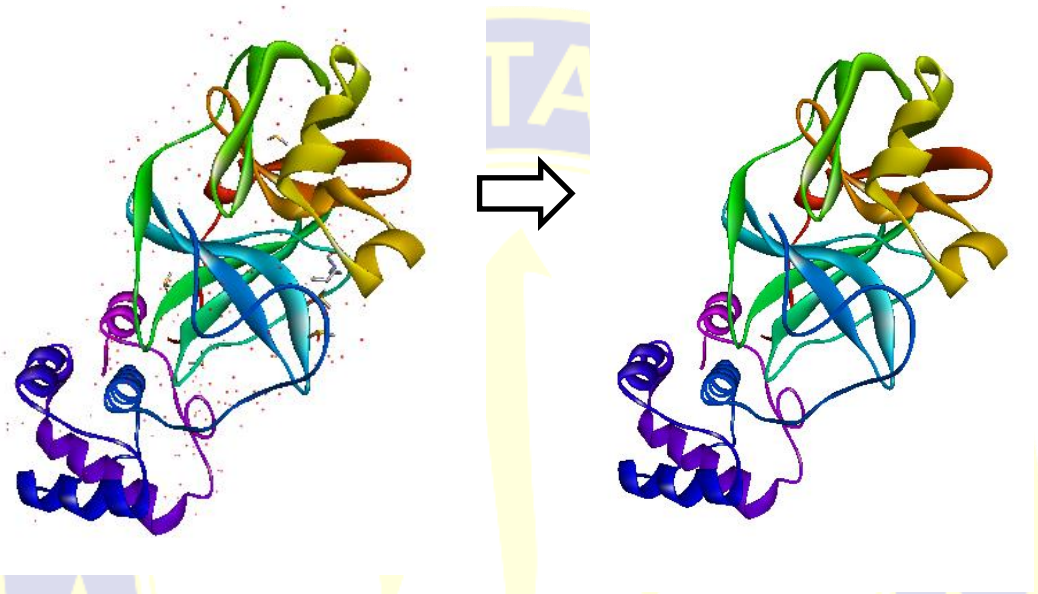
Gambar IV. 12 Tampilan aplikasi *Toxtree*<sup>®</sup>



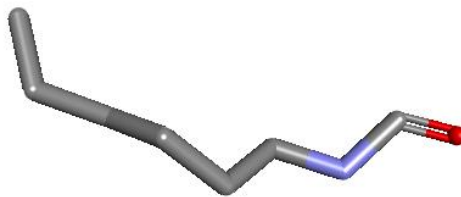
Gambar IV. 13 Tampilan aplikasi *Autodock Tools*<sup>®</sup>

## LAMPIRAN 4

### STRUKTUR 3D MAKROMOLEKUL



**Gambar IV. 14** Struktur 3D makromolekul reseptor 7BUY



The image shows a 3D ball-and-stick model of a ligand molecule. The molecule is a long, flexible chain with a terminal group. The atoms are colored: carbon is grey, oxygen is red, and nitrogen is blue. The molecule is shown in a bent conformation.

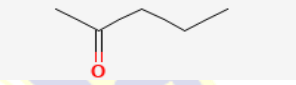
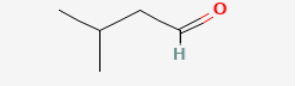
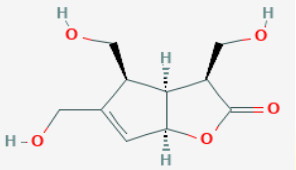
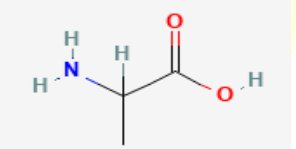
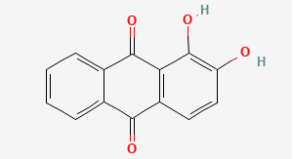
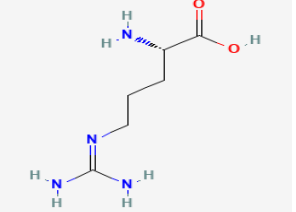
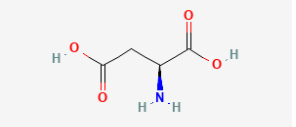
**Gambar IV. 15** Struktur 3D makromolekul ligan 7BUY

## LAMPIRAN 5

### STRUKTUR 2D SENYAWA UJI

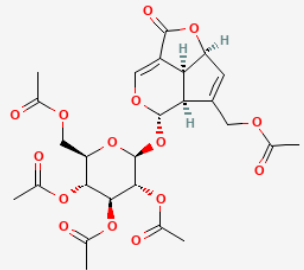
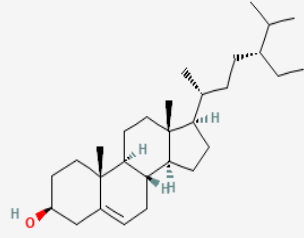
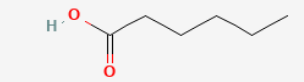
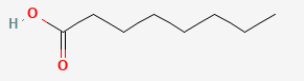
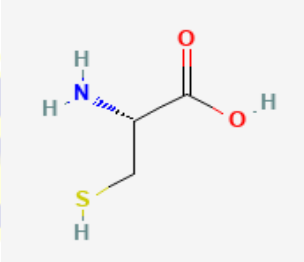
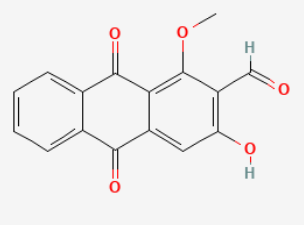
Tabel V. 1

Senyawa Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)

No.	Nama Senyawa	Coumpound ID	Struktur 2D
1.	2-Pentanone	7895	
2.	3-Methylebutanal	11552	
3.	4-Epi-borreriagenin	101407578	
4.	Alanine	602	
5.	Alizarin	6293	
6.	Arginine	6322	
7.	Aspartic acid	5960	

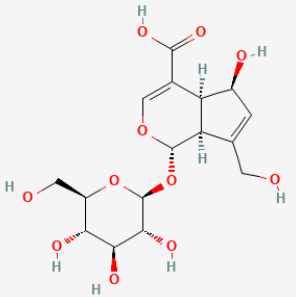
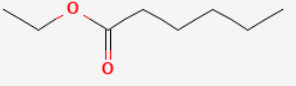
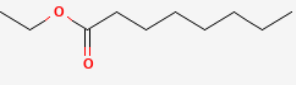
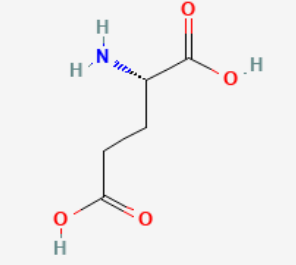
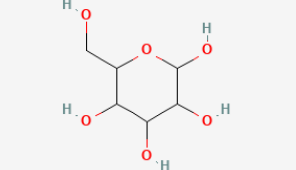
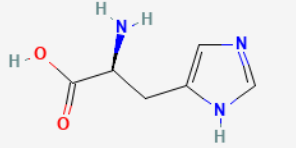
**LAMPIRAN 5  
(LANJUTAN)**

**Tabel V.1  
Lanjutan**

No.	Nama Senyawa	Compound ID	Struktur 2D
8.	Asperuloside tetracetate	443336	
9.	Beta-sitosterol	222284	
10.	Caproic acid	8892	
11.	Caprylic acid	379	
12.	Cysteine	5862	
13.	Damnacanthal	2948	

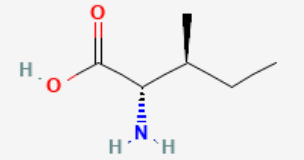
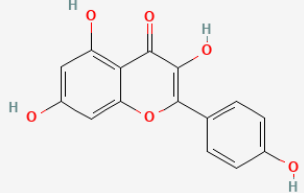
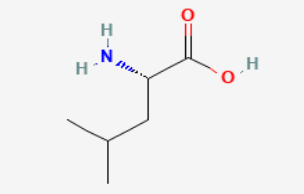
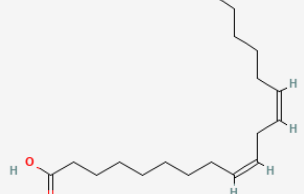
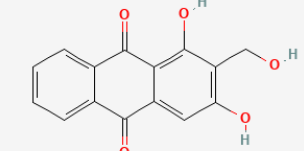
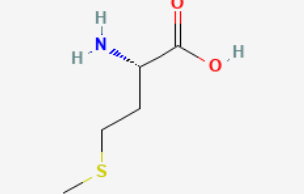
**LAMPIRAN 5  
(LANJUTAN)**

**Tabel V.1  
Lanjutan**

No.	Nama Senyawa	Compound ID	Struktur 2D
14.	Deacetylasperulosidic acid	12315350	
15.	Ethyl caproate	31265	
16.	Ethyl caprylate	7799	
17.	Glutamic acid	33032	
18.	Hexose	206	
19.	Histidin	6274	

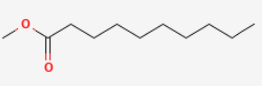
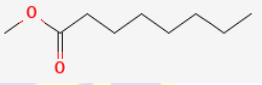
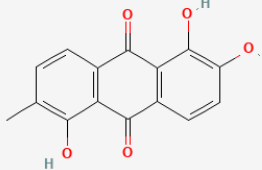
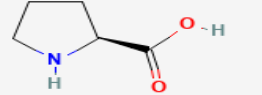
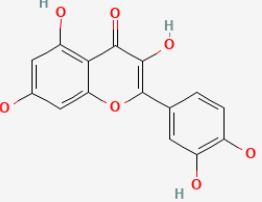
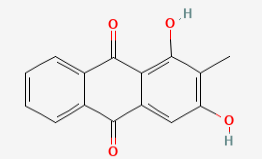
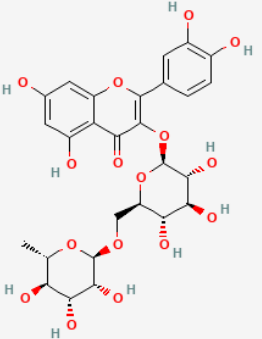
**LAMPIRAN 5  
(LANJUTAN)**

**Tabel V.1  
Lanjutan**

No.	Nama Senyawa	Compound ID	Struktur 2D
20.	Isoleucine	6306	 <p>The structure shows Isoleucine, an amino acid with a side chain consisting of a methyl group and an ethyl group. The amino group is shown with two hydrogen atoms, and the carboxyl group is shown with one hydrogen atom and one hydroxyl group.</p>
21.	Kaempferol	5280863	 <p>The structure shows Kaempferol, a flavonoid with a chromone core and a 4-hydroxyphenyl group at the 7-position. It has hydroxyl groups at positions 5, 7, and 8 of the chromone ring.</p>
22.	Leucine	6106	 <p>The structure shows Leucine, an amino acid with an isobutyl side chain. The amino group is shown with two hydrogen atoms, and the carboxyl group is shown with one hydrogen atom and one hydroxyl group.</p>
23.	Linoleic acid	5280450	 <p>The structure shows Linoleic acid, an 18-carbon polyunsaturated fatty acid with two double bonds in the cis configuration. The carboxyl group is shown with one hydrogen atom and one hydroxyl group.</p>
24.	Lucidin	10163	 <p>The structure shows Lucidin, a naphthoquinone with a 4-hydroxyphenyl group at the 1-position and hydroxyl groups at positions 2, 3, and 8 of the naphthoquinone ring.</p>
25.	Methionine	6137	 <p>The structure shows Methionine, an amino acid with a 2-(methylsulfanyl)ethyl side chain. The amino group is shown with two hydrogen atoms, and the carboxyl group is shown with one hydrogen atom and one hydroxyl group.</p>

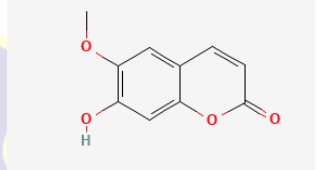
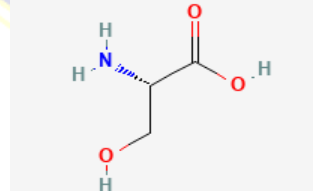
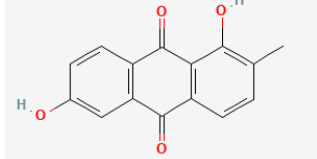
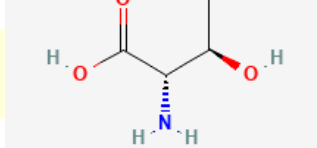
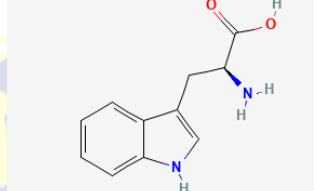
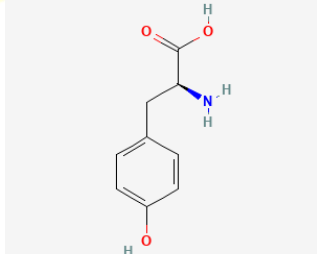
**LAMPIRAN 5  
(LANJUTAN)**

**Tabel V.1  
Lanjutan**

No.	Nama Senyawa	Compound ID	Struktur 2D
26.	Methyl decanoate	8050	
27.	Methyl octanoate	8091	
28.	Morindone	442756	
29.	Proline	145742	
30.	Quercetin	5280343	
31.	Rubiadin	124062	
32.	Rutin	5280805	

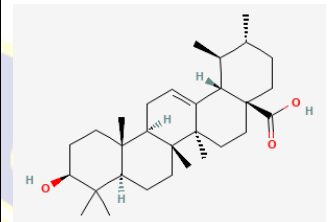
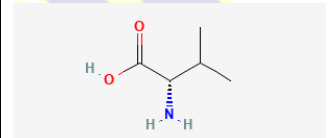
**LAMPIRAN 5  
(LANJUTAN)**

**Tabel V.1  
Lanjutan**

No.	Nama Senyawa	Compound ID	Struktur 2D
33.	Scopoletine	5280460	
34.	Serine	5951	
35.	Soranjidiol	124063	
36.	Threonine	6288	
37.	Tryptophan	6305	
38.	Tyrosine	6057	

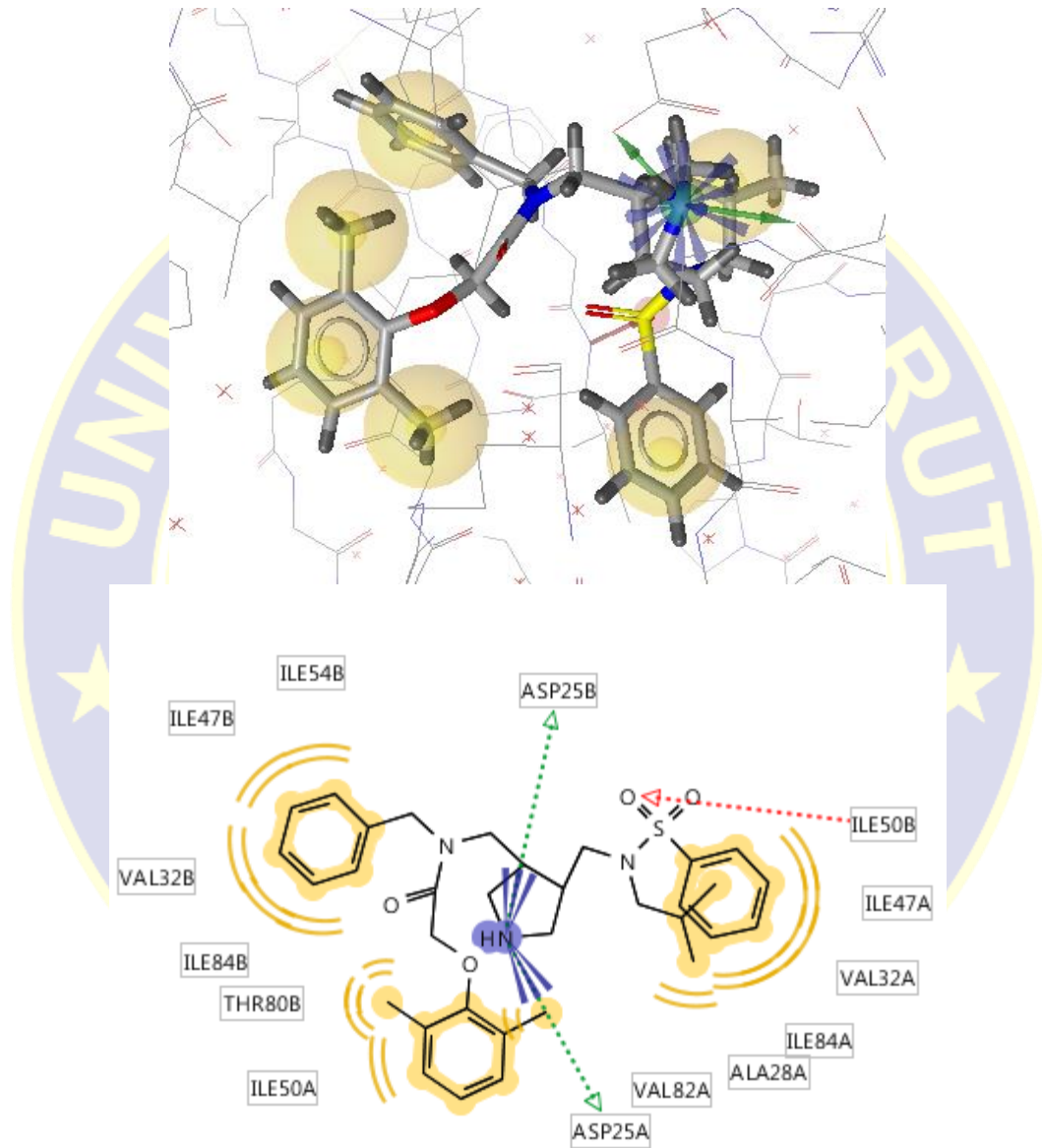
**LAMPIRAN 5**  
**(LANJUTAN)**

**Tabel V.1**  
Lanjutan

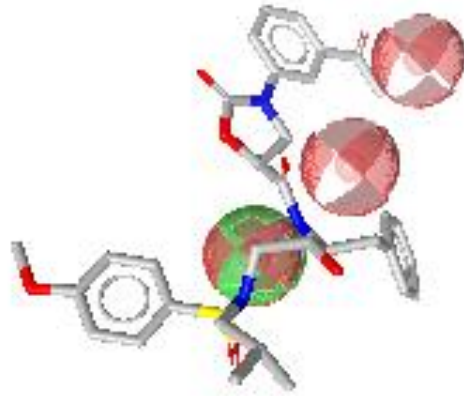
No.	Nama Senyawa	Coumpound ID	Struktur 2D
39	Ursolic acid	64945	
40	valine	6287	

## LAMPIRAN 6

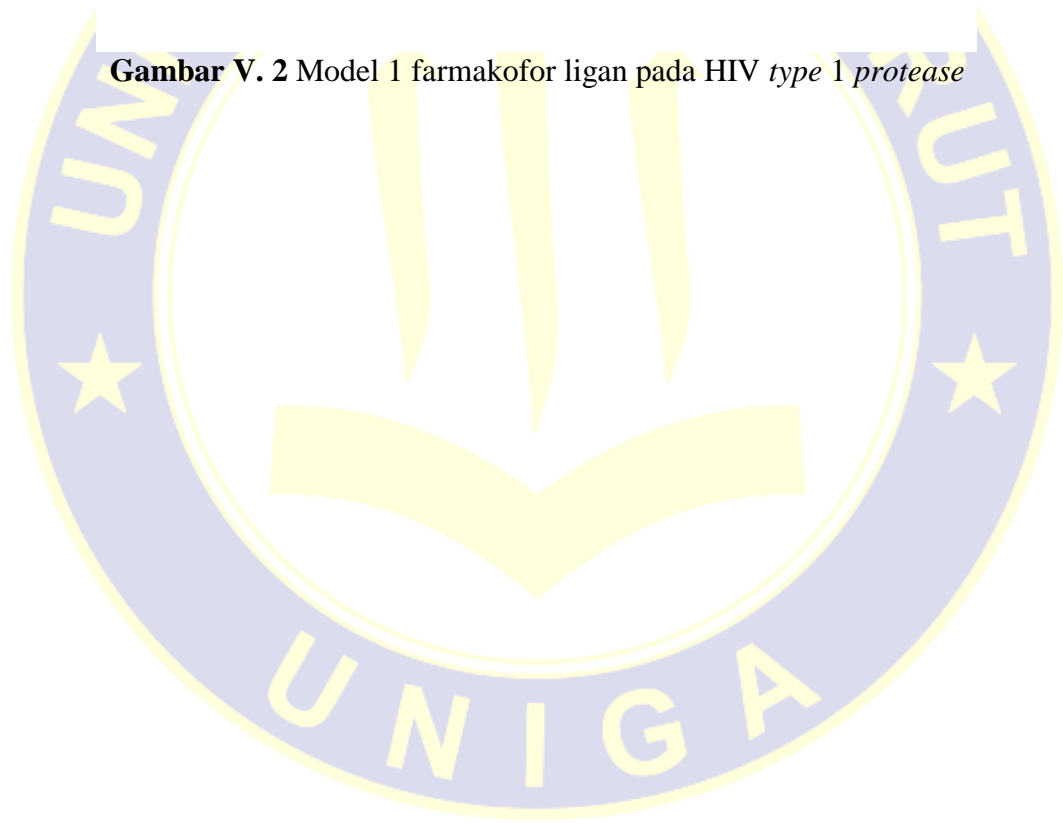
### SKRINING FARMAKOFOR



**Gambar V. 1** Hasil skrining farmakofor pada HIV *type 1 protease*



**Gambar V. 2** Model 1 farmakofor ligan pada HIV *type 1 protease*



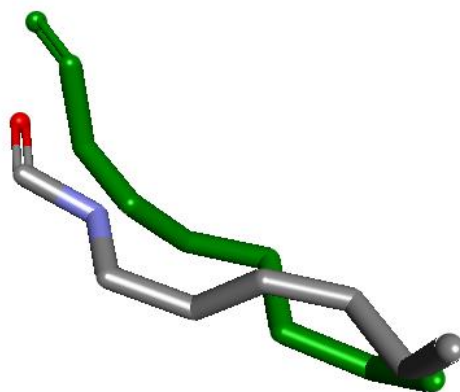
## LAMPIRAN 7

### VALIDASI METODE *MOLECULAR DOCKING*

**Tabel V. 2**

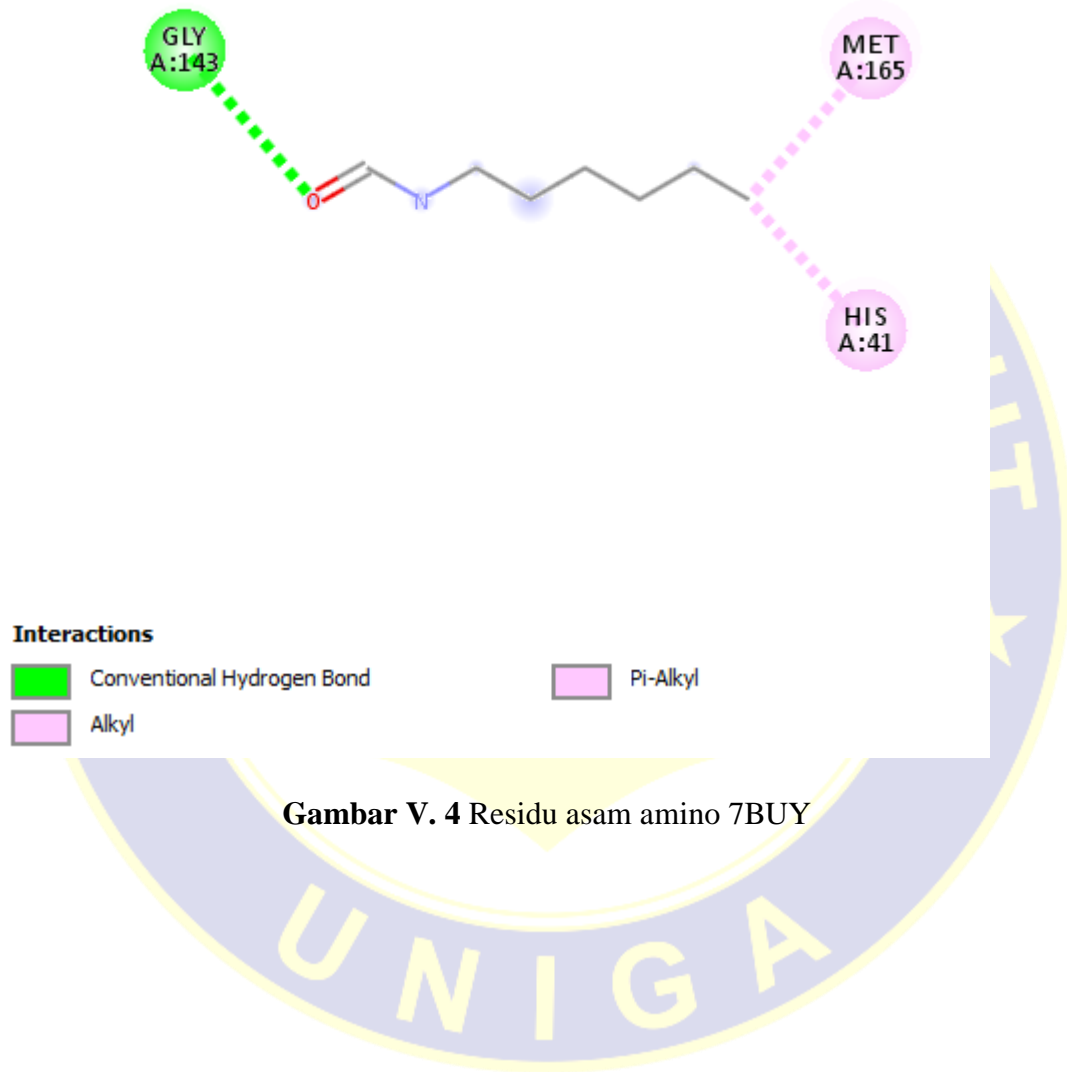
Hasil Validasi

Kode PDB	RMSD	Grid Box
7BUY	1,389 Å	X= -12,749 Y= 16,307 Z= 68,476



**Gambar V. 3** Visualisasi tumpang tindih ligan alami 7BUY (merah-abu-biru) dengan ligan hasil redocking (hijau)

**LAMPIRAN 7  
(LANJUTAN)**



## LAMPIRAN 8

### MOLECULAR DOCKING SENYAWA UJI

**Tabel V. 3**  
Hasil *Molecular Docking* Senyawa Uji

No.	Senyawa	$\Delta G$ (kkal/mol)	KI (nM)	Residu Asam Amino
	hexylcarbamic acid (ligan pembanding)	-2,29	$20,85 \times 10^6$	GLY143A, MET165A, HIS41A
1.	2-Pentanone	-3,78	$1,69 \times 10^6$	GLN192A, THR190A
2.	3-Methylebutanal	-3,65	$2,11 \times 10^6$	GLN192A, THR190A, GLN189A, MET49A
3.	4-Epi-borreriagenin	-5,84	$52,37 \times 10^3$	GLY143A, HIS164A, CYS145A, GLU166A, HIS172A, HIS163A
4.	Alanine	-2,93	$7,15 \times 10^6$	CYS145A, GLY143A, SER144A, ASN142A
5.	Alizarin	-6,65	$13,38 \times 10^3$	ARG188A, GLN192A, THR190A, GLU166A, GLN189A, MET165A, CYS145A
6.	Arginine	-3,98	$1,21 \times 10^6$	PHE140A, GLY143A, CYS145A, SER144A
7.	Aspartic acid	-2,96	$6,76 \times 10^6$	GLU166A, CYS145A, LEU141A, SER144A
8.	Asperuloside tetracetate	-7,85	$1,75 \times 10^3$	GLU166A, SER144A, GLY143A, CYS145A, SER46A, HIS41A, HIS172A, ASN142A, MET49A, MET165A
9.	Beta-sitosterol	-9,01	249,79	THR190A, GLN192A, HIS41A, HIS163A, CYS145A, MET165A

**LAMPIRAN 8  
(LANJUTAN)**

**Tabel V.3  
Lanjutan**

No.	Senyawa	$\Delta G$ (kkal/mol)	KI (nM)	Residu Asam Amino
10.	Caproic acid	-3,66	$2,09 \times 10^6$	GLY143A, SER144A, CYS145A
11.	Caprylic acid	-3,90	$1,38 \times 10^6$	CYS145A, SER144A, GLY143A
12.	Cysteine	-3,36	$3,46 \times 10^6$	GLY143A, CYS145A, SER144A, HIS163A, PHE140A, ASN142A, HIS172A
13.	Damnacanthal	-6,74	$11,51 \times 10^3$	GLU166A, GLY143A, CYS145A, HIS41A, HIS163A
14.	Deacetylasperulosidi c acid	-6,63	$13,70 \times 10^3$	GLN192A, ARG188A, GLN189A, GLU166A, HIS163A, ASN142A, GLY143A, MET165A, MET49A, HIS41A
15.	Ethyl caproate	-4,13	$932,78 \times 10^3$	GLY143A, SER144A, CYS145A, HIS172A, HIS163A
16.	Ethyl caprylate	-4,34	$664,35 \times 10^3$	CYS145A, SER144A
17.	Glutamic acid	-2,93	$7,14 \times 10^6$	CYS145A, SER144A, GLY143A, LEU141A ASN142A
18.	Hexose	-4,96	$232,64 \times 10^3$	GLU166A, GLY143A, LEU141A, SER144A, HIS163A, ASN142A, HIS172A

**LAMPIRAN 8  
(LANJUTAN)**

**Tabel V.3  
Lanjutan**

No.	Senyawa	$\Delta G$ (kkal/mol)	KI (nM)	Residu Asam Amino
19.	Histidin	-4,45	$551 \times 10^3$	HIS163A, SER144A, CYS145A, GLY143A, ASN142A
20.	Isoleucine	-4,05	$1,07 \times 10^6$	SER144A, CYS145A
21.	Kaempferol	-7,51	$3,15 \times 10^3$	GLU166A, HIS163A, SER144A, GLY143A, THR26A, CYS145A
22.	Leucine	-4,15	$913,56 \times 10^3$	CYS145A, GLY143A, SER144A, ASN142A, PHE140A, HIS163A, HIS172A
23.	Linoleic acid	-4,78	$313,35 \times 10^3$	SER144A, GLY143A, CYS145A, HIS41A
24.	Lucidin	-6,70	$12,32 \times 10^3$	GLY143A, SER144A, GLU166A, CYS145A, HIS41A, HIS163A
25.	Methionine	-3,69	$1,97 \times 10^6$	CYS145A, GLY143A, SER144A, ASN142A, HIS163A, HIS172A
26.	Methyl decanoate	-4,15	$902,33 \times 10^3$	SER144A, ASN142A, PHE140A, GLU166A, LEU141A, MET165A, MET49A
27.	Methyl octanoate	-4,71	$353,67 \times 10^3$	THR190A, GLN189A, GLU166A, MET165A, HIS164A, HIS41A

**LAMPIRAN 8  
(LANJUTAN)**

**Tabel V.3  
Lanjutan**

No.	Senyawa	$\Delta G$ (kkal/mol)	KI (nM)	Residu Asam Amino
28.	Morindone	-7,01	$7,31 \times 10^3$	GLN192A, THR190A, ARG188A, GLU166A, GLN189A, MET165A, CYS145A
29.	Proline	-4,04	$1,09 \times 10^6$	SER144A, CYS145A, ASN142A
30.	Quercetin	-7,79	$1,94 \times 10^3$	GLN189A, GLU166A, SER144A, GLY143A, LEU141A, ASN142A, MET165A, CYS145A, HIS41A, MET49A
31.	Rubiadin	-6,95	$7,98 \times 10^3$	GLU166A, SER144A, GLY143A, CYS145A, HIS163A
32.	Rutin	-9,86	59,71	GLU166A, HIS163A, SER144A, PHE140A, CYS145A, GLY143A, HIS41A, THR25A, CYS44A, MET165A, LEU27A
33.	Scopoletine	-5,80	$55,72 \times 10^3$	GLN192A, THR190A, HIS41A, MET165A, MET49A
34.	Serine	-3,27	$3,98 \times 10^6$	HIS163A, CYS145A, GLY143A, SER144A, LEU141A, MET165A

**LAMPIRAN 8  
(LANJUTAN)**

**Tabel V.3  
Lanjutan**

No.	Senyawa	$\Delta G$ (kkal/mol)	KI (nM)	Residu Asam Amino
35.	Soranjidiol	-7,74	$2,13 \times 10^3$	GLN192A, ARG188A, THR190A, GLU166A, MET165A, MET49A
36.	Threonine	-3,64	$2,14 \times 10^6$	HIS163A, CYS145A, SER144A, ASN142A
37.	Tryptophan	-5,29	$133,47 \times 10^3$	ASN142A, GLY143A, CYS145A, SER144A, LEU141A
38.	Tyrosine	-4,55	$460 \times 10^3$	HIS163A, CYS145A
39.	Ursolic acid	-7,41	$3,69 \times 10^3$	THR26A, LEU27A, CYS145A, HIS41A, MET165A, MET49A
40.	valine	-3,73	$1,83 \times 10^6$	GLY143A, CYS145A, SER144A, ASN142A

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP

### DATA PRIBADI

Nama : Diyani Sovi Anggraeni  
Tempat/Tanggal Lahir : Garut, 01 Januari 1999  
Jenis Kelamin : Perempuan  
Agama : Islam  
Warga Negara : Indonesia  
Status : Mahasiswa  
Alamat : Kp. Cisewu RT 003 RW 001 Desa Cisewu Kec.  
Cisewu Kab. Garut (44166) – Jawa Barat, ID  
Nomor telepon : +6287826096871  
Email : [diyani.sovia99@gmail.com](mailto:diyani.sovia99@gmail.com)

### PENDIDIKAN

#### Formal

- SDN Cisewu 1, Cisewu 2005-2011
- MTsN 3 Garut, Cisewu 2011-2014
- MAN 4 Garut, Cisewu 2014-2017
- Universitas Garut Prodi S1 Farmasi, Garut 2017-2021

#### Non Formal

- PKL PT. Berkah Alam Nusantara, Garut
- PKL Apotek Assyifa, Garut

## **Predictions Of The Compound Activity Contained In Noni (*Morinda citrifolia* L.) To Mpro As Anti-SARS-Cov-2 Based On Farmakofor And Molecular Docking Identification**

**Muchtaridi<sup>1</sup>, Riska Prasetiawati<sup>2</sup>, Diyani Sovi Anggraeni<sup>3</sup>**

Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA Universitas Garut, Jl. Jati no 42B,  
Tarogong Kaler, Garut

Corresponding Author: Muchtaridi (Muctaridi@gmail.com))

### **ARTICLE HISTORY**

| Received:

| Revised:

| Accepted:

### **Abstract**

Corona Virus 2019 is caused by SARS-CoV-2 ( Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2) which can be spread from person to person. Main protease is one of the prospective job targets for covid-19. The purpose of this study was to identify predictions of the compound activity contained in Noni (*Morinda citrifolia* L.) to Mpro as anti SARS-CoV-2 based on pharmacophore and molecular docking identification, prediction of drug likeness and farmakokinetic prediction by using computation software, that is *LigandScout*<sup>®</sup> 4.4.5, *Discovery Studyo Visualizer*<sup>®</sup>, *AutoDock Tools*<sup>®</sup>, *Pre-ADMET*, and *Toxtree*<sup>®</sup>. The pharmacophore screening analysis of compound in Noni produces a validation with value AUC 91%, GH score 80% and 13 hits compound, while on validation of molecular docking by using receptors code PDB ID:7BUY has RMSD value 1,389Å and  $\Delta G$  -2,29 kKal/mol. The result of identification was said that from 40 compounds in Noni acquired one active compound that can be used as a guide compound, a kaempferol that has a 40.80% fit score, with a approximate  $\Delta G$  -7.51 kkal/mol, KI value  $3.15 \times 10^3$  nM with the same amino acid residue of GLY143A bound with natural ligan. Absorbsi prediction results, distribution showed that good farmakocotics with a HIA value of 79.44 %, Caco2 9,58 nm.sec<sup>-1</sup> and plasma binding protein 89.61%, but for toxicity it needs modification and a reduction in doses.

**Key words:** anti-SARS CoV-2, main protase, molecular docking, noni, pharmacophore screening.

## **Prediksi Aktivitas Senyawa Yang Terkandung Dalam Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) Terhadap Mpro Sebagai Anti SARS-CoV-2 Berdasarkan Identifikasi Farmakofor dan *Molecular Docking***

### **Abstrak**

*Corona Virus 2019* disebabkan oleh SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Corona virus 2*) dengan gejala yang dapat ditularkan dari manusia ke manusia. *Main protease* merupakan salah satu target kerja yang prospektif bagi Covid-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prediksi aktivitas senyawa

dalam mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap Mpro sebagai anti SARS-CoV-2 melalui identifikasi farmakofor, *molecular docking*, prediksi *drug likeness* serta prediksi farmakokinetik menggunakan alat berbantu komputasi yaitu perangkat lunak *LigandScout*<sup>®</sup> 4.4.5, *Discovery Studyo Visualizer*<sup>®</sup>, *AutoDock Tools*<sup>®</sup>, *Pre-ADMET*, dan *Toxtree*<sup>®</sup>. Analisis skrining farmakofor senyawa mengkudu menghasilkan validasi dengan nilai AUC 91%, GH score 80% dan 13 senyawa *hits*, sedangkan pada validasi *molecular docking* menggunakan reseptor dengan kode PDB ID:7BUY memiliki nilai RMSD 1,389 Å dan  $\Delta G$  -2,29 kKal/mol. Dari hasil identifikasi dikatakan bahwa dari 40 senyawa mengkudu diperoleh satu senyawa aktif yang dapat dijadikan sebagai senyawa pemandu yaitu kaempferol yang memiliki fit score 40,80%, dengan nilai  $\Delta G$  -7,51 kKal/mol, nilai KI  $3,15 \times 10^3$  nM dengan residu asam amino GLY143A yang sama terikat dengan ligan alami. Hasil prediksi absorpsi, distribusi menunjukkan farmakokinetika yang baik dengan nilai HIA 79,44 %, Caco2  $9,58 \text{ nm} \cdot \text{sec}^{-1}$ , dan protein plasma binding 89,61%, namun untuk toksisitas perlu modifikasi dan penurunan dosis.

**Kata kunci:** Anti SARS-CoV-2, main protease, penambatan molekul ,mengkudu, skrining farmakofor

## Pendahuluan

*Coronavirus 2019* (COVID-19) merupakan wabah penyakit yang mengancam hampir seluruh belahan dunia pada akhir tahun 2019 hingga saat ini. Pertama kali munculnya Covid-19 terjadi di Wuhan, China pada akhir Desember 2019.<sup>1</sup> Awalnya, nama penyakit ini *2019 novel coronavirus* (2019-nCoV), namun WHO telah mengumumkan nama baru yaitu *Coronavirus Disease* (COVID-19), penyakit ini disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona virus 2* (SARS-CoV-2), dengan gejala awal yang ditimbulkan biasanya seperti demam, flu, batuk, kelelahan, produksi dahak berlebih, hemoptisis, sakit kepala, diare dan sesak napas atau *dyspnea* sampai menimbulkan ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) yang menjadi salah satu penyebab kematian pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2.<sup>2,3</sup>

Main protease menjadi salah satu target kerja obat yang prospektif bagi COVID-19 dengan cara menghambat pembelahan virus polyprotein yang menyebabkan terganggunya replikasi dan transkripsi virus.<sup>4</sup>

Tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) merupakan tumbuhan yang banyak dijumpai di Indonesia termasuk family Rubiaceae, memiliki salah satu kandungan senyawa flavonoid yang berpotensi sebagai antivirus, secara empiris dibuktikan bahwa dapat mempercepat penyembuhan COVID-19, namun secara ilmiah belum banyak yang menelitinya.<sup>5</sup>

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui prediksi aktivitas senyawa yang terkandung dalam mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap Mpro sebagai anti SARS-CoV-2 melalui identifikasi farmakofor, *molecular docking*, dan prediksi *drug likeness* berdasarkan aturan lipinski's rule of five serta prediksi farmakokinetik secara Pre-ADMET agar dapat menemukan senyawa yang diprediksi sebagai anti SARS-CoV-2 sehingga mempercepat proses penemuan obat baru.

## Metode

### Alat

1. Laptop SONY dengan spesifikasi Intel® Core™ i3 processor M370 (2.40 GHz , RAM 4.00 GB, System type 64-bit)

2. Sistem Operasi Windows 7, *LigandScout*<sup>®</sup> 4.4.5, *Discovery Studyo Visualizer*<sup>®</sup>, *ChemDraw*<sup>®</sup> Ultra 12.0, *AutoDock Tools*<sup>®</sup>, *Notepad++*<sup>®</sup>, *Toxtree*<sup>®</sup> dan situs online *Protein Data Bank* (PDB), *DUD-E*, *Binding Database*, *PubChem* serta *Pre-ADMET*

#### Bahan

1. reseptor dari anti SARS-CoV-2 dengan kode PDB 7BUY, dipilih pada bakteri *Escherichia coli* BL21 (DE3) didapat dari metode difraksi sinar-X dengan resolusi 1.60 Å yang diunduh dari *Protein data Bank* (PDB)
2. Ligan pembanding N-Benzyl-2(2,6-dimethylphenoxy)-N-(((3R,4S)-4-[[isobutyl (phenylsulfonyl)amino]methyl]pyrrolidin-3-yl)methyl]acetamide yang tertambat pada reseptor *Human Immunodeficiency Virus type 1* protease dengan kode PDB 1XL2, dipilih pada bakteri *Escherichia coli* BL21 (DE3) di dapat dari metode difraksi sinar-X beresolusi 1.50 Å yang didapat dari *DUD-E* dan diunduh dari *Protein Data Bank* (PDB).
3. Struktur tiga dimensi ligan uji sebanyak 40 senyawa yang terkandung dalam mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)

#### Prosedur

##### 1. **Skrining Farmakofor**

###### **Persiapan makromolekul**

reseptor *HIV type 1 protease* yang didapat dari situs *DUD-E* <http://dude.docking.org> dan diunduh dari situs *Protein Data Bank* dengan resolusi 1.50 Å disiapkan dengan identitas makromolekul 1XL2 berformat (.pdb), salah satu ligan utamanya disimpan dengan format (.pmz)

###### **Pemodelan Farmakofor**

Menggunakan aplikasi *LigandScout*<sup>®</sup> 4.4.5 dibuat model farmakofor yang diunduh dari situs *Binding Database* (<https://www.bindingdb.org>) berdasarkan senyawa aktif dengan format (.sdf) dan mempersiapkan basis data senyawa aktif serta decoy berformat (.mol2) yang di unduh pada situs *DUD-E* (<http://dude.docking.org>), dikonversi kemudian disimpan dengan format (.ldb).

###### **Persiapan ligan uji**

Menyiapkan ligan uji dari senyawa yang terkandung dalam mengkudu, didapatkan dari situs *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dengan format (.sdf), masing-masing ligan uji ini diminimalkan energinya menggunakan metode MM2 pada *ChemDraw*<sup>®</sup> Ultra 12.0, lalu disimpan dengan format (.pdb) dan disiapkan dengan format (.ldb)

###### **Validasi Skrining farmakofor**

Melakukan validasi dan skrining sehingga diperoleh hasil ROC (Receiver Operator Characteristic) *curve* senyawa *hits* dan nilai AUC, serta menghitung nilai *GH score* pada Microsoft excel dengan rumus  $GH = [(Ha/4HtA)(3A+Ht) \times (1 - (Ht-Ha)/(D-A))]$ .

###### **Analisis hasil skrining farmakofor**

Melakukan analisis hasil, apabila pada tahap validasi nilai *GH score* dan nilai AUC  $\geq 70\%$  maka model farmakofor dapat digunakan untuk skrining pada ligan uji, serta menganalisis hasil dari daftar *hit* senyawa uji dengan melihat nilai farmakofor *fit score* yang ditampilkan.

##### 2. **Molecular docking**

###### **Penyiapan dan preparasi makromolekul**

Struktur makromolekul yang digunakan yaitu 7BUY berformat (.pdb) diunduh dari *Protein Data Bank* beresolusi 1.60 Å. Pemisahan antara makromolekul

dengan ligannya dilakukan menggunakan *software Discovery Studio Visualizer*<sup>®</sup>, disimpan masing-masing ligan dan reseptor dalam format (.pdb).

#### **Validasi metode**

Melakukan validasi metode dengan proses redocking menggunakan aplikasi *AutoDock Tools*<sup>®</sup> menghasilkan nilai RMSD, dikatakan valid jika nilai  $RMSD \leq 2\text{\AA}$

#### **Penyiapan senyawa uji**

Menyiapkan ligan atau senyawa uji dari tanaman Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) yang didapatkan dari situs *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dengan format (.sdf), masing-masing ligan uji ini diminimalkan energinya menggunakan metode MM2 pada *ChemDraw*<sup>®</sup> Ultra 12.0 terlebih dahulu disimpan dengan format (.pdb).

#### **Mengatur Grid-box dan parameter docking**

pengaturan grid box berada pada *Autodock tools*<sup>®</sup> dengan membuka menu grid, setelah itu atur ukuran box jumlah titik dalam dimensi x, y, dan z, disimpan dalam file dock.gpf sedangkan parameter docking berada pada menu docking diatur number of GA runs disimpan dalam file dock.dpf

#### **running Docking**

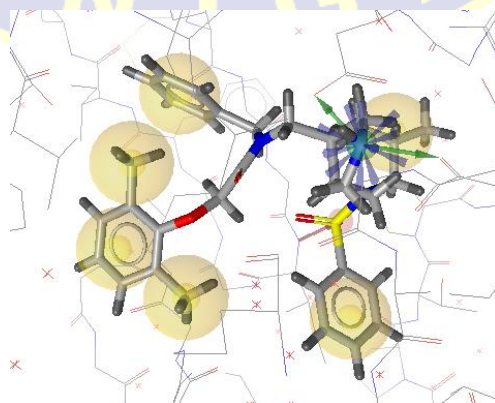
menggunakan *Autogrid4* dan *Autodock4* yang hasilnya berupa file berformat (.dlg) nantinya dapat dibuka pada program aplikasi *Notepad++*<sup>®</sup>. Dianalisis dan divisualisasi hasil docking berupa  $\Delta G$ , Konstansta Inhibisi dan residu asam amino.

### **Hasil dan pembahasan**

Penelitian ini dilakukan dengan perancangan obat berbasis komputasi (*Computer Aided Drug Design-CADD*) menggunakan metode skrining farmakofor dan *molecular docking* terhadap senyawa yang terkandung dalam mengkudu (*Morinda citrifolia* L.).

#### **1. Skrining Farmakofor**

Tahap skrining farmakofor penelitian ini bertujuan untuk menemukan kemiripan fitur farmakofor senyawa yang terkandung dalam mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dengan struktur aktif dari ligan pembanding pada reseptor HIV *type 1 protease* yang dianggap memiliki aktivitas farmakologi yang sama. Tahap validasi memerlukan *database* senyawa aktif dan senyawa *decoy* (pengecoh) terhadap aktivitas *Main Protease* sebagai anti SARS-CoV-2. Namun, senyawa aktif dan senyawa *decoy* belum tersedia di DUD-E untuk *main protease*, sehingga dipilihkan *Human Immunodeficiency Virus type 1 protease* yang memang mekanismenya sama-sama menghambat replikasi virus dengan mekanisme *Main Protease* untuk anti SARS-CoV-2.

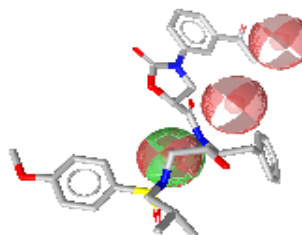


**Gambar 1** Hasil Skrining Farmakofor pada HIV *type 1 protease*

Farmakofor yang diperoleh dari hasil skrining terhadap N-Benzyl-2 (2,6-dimethylphenoxy) -N-(((3R,4S)-4 -[[isobutyl (phenylsulfonyl)amino] methyl] pyrrolidin-3-yl)methyl)acetamide yang tertambat pada HIV type 1 protease ini terdapat enam ikatan hidrofobik, satu akseptor ikatan hidrogen, dan dua donor ikatan hidrogen (Gambar 1). Hasilnya ini akan digunakan untuk mencari ligan uji yang memiliki kemiripan farmakofor dan aktivitas farmakologis.

Untuk membuat model farmakofor dibutuhkan *database* yang di unduh dari situs online *Binding Database*. Senyawa aktif dari HIV type 1 protease yang dipilih memiliki senyawa aktif sebanyak 66 database membentuk model farmakofor sebanyak 10 model. (Tabel 1)

No.	Model	Score
1.	Model 1	0,8210
2.	Model 2	0,8168
3.	Model 3	0,8046
4.	Model 4	0,7735
5.	Model 5	0,7618
6.	Model 6	0,7523
7.	Model 7	0,7514
8.	Model 8	0,7456
9.	Model 9	0,7253
10.	Model 10	0,6565



**Tabel 1.** Model farmakofor pada tahap metode skrining.

**Gambar 2** Model 1 farmakofor ligan pada HIV type 1 protease

Model 1 memiliki nilai *fit score* yang tinggi, di mana semakin tinggi *score* maka tingkat kemiripan antara struktur farmakofor standar dan farmakofor senyawa aktif pun semakin besar. Semua model farmakofor ini di masukkan ke tab *screening perspective* untuk selanjutnya dilakukan validasi.

Pada tahap validasi menggunakan perbandingan 1:5 dengan memilih 20 *database* senyawa aktif dan 100 *database* senyawa *decoy* yang diunduh dari situs online *DUD-E*. Hasilnya senyawa aktif harus lebih besar dibandingkan *decoy* agar model farmakofor dapat mengidentifikasi dengan baik.

**Tabel 2.** Hasil Validasi Model Farmakofor

Reseptor	ROC Curve	AUC	GH Score
HIV type 1 protease		0,91	0,8

Hasil validasi pada model farmakofor yang telah dibuat berdasarkan ligan aktif pada ligan pembanding yang tertambat pada HIV *type 1 protease* memperoleh ROC *curve* yang menampilkan peningkatan positif palsu (senyawa decoy) yang dihasilkan dengan peningkatan positif benar (senyawa aktif). GH score yang dihasilkan sebesar 0,8 atau 80% dan nilai AUC sebesar 0,91 atau 91% dengan senyawa aktif (TP) 17 dari 20 senyawa dan senyawa *decoy* (FP) 4 dari 100 senyawa maka total hits berjumlah 21 hits. (Tabel 2) Berdasarkan hasil yang didapat pada tahap validasi ini dikatakan valid karena menghasilkan  $\geq 0,70$  atau 70% sehingga dapat dilakukan tahap skrining pada ligan uji. Proses skrining ligan uji penelitian ini menghasilkan 13 senyawa dari 40 senyawa yang *digunakan*, diantaranya :

**Tabel 3 Hasil Skrining Farmakofor**

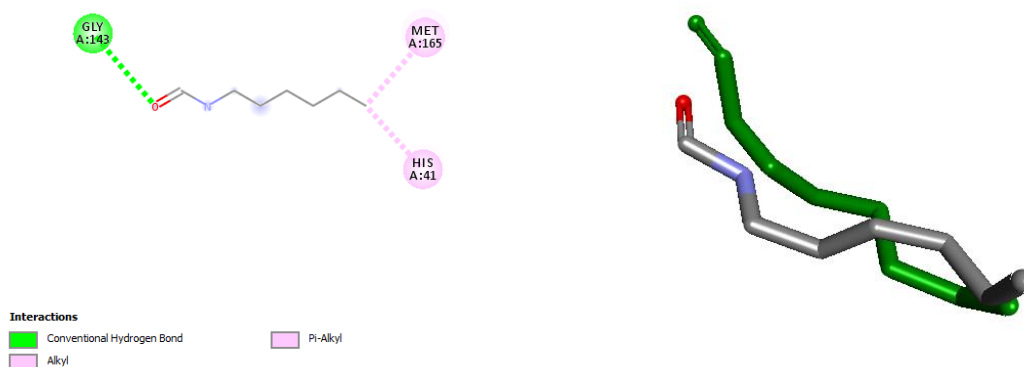
No	Nama Senyawa	Matching Features	Fit Score
1.	N-Benzyl-2 (2,6-dimethylphenoxy)-N(((3R,4S)-4-[[isobutyl (phenylsulfonyl)amino]methyl]pyrrolidin-3-YL) methyl]acetamide (Ligan Pembanding)		-
2.	Quercetin		41,05
3.	Kaempferol		40,80
4.	Rubiadin		39,61
5.	Lucidin		39,52
6.	Alizarin		34,73
7.	Damnacanthal		34,47
8.	Rutin		33,98
9.	Tyrosine		33,88
10.	Isoleucine		33,41
11.	Methionine		33,35
12.	Leucine		33,03
13.	Tryptophan		33,01
14	Morindone		32,20

Keterangan : Warna kuning = ikatan hidrofobik, Warna merah = Akseptor ikatan hidrogen, Warna hijau = Donor ikatan hidrogen

Berdasarkan hasil virtual skrining, diperoleh hasil senyawa yang terkandung dalam mengkudu memiliki kemiripan fitur farmakofor yang bervariasi antara 32,20-41,05 terhadap ligan pembanding yang tertambat pada HIV *type 1 protease*, sehingga dapat diprediksi memiliki kemiripan aktivitas farmakologi, serta dapat dilakukan ke tahap *molecular docking*.(Tabel 3)

## 2. Molecular docking

Makromolekul target pada penelitian tahapan *molecular docking* ini menggunakan reseptor dari anti SARS-CoV-2 dengan kode PDB 7BUY. Validasi metode yang dilakukan untuk mengetahui program Discovery Studio Visualizer<sup>®</sup> dan Autodock tools<sup>®</sup> yang digunakan pada tahap ini dapat menambatkan kembali ligan alami ke sisi aktif reseptor pada posisi semula atau tidak. Hasil validasi menunjukkan nilai RMSD  $\leq 2 \text{ \AA}$  yaitu 1,389  $\text{\AA}$ . sehingga dapat dikatakan bahwa proses ini benar dan dapat dilakukan ke tahap *molecular docking* ligan uji dari senyawa yang terkandung dalam mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). Hasil RMSD ini dapat dilihat pada konfigurasi file berformat (dock.dlg) dengan bantuan aplikasi Notepad<sup>++</sup><sup>®</sup>. Hasil visualisasi residu asam amino terdapat satu ikatan hidrogen penting yaitu glisin (GLY143A) dan dua ikatan hidrofobik yaitu metionin (MET165A), dan histidin (HIS41A).(Gambar 4)

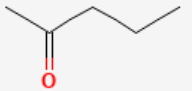
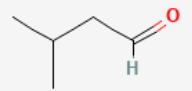
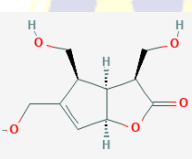
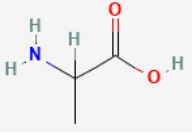
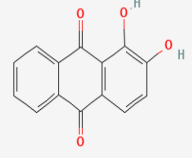
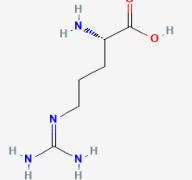


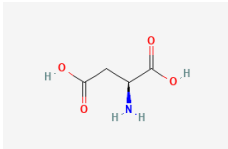
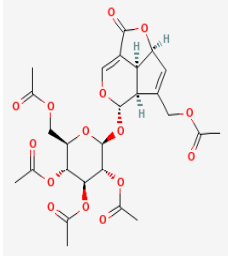
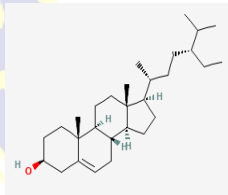
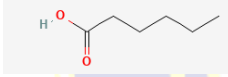
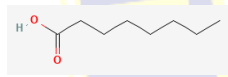
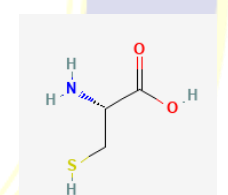
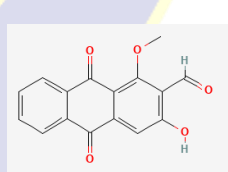
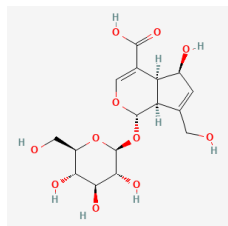
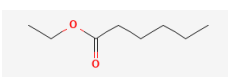
**Gambar 4** Residu Asam amino 7BUY

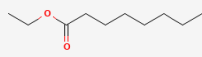
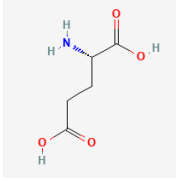
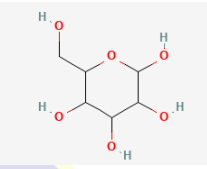
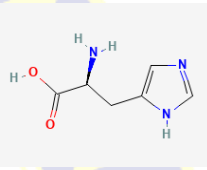
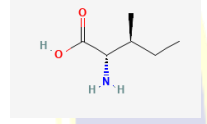
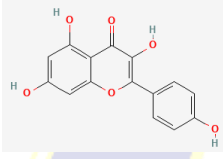
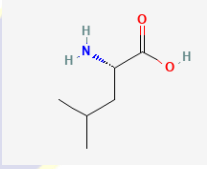
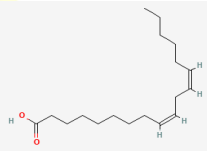
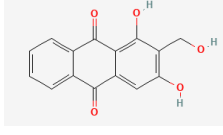
**Gambar 4.1** Visualisasi tumpang tindih ligan alami 7BUY (merah-abu-biru) dengan ligan hasil redocking (hijau)

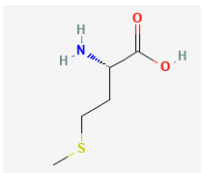
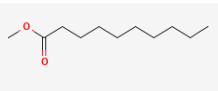
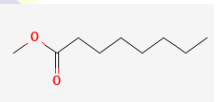
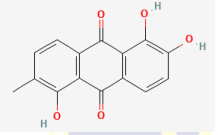
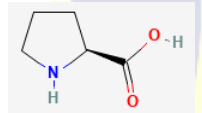
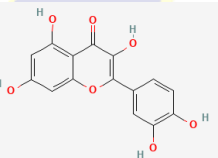
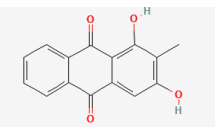
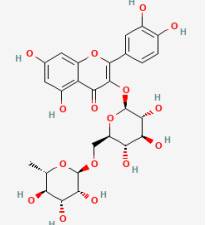
Setelah dilakukan tahap *molecular docking* pada 40 senyawa ligan uji hasilnya dapat dikatakan semua memiliki afinitas baik karena nilai  $\Delta G$  ligan uji lebih rendah dibandingkan dengan nilai  $\Delta G$  ligan alaminya. namun interaksi residu asam amino pada ligan uji ini tidak semua memiliki ikatan residu asam amino penting yang sama seperti pada ligan alami dan ligan pembanding, dari 40 senyawa mengkudu hanya 24 senyawa yang memiliki ikatan hidrogen penting glisin /GLY143A (warna hijau), diantaranya : (Tabel 4)

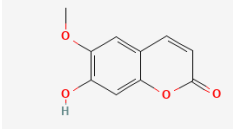
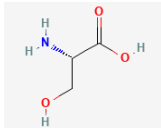
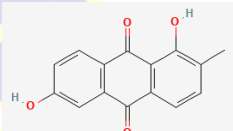
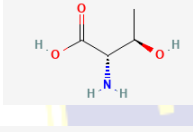
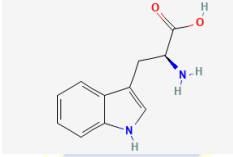
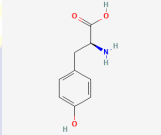
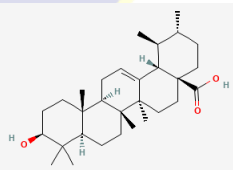
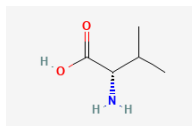
**Tabel 4.** Hasil *Molecular Docking* Senyawa Uji

No.	Senyawa	$\Delta G$ (kkal/mo l)	KI (nM)	Residu Asam Amino	Struktur 2D
	hexylcarbamic acid (ligan alami 7BUY)	-2,29	$20,85 \times 10^6$	GLY143A, MET165A, HIS41A	
	Ligan HIV type 1 protease	-6,48	$17,76 \times 10^3$	GLY143A,CY S44A, MET49A, MET165A,C YS145	
	Ligan ritonavir	-5,48	$95,89 \times 10^3$	GLY143A, MET165A, MET49A, MET49A,AS N142,HIS41 A,THR26A	
1.	2-Pentanone	-3,78	$1,69 \times 10^6$	GLN192A, THR190A	
2.	3-Methylebutanal	-3,65	$2,11 \times 10^6$	GLN192A,TH R190A, GLN189A, MET49A	
3.	4-Epi- borreriagenin	-5,84	$52,37 \times 10^3$	GLY143A,HI S164A, CYS145A,GL U166A, HIS172A, HIS163A	
4.	Alanine	-2,93	$7,15 \times 10^6$	CYS145A, GLY143A, SER144A, ASN142A	
5.	Alizarin	-6,65	$13,38 \times 10^3$	ARG188A, GLN192A, THR190A, GLU166A, GLN189A, MET165A, CYS145A	
6.	Arginine	-3,98	$1,21 \times 10^6$	PHE140A, GLY143A, CYS145A,SE R144A	

7.	Aspartic acid	-2,96	$6,76 \times 10^6$	GLU166A, CYS145A, LEU141A, SER144A	
8.	Asperuloside tetracetate	-7,85	$1,75 \times 10^3$	GLU166A, SER144A, GLY143A, CYS145A, SER46A, HIS41A, HIS172A, ASN142A, MET49A, MET165A	
9.	Beta-sitosterol	-9,01	249,79	THR190A, GLN192A, HIS41A, HIS163A, CYS145A, MET165A	
10.	Caproic acid	-3,66	$2,09 \times 10^6$	GLY143A, SER144A, CYS145A	
11.	Caprylic acid	-3,90	$1,38 \times 10^6$	CYS145A, SER144A, GLY143A	
12.	Cysteine	-3,36	$3,46 \times 10^6$	GLY143A, CYS145A, SER144A, HIS163A, PHE140A, ASN142A, HIS172A	
13.	Damnacanthal	-6,74	$11,51 \times 10^3$	GLU166A, GLY143A, CYS145A, HIS41A, HIS163A	
14.	Deacetylasperulosidic acid	-6,63	$13,70 \times 10^3$	GLN192A, ARG188A, GLN189A, GLU166A, HIS163A, ASN142A, GLY143A, MET165A, MET49A, HIS41A	
15.	Ethyl caproate	-4,13	$932,78 \times 10^3$	GLY143A, SER144A, CYS145A,	

				HIS172A, HIS163A	
16.	Ethyl caprylate	-4,34	$664,35 \times 10^3$	CYS145A, SER144A	
17.	Glutamic acid	-2,93	$7,14 \times 10^6$	CYS145A, SER144A, GLY143A, LEU141A ASN142A	
18.	Hexose	-4,96	$232,64 \times 10^3$	GLU166A, GLY143A, LEU141A, SER144A, HIS163A, ASN142A, HIS172A	
19.	Histidin	-4,45	$551 \times 10^3$	HIS163A, SER144A, CYS145A, GLY143A, ASN142A	
20.	Isoleucine	-4,05	$1,07 \times 10^6$	SER144A, CYS145A	
21.	Kaempferol	-7,51	$3,15 \times 10^3$	GLU166A, HIS163A, SER144A, GLY143A, THR26A, CYS145A	
22.	Leucine	-4,15	$913,56 \times 10^3$	CYS145A, GLY143A, SER144A, ASN142A, PHE140A, HIS163A, HIS172A	
23.	Linoleic acid	-4,78	$313,35 \times 10^3$	SER144A, GLY143A, CYS145A, HIS41A	
24.	Lucidin	-6,70	$12,32 \times 10^3$	GLY143A, SER144A, GLU166A, CYS145A, HIS41A, HIS163A	

25.	Methionine	-3,69	$1,97 \times 10^6$	CYS145A, GLY143A, SER144A, ASN142A, HIS163A, HIS172A	
26.	Methyl decanoate	-4,15	$902,33 \times 10^3$	SER144A, ASN142A, PHE140A, GLU166A, LEU141A, MET165A, MET49A	
27.	Methyl octanoate	-4,71	$353,67 \times 10^3$	THR190A, GLN189A, GLU166A, MET165A, HIS164A, HIS41A	
28.	Morindone	-7,01	$7,31 \times 10^3$	GLN192A, THR190A, ARG188A, GLU166A, GLN189A, MET165A, CYS145A	
29.	Proline	-4,04	$1,09 \times 10^6$	SER144A, CYS145A, ASN142A	
30.	Quercetin	-7,79	$1,94 \times 10^3$	GLN189A, GLU166A, SER144A, GLY143A, LEU141A, ASN142A, MET165A,C YS145A, HIS41A, MET49A	
31.	Rubiadin	-6,95	$7,98 \times 10^3$	GLU166A, SER144A, GLY143A, CYS145A, HIS163A	
32.	Rutin	-9,86	59,71	GLU166A, HIS163A, SER144A,PH E140A, CYS145A, GLY143A, HIS41A,	

				THR25A, CYS44A, MET165A,, LEU27A	
33.	Scopoetine	-5,80	55,72×10 <sup>3</sup>	GLN192A, THR190A, HIS41A, MET165A, MET49A	
34.	Serine	-3,27	3,98×10 <sup>6</sup>	HIS163A, CYS145A, GLY143A, SER144A, LEU141A, MET165A	
35.	Soranjidiol	-7,74	2,13×10 <sup>3</sup>	GLN192A, ARG188A, THR190A, GLU166A, MET165A, MET49A	
36.	Threonine	-3,64	2,14×10 <sup>6</sup>	HIS163A, CYS145A, SER144A, ASN142A	
37.	Tryptophan	-5,29	133,47×10 <sup>3</sup>	ASN142A, GLY143A, CYS145A, SER144A, LEU141A	
38.	Tyrosine	-4,55	460×10 <sup>3</sup>	HIS163A, CYS145A	
39.	Ursolic acid	-7,41	3,69×10 <sup>3</sup>	THR26A, LEU27A, CYS145A, HIS41A, MET165A, MET49A	
40.	valine	-3,73	1,83×10 <sup>6</sup>	GLY143A, CYS145A, SER144A, ASN142A	

### 3. Prediksi *drug likeness*

Tujuan dari prediksi *drug likeness* berdasarkan aturan lipinski's rule of five pada ligan uji senyawa yang terkandung dalam mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) untuk memprediksi kemiripan obat dari senyawa kimia dengan aktivitas biologis tertentu yang dirancang untuk rute pemberian oral.<sup>6</sup>

**Tabel 5**  
 Prediksi *Drug Likeness* Mengkudu (*Morinda citrifolia* L) Berdasarkan aturan *Lipinski's Rule of Five*

Nama Senyawa	Berat Molekul (gr/mol)	Akseptor ikatan hidrogen	Donor ikatan hydrogen	Log P	Ket.
2-Pentanone	86,13	1	0	0,9	
3-Methylebutanal	86,13	1	0	1	
4-Epi-borreriagenin	214,21	5	3	-1,5	
Alanine	89,09	3	2	-3	
Alizarine	240,21	4	3	3,2	
Arginine	174,2	4	4	-4,2	
Aspartic acid	133,1	5	3	-2,8	
Asperuloside tetracetate	582,5	15	0	-0,7	
Beta-sitosterol	414,7	1	1	9,3	
Caproic acid	116,16	2	1	1,9	
Caprylic acid	144,21	2	1	3	
Cysteine	121,16	4	3	-2,5	
Damnacanthal	282,25	5	1	2,5	
Deacetylasperulosidic acid	390,34	11	7	-3,8	
Ethyl caproate	144,21	2	0	2,4	
Ethyl caprylate	172,26	2	0	3,5	
Glutamic acid	147,13	5	3	-3,7	
Hexose	180,16	6	5	-2,6	
Histidin	155,15	4	3	-3,2	
Isoleucine	131,17	3	2	-1,5	
Kaempferol	286,24	6	4	1,9	
Leucine	131,17	3	2	-1,5	
Linoleic acid	280,4	2	1	6,8	
Lucidin	270,24	5	3	2,4	
Methionine	149,21	4	2	-1,9	
Methyl decanoate	186,29	9	2	4,7	
Methyl octanoate	158,24	2	0	3,6	
Morindone	270,24	5	3	3,3	
Proline	112,13	3	2	-2,5	
Quercetin	302,23	7	5	1,5	
Rubiadin	254,24	4	2	3,1	
Rutin	610,5	16	10	-1,3	
Scopoetine	192,17	4	1	1,5	
Serine	105,09	4	3	-3,1	
Soranjidiol	254,24	4	2	3,1	
Threonine	119,12	4	3	-2,9	
Tryptophan	204,22	3	3	-1,1	
Tyrosine	181,19	4	3	-2,3	
Ursolic acid	456,7	3	2	7,3	
valine	117,15	3	2	-2,3	

Keterangan :

BM (Berat Molekul)	= <500 Dalton
Akseptor ikatan hydrogen	= <10
Donor ikatan hidrogen	= <5
Log P	= <5
Keterangan warna hijau	= memenuhi syarat
Warna merah	= tidak memenuhi syarat

Hasil prediksi drug likeness berdasarkan aturan *Lipinski's Rule of Five*. dari keseluruhan dapat disimpulkan bahwa hanya 12 senyawa uji yang memenuhi persyaratan dan dapat dijadikan sediaan oral yaitu senyawa uji: alizarin, caproic acid, caprylic acid, damnacanthal, kaempferol, lucidin, methyl decanoate, morindone, quercetin, rubiadin, scopoletin, dan soranjidiol. (Tabel 5)

#### 4. Prediksi Farmakokinetik

Prediksi profil farmakokinetik meliputi absorpsi dan distribusi senyawa yang terkandung dalam mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) menggunakan situs online *Pre-ADMET* dengan parameter HIA, CaCo-2, dan *Protein Plasma Binding*.

**Tabel 6**  
Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik Senyawa Yang Terkandung Dalam Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)

No.	Senyawa	Absorpsi		Distribusi
		HIA (%)	CaCo2 (nm. Sec <sup>-1</sup> )	Plasma Protein Binding (%)
1.	2-Pentanone	100 <sup>a</sup>	42,48 <sup>b</sup>	81,08 <sup>b</sup>
2.	3-Methylebutanal	100 <sup>a</sup>	24,73 <sup>b</sup>	81,71 <sup>b</sup>
3.	4-Epi-borreriagenin	68,08 <sup>b</sup>	20,30 <sup>b</sup>	2,47 <sup>b</sup>
4.	Alanine	71,40 <sup>a</sup>	15,34 <sup>b</sup>	86,94 <sup>b</sup>
5.	Alizarin	92,34 <sup>a</sup>	0,36 <sup>c</sup>	98,05 <sup>a</sup>
6.	Arginine	27,90 <sup>b</sup>	20,96 <sup>b</sup>	15,35 <sup>b</sup>
7.	Aspartic acid	35,26 <sup>b</sup>	8,82 <sup>b</sup>	56,14 <sup>b</sup>
8.	Asperuloside tetracetate	51,92 <sup>b</sup>	15,25 <sup>b</sup>	37,49 <sup>b</sup>
9.	Beta-sitosterol	100 <sup>a</sup>	52,37 <sup>b</sup>	100 <sup>a</sup>
10.	Caproic acid	90,93 <sup>a</sup>	20,73 <sup>b</sup>	84,64 <sup>b</sup>
11.	Caprylic acid	93,72 <sup>a</sup>	1,22 <sup>c</sup>	100 <sup>a</sup>
12.	Cysteine	56,88 <sup>a</sup>	19,71 <sup>b</sup>	32,86 <sup>b</sup>
13.	Damnacanthal	96,02 <sup>a</sup>	14,25 <sup>b</sup>	88,94 <sup>b</sup>
14.	Deacetylasperulosidic acid	6,97 <sup>c</sup>	14,03 <sup>b</sup>	18,01 <sup>b</sup>
15.	Ethyl caproate	100 <sup>a</sup>	55,67 <sup>b</sup>	100 <sup>a</sup>
16.	Ethyl caprylate	100 <sup>a</sup>	43,82 <sup>b</sup>	100 <sup>a</sup>
17.	Glutamic acid	37,17 <sup>b</sup>	13,81 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
18.	Hexose	22,36 <sup>b</sup>	2,57 <sup>c</sup>	7,31 <sup>b</sup>
19.	Histidine	59,66 <sup>b</sup>	18,35 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
20.	Isoleucine	77,40 <sup>a</sup>	20,42 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
21.	Kaempferol	79,44 <sup>a</sup>	9,58 <sup>b</sup>	89,61 <sup>b</sup>
22.	Leucine	77,40 <sup>a</sup>	20,42 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
23.	Linoleic acid	98,37 <sup>a</sup>	28,08 <sup>b</sup>	100 <sup>a</sup>
24.	Lucidin	87,27 <sup>a</sup>	5,76 <sup>b</sup>	86,85 <sup>b</sup>

25.	Methionine	76,28 <sup>a</sup>	20,60 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>
26.	Methyl decanoate	100 <sup>a</sup>	38,23 <sup>b</sup>	100 <sup>a</sup>
27.	Methyl octanoate	100 <sup>a</sup>	29,64 <sup>b</sup>	100 <sup>a</sup>
28.	Morindone	90,42 <sup>a</sup>	20,89 <sup>b</sup>	99,58 <sup>a</sup>
29.	Proline	78,32 <sup>a</sup>	20,39 <sup>b</sup>	83,38 <sup>b</sup>
30.	Quercetin	63,49 <sup>b</sup>	3,41 <sup>c</sup>	93,24 <sup>a</sup>
31.	Rubiadin	92,59 <sup>a</sup>	16,33 <sup>b</sup>	96,48 <sup>a</sup>
32.	Rutin	2,86 <sup>c</sup>	28,89 <sup>b</sup>	43,89 <sup>b</sup>
33.	Scopoletine	93,92 <sup>a</sup>	0,28 <sup>c</sup>	29,42 <sup>b</sup>
34.	Serine	50,63 <sup>b</sup>	6,97 <sup>b</sup>	78,05 <sup>b</sup>
35.	Soranjidiol	93,74 <sup>a</sup>	21,11 <sup>b</sup>	100 <sup>a</sup>
36.	Threonine	52,07 <sup>b</sup>	9,94 <sup>b</sup>	80,95 <sup>b</sup>
37.	Tryptophan	85,32 <sup>a</sup>	0,25 <sup>c</sup>	29,78 <sup>b</sup>
38.	Tyrosine	79,68 <sup>a</sup>	21,11 <sup>b</sup>	1,58 <sup>b</sup>
39.	Ursolic acid	95,99 <sup>a</sup>	21,87 <sup>b</sup>	100 <sup>a</sup>
40.	valine	75,26 <sup>a</sup>	20,05 <sup>b</sup>	88,62 <sup>b</sup>

Keterangan :

- % Human Intestinal Absorpsi (% HIA)* = (a) 70-100% *well absorbed*  
 (b) 20-70% *moderately absorbed*  
 (c) 0-20% *poorly absorbed*
- In Vitro Caco-2 cell permeability (nm sec<sup>-1</sup>)* = (a) >70 *higher permeability*  
 (b) 4-70 *medium permeability*  
 (c) <4 *low permeability*
- Plasma protein binding (%)* = (a) >90 *strongly bound*  
 (b) < 90 *weakly bound*

Hasil dari pre-ADMET senyawa yang terkandung dalam mengkudu menunjukkan bahwa dari 40 senyawa uji berdasarkan keseluruhan parameter Pre-ADMET terdapat 9 senyawa yang dapat di absorpsi dan didistribusi dengan baik, diantaranya 2-pentanone, 3-methylebutanal, alanine, caproic acid, damnacanthal, kaempferol, lucidin, proline, dan valine. (Tabel 6)

## 5. Prediksi Toksisitas

Prediksi sifat toksisitas senyawa yang terkandung dalam mengkudu menggunakan program aplikasi *Toxtree*® dengan parameter *Cramer Rules*, *Benigni/Bossa rulebase*, dan *Kroes TTC decision tree*. Cramer rules ini digunakan untuk mengklasifikasikan senyawa berdasarkan tingkat toksisitas untuk dapat dijadikan obat oral yang diharapkan.<sup>7,8</sup> Benigni/Bossa rulebase tujuannya untuk memprediksi karsinogenisitas dan mutagenisitas senyawa yang dilihat dari strukturnya.<sup>9</sup> Sedangkan parameter kroes TCC bertujuan untuk menurunkan tingkat toksisitas berdasarkan ambang batas paparan senyawa pada manusia yang nilainya diklasifikasikan ke dalam tiga kelompok, yaitu kelompok pertama 1800 µg/orang/hari menunjukkan bahwa zat tidak memiliki masalah keamanan, kelompok ke dua 540 µg/orang/hari yang menunjukkan bahwa resiko dapat diabaikan karena memiliki toksisitas yang rendah, kelompok ke tiga dengan 90 µg/orang/hari membutuhkan data yang lebih spesifik untuk resiko toksisitas.<sup>7,8</sup>

**Tabel 7**  
 Hasil Prediksi Sifat Toksisitas Senyawa Yang Terkandung Dalam Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.)

No	Senyawa	Crammer Rules	Benigni/Bossa Rulebase	Kroes TTC Decision tree
1.	2-Pentanone	1	8,9	1
2.	3-Methylebutanal	1	1,9	2
3.	4-Epi-borreriagenin	3	8,9	1
4.	Alanine	1	8,9	1
5.	Alizarin	3	1,9	2
6.	Arginine	1	8,9	1
7.	Aspartic acid	1	8,9	1
8.	Asperuloside tetracetate	3	8,9	1
9.	Beta-sitosterol	3	8,9	1
10.	Caproic acid	1	8,9	1
11.	Caprylic acid	1	8,9	1
12.	Cysteine	1	8,9	1
13.	Damnacanthal	3	1,9	2
14.	Deacetylasperulosidic acid	3	8,9	1
15.	Ethyl caproate	1	8,9	1
16.	Ethyl caprylate	1	8,9	1
17.	Glutamic acid	1	8,9	1
18.	Hexose	1	8,9	1
19.	Histidine	1	2,8	1
20.	Isoleucine	1	8,9	1
21.	Kaempferol	3	8,9	1
22.	Leucine	1	8,9	1
23.	Linoleic acid	1	8,9	1
24.	Lucidin	3	1,9	2
25.	Methionine	1	8,9	1
26.	Methyl decanoate	1	8,9	1
27.	Methyl octanoate	1	8,9	1
28.	Morindone	3	1,9	2
29.	Proline	1	8,9	1
30.	Quercetin	3	2,9	1
31.	Rubiadin	3	1,9	2
32.	Rutin	3	2,8	1
33.	Scopoletine	3	8,9	2
34.	Serine	1	8,9	1
35.	Soranjidiol	3	2,9	2
36.	Threonine	1	8,9	1
37.	Tryptophan	1	8,9	1
38.	Tyrosine	1	2,8	1
39.	Ursolic acid	1	8,9	1
40.	valine	1	8,9	1

### Keterangan Tabel 7

*Cramer rules* = (1) *Substances with simple chemical structures and fix which efficient modes of metabolism exist, suggesting a low order of oral toxicity*  
(2) *Substances which possess structures that are less innocuous than class I substances, but do not contain structural features suggestive of toxicity like those substances in class III*  
(3) *Substances with chemical structures that permit no strong initial presumption of safety or may even suggest significant toxicity if have reactive functional groups.*

*Benigni/Bossa Rulebase* = (1) *Structural Alert for genotoxic carcinogenicity*  
(2) *Structural Alert for nongenotoxic carcinogenicity*  
(8) *Negative for genotoxic carcinogenicity*  
(9) *Negative for nongenotoxic carcinogenicity*

*Kroes TTC* = (1) *Substances would not be expected to be a safety concern*  
(2) *Negligible risk (low probability of life-time cancer risk greater than 1 in 10<sup>6</sup>).*

Hasil prediksi toksisitas pada 40 senyawa yang terkandung dalam mengkudu berdasarkan keseluruhan parameter toksisitas dapat disimpulkan bahwa terdapat 23 senyawa yang aman bagi tubuh manusia, diantaranya 2-pentanone, alanine, arginine, aspartic acid, caprioc acid, caprylic acid, cysteine, ethyl caproate, ethyl caprylate, glutamic acid, hexose, isoleucine, leucine, linoleic acid, methionine, methyl decanoate, methyl octanoate, proline, serine, threonine, tryptophan, ursolic acid, dan valine (Tabel 7)

### Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian berbasis komputasi untuk memprediksi 40 senyawa yang terkandung dalam mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) telah dianalisa bahwa senyawa uji kaempferol dapat dijadikan sebagai pemandu obat anti SARS-CoV-2, karena hasil dari skrining farmakofor memiliki nilai farmakofor *fit score* 40,80%; hasil *molecular docking*  $\Delta G$  -7,51 kkal/mol, nilai Konstanta Inhibisinya  $3,15 \times 10^3$  nM, dan memiliki residu asam amino penting GLY143A sedangkan ligan alami hexylcarbamic acid yang tertambat pada reseptor 7BUY memiliki nilai  $G$  -2,29 kkal/mol, Konstanta Inhibisi  $20,85 \times 10^6$  nM dan ligan pembanding yang tertambat pada reseptor HIV *type 1 protease* memiliki nilai  $\Delta G$  -6,48 kkal/mol, Konstanta Inhibisi  $17,76 \times 10^3$  nM, serta sama-sama memiliki residu asam amino penting GLY143A. Berdasarkan prediksi drug likeness menurut aturan Lipinski's rule of five dapat dijadikan sediaan oral, absorpsi dan distribusinya baik, namun untuk toksisitasnya tinggi sehingga dapat dilakukan penyesuaian dosis. Berdasarkan hal tersebut maka senyawa kaempferol dapat dikembangkan sebagai anti SARS-Cov-2.

### Daftar pustaka

1. Kang S, Peng W, Zhu Y, et al. Recent progress in understanding 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated with human respiratory disease: detection, mechanisms and treatment. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105950. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105950
2. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones*. 2020;7(1):45.

- doi:10.7454/jpdi.v7i1.415
3. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
  4. Linlin Zhang<sup>1, 2</sup>, Daizong Lin<sup>1, 3</sup>, Xinyuanyuan Sun<sup>1, 2</sup>, Ute Curth<sup>4</sup>, Christian Drosten<sup>5</sup>, Lucie Sauerhering<sup>6, 7</sup>, Stephan Becker<sup>6, 7</sup>, Katharina Rox<sup>8, 9</sup>, Rolf Hilgenfeld<sup>1, 2\*</sup>. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. 2020;3405(March):1-9. doi:10.1126/science.abb3405
  5. Ali M, Kenganora M, Manjula SN. Health benefits of morinda citrifolia (Noni): A review. *Pharmacogn J*. 2016;8(4):321-334. doi:10.5530/pj.2016.4.4
  6. Chen X, Li H, Tian L, Li Q, Luo J, Zhang Y. Analysis of the Physicochemical Properties of Acaricides Based on Lipinski's Rule of Five. *J Comput Biol*. 2020;27(9):1397-1406. doi:10.1089/cmb.2019.0323
  7. Patlewicz G, Jeliaskova N, Safford RJ, Worth AP, Aleksiev B. An evaluation of the implementation of the Cramer classification scheme in the Toxtree software. *SAR QSAR Environ Res*. 2008;19(5-6):495-524. doi:10.1080/10629360802083871
  8. Lapenna S, Worth A. *Analysis of the Cramer Classification Scheme for Oral Systemic Toxicity - Implications for Its Implementation in Toxtree*. Publications Office of the European Union; 2011. doi:10.2788/39716
  9. Benigni R, Bossa C, Jeliaskova N, Netzeva T, Worth A. The Benigni / Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity – a module of Toxtree. *Heal San Fr*. 2008;(January).  
[http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our\\_labs/computational\\_toxicology/doc/EUR\\_23241\\_EN.pdf](http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/our_labs/computational_toxicology/doc/EUR_23241_EN.pdf)