



ANALISIS IN SILICO SENYAWA BIOAKTIF JAHE (*ZINGIBER OFFICINAL*) SEBAGAI INHIBITOR MPRO SARS-COV-2 MELALUI PENDEKATAN MOLECULER DOCKING

In-Silico Analysis of Bioactive Compounds from Ginger (Zingiber Officinal) as SARS-CoV-2 MPRO Inhibitors Through a Molecular Docking Approach

Windi Eka Saputri¹, Miftahul Jannah¹, Jantje W. Souhaly²

¹Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam As-Syafi'iyah, Bekasi, Indonesia

²Indonesia Genetic and Biodiversity Community, Malang, 67118

* Corresponding author: windieka422@gmail.com

Abstrak

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Salah satu target terapi yang berperan penting dalam replikasi virus adalah Main Protease (Mpro). Penelitian ini bertujuan menganalisis potensi senyawa bioaktif jahe (*Zingiber officinale*) sebagai kandidat pengikat protein Mpro SARS-CoV-2 menggunakan pendekatan *in silico*. Identifikasi senyawa dilakukan melalui database KnapSack, kemudian dilanjutkan dengan skrining drug-likeness menggunakan SwissADME, prediksi toksisitas menggunakan ProTox-II, dan molecular docking menggunakan PyRx terhadap protein Mpro (PDB ID: 6Y2F). Hasil penelitian menunjukkan enam senyawa bioaktif, yaitu eugenol, geraniol, citronellol, cineol, isoeugenol, dan β -pinene, umumnya memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five* serta memiliki profil toksisitas yang masih dapat diterima. Analisis *Molecular Docking* menunjukkan bahwa seluruh senyawa mampu berinteraksi dengan protein target, dengan isoeugenol menghasilkan nilai *Binding Affinity* terbaik sebesar $-5,5$ kcal/mol. Visualisasi interaksi molekuler menunjukkan bahwa isoeugenol berikatan dengan residu GLN A:103, THR A:104, dan PHE A:279. Meskipun demikian, kemampuan pengikatannya masih berada di bawah Nirmatrelvir sebagai obat kontrol. Dengan demikian, isoeugenol merupakan senyawa bioaktif jahe yang paling prospektif untuk dikembangkan sebagai kandidat pengikat protein Mpro SARS-CoV-2 melalui penelitian lanjutan.

Kata kunci : *Zingiber officinale*, Main Protease (Mpro), molecular docking, isoeugenol, SARS-CoV-2.

Abstract

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by SARS-CoV-2. One of the major therapeutic targets involved in viral replication is the Main Protease (Mpro). This study aimed to evaluate the potential of bioactive compounds from *Zingiber officinale* as candidates for binding to the SARS-CoV-2 Mpro protein using an *in silico* approach. Bioactive compounds were identified through the KnapSack database, followed by drug-likeness screening using SwissADME, toxicity prediction using ProTox-II, and *Molecular Docking* using PyRx against the Mpro protein (PDB ID: 6Y2F). The results identified six bioactive compounds, namely eugenol, geraniol, citronellol, 1,8-cineole, isoeugenol, and β -pinene, which generally fulfilled the Lipinski's Rule of Five criteria and exhibited acceptable predicted toxicity profiles. *Molecular Docking* analysis showed that all compounds interacted with the target protein,

Article History

Received: Juli 2026

Reviewed: Juli 2026

Published: Juli 2026

Plagiarism Checker

No 237.u873247.fh8374

Copyright : Author

Publish by : Kohesi



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)



with isoeugenol exhibiting the best *Binding Affinity* (-5.5 kcal/mol). Molecular interaction analysis demonstrated that isoeugenol interacted with GLN A:103, THR A:104, and PHE A:279 residues. However, its *Binding Affinity* remained lower than that of the control drug, Nirmatrelvir. Therefore, isoeugenol is considered the most promising bioactive compound from *Zingiber officinale* for further investigation as a potential SARS-CoV-2 Mpro-binding candidate.

Keywords : *Zingiber officinale*, Main Protease (Mpro), molecular docking, isoeugenol, SARS-CoV-2.

PENDAHULUAN

Penyakit covid-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang telah menjadi pandemi global pada tahun 2019 dan memberikan dampak yang cukup besar terhadap kesehatan masyarakat (Hidayat et al., 2021). Penyakit tersebut memiliki tingkat penularan yang tinggi dan dapat menyebabkan gangguan sistem pernapasan sampai menyebabkan kematian, sehingga diperlukan pengembangan terapi yang efektif (Ariani et al., 2023). Salah satu pendekatan yang banyak digunakan dalam penemuan obat yaitu dengan metode berbasis *in silico*, karena lebih efisien dari segi waktu dan biaya dibandingkan dengan menggunakan metode konvensional (Bare et al., 2022). Salah satu protein target utama dalam pengembangan obat COVID-19 adalah enzim 3C-like protease (3CLpro) atau main protease (Mpro) yang berperan penting dalam proses replikasi virus (Aryanti & Susilo, 2022). Enzim tersebut berfungsi sebagai pemotong poliprotein virus menjadi protein fungsional yang dibutuhkan dalam siklus hidup SARS-CoV-2 sehingga penghambatannya dapat menghentikan replikasi virus (Hidayat et al., 2021).

Pemanfaatan bahan alam sebagai sumber kandidat obat terus berkembang karena memiliki beberapa keunggulan, seperti biaya yang relatif rendah, ketersediaan yang melimpah, serta potensi efek samping yang lebih minimal dibandingkan senyawa sintesis (Bare et al., 2022). Salah satu tanaman yang banyak dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional adalah jahe (*Zingiber officinale*), yang diketahui mengandung berbagai senyawa bioaktif dari golongan fenolik dan terpenoid. Senyawa utama yang telah banyak dilaporkan antara lain 6-gingerol, 6-shogaol, zingerone, eugenol, α -pinene, geraniol, 1,8-cineol, dan isoeugenol (Aryanti & Susilo, 2022). Berdasarkan hasil penelusuran menggunakan database KNApSACK, pada penelitian ini diperoleh senyawa eugenol, geraniol, cineol, citronellol, isoeugenol, dan β -pinene sebagai kandidat yang akan dianalisis lebih lanjut. Senyawa-senyawa tersebut dilaporkan memiliki berbagai aktivitas biologis, seperti antioksidan, antimikroba, antiinflamasi, dan antivirus. Karakteristik struktur kimia yang dimiliki, seperti keberadaan gugus hidroksil, eter, serta rantai karbon hidrofobik, memungkinkan terbentuknya interaksi dengan residu asam amino pada sisi aktif protein target melalui ikatan hidrogen maupun interaksi hidrofobik, sehingga berpotensi menghambat aktivitas enzim yang berperan dalam proses infeksi virus (Syahputra et al., 2021).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi senyawa bioaktif dari jahe (*Zingiber officinale*) sebagai inhibitor *main protease* (Mpro) SARS-CoV-2 melalui pendekatan *in silico*. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dalam pengembangan kandidat obat antivirus berbasis bahan alam.

METODOLOGI

Penelitian ini menggunakan pendekatan *in silico* untuk menganalisis potensi senyawa bioaktif dari jahe (*Zingiber officinale*) sebagai inhibitor protein 3CLpro SARS-CoV-2. Struktur protein target diperoleh dari Protein Data Bank dengan kode PDB 6Y2F, sedangkan struktur senyawa uji diambil dari PubChem. Skrining awal dilakukan menggunakan SwissADME untuk



mengevaluasi sifat drug-likeness berdasarkan aturan Lipinski. Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif untuk menentukan potensi senyawa sebagai kandidat obat.

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini mencakup perangkat keras dan perangkat lunak. Perangkat keras berupa laptop Asus Vivobook dengan spesifikasi processor Intel(R) Celeron(R), RAM 8GB, dengan penyimpanan internal SSD 512 GB. Sementara itu, perangkat lunak yang dimanfaatkan meliputi PubChem, RCSB Protein Data Bank, SwissADME, ProTox-II, dan KNApSAcK. Proses molecular docking dilakukan menggunakan PyRx, sedangkan visualisasi struktur tiga dimensi serta analisis interaksi molekuler dilakukan dengan bantuan PyMOL dan Biovia Discovery Studio. Adapun bahan yang dianalisis berupa data senyawa flavonoid dari jahe (*Zingiber officinale*) yang diperoleh melalui studi literatur dan basis data ilmiah.

Prosedur Penelitian

Identifikasi Senyawa Jahe

Identifikasi senyawa bioaktif dari tanaman jahe (*Zingiber officinale*) dilakukan melalui penelusuran literatur ilmiah. Senyawa yang dipilih merupakan metabolit sekunder utama yang dilaporkan memiliki aktivitas biologis yang berpotensi sebagai antivirus.

Pengambilan Struktur Senyawa

Struktur kimia senyawa yang telah diidentifikasi diperoleh melalui database PubChem. Data yang diambil meliputi nomor CID yang tersedia, data yang diunduh meliputi struktur 2D, struktur 3D, serta representasi struktur dalam format SMILES dan SDF yang selanjutnya digunakan untuk proses preparasi ligan dan analisis *molecular docking*.

Skrining Drug-Likeness

Analisis drug-likeness yang telah dilakukan menggunakan platform SwissADME berdasarkan aturan lipinski (*Lipinski's Rule of Five*). Parameter yang diamati meliputi berat molekul (*molecular weight*), nilai logP, jumlah donor hidrogen (*hydrogen bond donor*) dan jumlah akseptor ikatan hidrogen (*hydrogen bond acceptor*). Senyawa yang dapat memenuhi kriteria lipinski dianggap memiliki potensi yang baik untuk dikembangkan sebagai kandidat obat oral.

Prediksi Toksisitas

Analisis toksisitas senyawa dilakukan menggunakan ProTox-II untuk memprediksi tingkat keamanan senyawa secara *in silico*. Parameter yang diamati meliputi nilai LD₅₀, kelas toksisitas, serta potensi efek toksik terhadap organisme. Hasil analisis yang didapat digunakan sebagai dasar untuk menilai keamanan awal senyawa bioaktif jahe sebagai kandidat obat.

Penentuan Protein Target

Protein target yang digunakan dalam penelitian ini adalah Main Protease (Mpro) SARS-CoV-2, dengan kode PDB 6Y2F yang diperoleh dari database RCSB Protein Data Bank. Protein tersebut dipilih karena berperan penting dalam proses pemotongan poliprotein virus yang diperlukan selama replikasi SARS-CoV-2 sehingga dapat menjadi salah satu target utama dalam pengembangan obat.

Preparasi Protein dan Ligan

Struktur protein yang telah diunduh dipersiapkan dengan menghilangkan molekul air serta ligan bawaan. Selanjutnya dilakukan penambahan atom hidrogen untuk menstabilkan struktur protein. Ligan juga dipersiapkan dalam bentuk struktur tiga dimensi. Tahap ini dilakukan menggunakan perangkat lunak PyMOL dan Discovery Studio.

Molecular Docking

Simulasi molecular docking dilakukan menggunakan perangkat lunak PyRx untuk mengetahui interaksi antara senyawa bioaktif jahe dengan protein target Mpro SARS-CoV-2. Parameter yang diamati meliputi nilai binding affinity sebagai indikator kekuatan ikatan antara ligan dan protein.

Visualisasi Interaksi Molekuler

Kompleks protein ligan yang dihasilkan dari proses docking selanjutnya divisualisasikan menggunakan PyMOL dan Biovia Discovery Studio. Analisis dilakukan untuk mengidentifikasi jenis interaksi π -alkil, serta interaksi van der Waals yang berperan dalam kestabilan kompleks protein ligan.

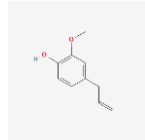
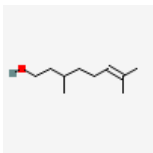
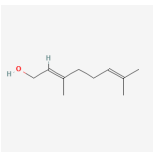
Analisis dan Interpretasi Data

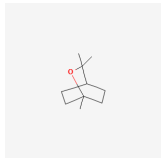
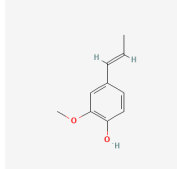
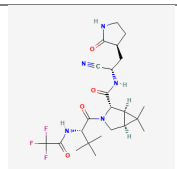
Seluruh data yang diperoleh dari analisis *drug-likeness*, prediksi toksisitas, dan molecular docking kemudian dibandingkan dan diinterpretasikan secara deskriptif. Senyawa dengan nilai *binding affinity* terbaik serta memenuhi parameter kelayakan obat dan keamanan dipertimbangkan sebagai kandidat inhibitor potensial terhadap Main Protease (Mpro) SARS-CoV-2.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelusuran data pada KnapSack diperoleh beberapa senyawa bioaktif dari jahe (*Zingiber officinale*), yaitu eugenol, citronellol, geraniol, cineol, isoeugenol, dan β -pinene. Struktur kimia masing-masing senyawa tersebut kemudian diambil melalui database PubChem sehingga diperoleh informasi berupa nomor CID serta representasi struktur dalam format SMILES yang digunakan untuk analisis lebih lanjut (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil penelusuran data KnapSack pada jahe (*Zingiber officinale*)

No	Nama Senyawa	Kode Cid	Smiles	Struktur 2D
1	Eugenol	3314	<chem>C=CCc1ccc(O)c(OC)c1</chem>	
2	Citronellol	8842	<chem>CC(C)=CCCC(C)CCO</chem>	
3	Geraniol	637566	<chem>CC(C)=CCC/C(C)=C/CO</chem>	

4	Cineol	2758	CC12CCC(CC1)C(C)(C)O2	
5	Isoeugenol	853433	C/C=C/c1ccc(O)c(OC)c1	
6	B-pinene	14896	CC1(C2CCC(=C)C1C2)C	
	Obat Kontrol:	155903259	CC1([C@@H]2[C@H]1[C@H](N(C2)C(=O)[C@H](C(C)(C)C)NC(=O)C(F)(F)F)C(=O)N[C@@H](C[C@@H]3CCNC3=O)C#N)C	

Berdasarkan hasil penelusuran data menggunakan database KnapSack, diperoleh beberapa senyawa bioaktif yang terkandung dalam jahe (*Zingiber officinale*), yaitu eugenol, geraniol, cineol, citronellol, isoeugenol dan B-pinene. Senyawa-senyawa tersebut termasuk ke dalam golongan fenolik dan monoterpenoid yang di ketahui memiliki berbagai aktivitas biologis, seperti antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, dan antivirus (Mao et al., 2019). Keberadaan metabolit sekunder tersebut menunjukkan bahwa jahe merupakan salah satu tanaman obat yang berpotensi dikembangkan sebagai sumber senyawa bioaktif dalam penelitian penemuan obat dari bahan alami (Fakih, 2021).

Hasil identifikasi menunjukkan bahwa masing-masing senyawa memiliki karakteristik struktur kimia yang berbeda, hal tersebut dapat memengaruhi kemampuan interaksinya dengan protein target. Senyawa yang termasuk golongan monoterpenoid yaitu citronellol, geraniol, B-pinene, dan cineol, senyawa tersebut memiliki ukuran molekul yang relatif kecil sehingga diperkirakan lebih mudah berinteraksi dengan sisi aktif protein. Sementara itu, eugenol dan isoeugenol yang termasuk golongan senyawa fenolik mempunyai gugus hidroksil yang berpotensi membentuk ikatan hidrogen dengan residu asam amino pada protein target. Perbedaan tersebut memiliki pengaruh stabilitas kompleks ligan protein yang terbentuk selama proses molecular docking (Manalu et al., 2021).

Keberadaan berbagai senyawa bioaktif dengan struktur kimia yang beragam menunjukkan bahwa jahe memiliki potensi sebagai sumber kandidat inhibitor terhadap main protease (Mpro) SARS-CoV-2. Hal ini sejalan dengan peneliti Syahputra et al., (2021) melaporkan bahwa metabolit sekunder dari tanaman Indonesia memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan protein-protein penting SARS-CoV-2 melalui pendekatan in silico.



Skrining *Drug-Likeness*

Analisis *drug-likeness* yang dilakukan pada seluruh senyawa bioaktif jahe (*Zingiber officinale*) dengan menggunakan parameter *lipinski* (*Rule Of Five*) sebagai tahap awal pada penilaian kelayakan kandidat obat oral. Hasil analisis dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Analisis Aturan Lipinski (*Rule Of Five*)

Nama Senyawa	Berat Molekul (<500)	Logp (<5)	H-Bond Donor (<5)	H-Bond Acceptor (<10)	Lipinski Violation
Eugenol	164,20 g/mol	2.22	1	2	0
Citronellol	156.27 g/mol	2.97	1	1	0
geraniol	154.25 g/mol	2.79	1	1	0
Cineol	154.25 g/mol	2.70	0	1	0
Isoeugenol	164.20 g/mol	2.42	1	2	0
β-pinene	136.23 g/mol	3.63	0	0	1

Berdasarkan analisis *drug-likeness* dengan menggunakan aturan *lipinski* pada tabel 2, sebagian besar menunjukkan senyawa bioaktif dari jahe yang dapat memenuhi parameter pada persyaratan sebagai kandidat obat oral. Senyawa-senyawa tersebut yaitu eugenol, citronellol, geraniol, cineol, dan isoeugenol, senyawa tersebut memiliki berat molekul berkisar antara 154,25-164,20 g/mol, nilai LogP 2,22-2,97, jumlah hydrogen bond donor 0-1, serta hydrogen bond acceptor 1-2, sehingga hal tersebut tidak menunjukkan adanya pelanggaran terhadap aturan lipinski (*lipinski violation* = 0). Hasil tersebut dapat mengindikasikan bahwa kelima senyawa memiliki karakteristik fisikokimia yang mendukung proses absorpsi dan permeabilitas yang baik sehingga berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat oral.

Selain itu senyawa citronellol yang dianalisis memiliki nilai LogP tertinggi yaitu 2,97, sedangkan eugenol memiliki nilai LogP terendah yaitu 2,22. Meskipun demikian, seluruh nilai LogP masih berada di bawah batas maksimum (<5), sehingga menunjukkan keseimbangan antara sifat hidrofilik dan lipofilik. Hal tersebut sangat penting karena memengaruhi kemampuan senyawa untuk melewati membran biologis tanpa mengurangi kelarutan dalam cairan tubuh. Selain itu, berat molekul seluruh senyawa yang relatif rendah (<500 g/mol) dapat diperkirakan mendukung proses difusi pasif melalui membran sel, sehingga dapat meningkatkan peluang senyawa untuk mencapai target biologis secara efektif (Daina et al., 2017).

Berbeda dengan senyawa lainnya, β-pinene yang menunjukkan satu pelanggaran terhadap aturan lipinski (*lipinski violation* = 1), meskipun memiliki berat molekul paling kecil yaitu 136,23 g/mol dan memiliki nilai LogP 3,63 yang masih tergolong dalam rentang yang diperbolehkan, namun pelanggaran tersebut menunjukkan bahwa β-pinene memiliki karakteristik fisikokimia yang lebih sedikit berbeda dibandingkan senyawa lainnya, sehingga perlu dipertimbangkan lagi pada tahap evaluasi berikutnya (Karim et al., 2023). Namun demikian, satu pelanggaran terhadap aturan lipinski tidak serta-merta menghilangkan potensi suatu senyawa sebagai kandidat obat.

Prediksi Toksisitas

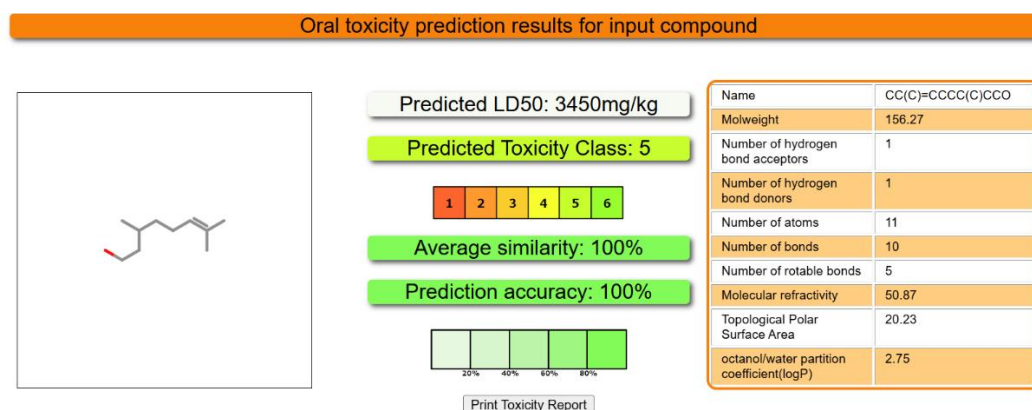
Setelah memenuhi parameter *drug-likeness*, suatu senyawa perlu memiliki tingkat keamanan yang baik sehingga dapat berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat. Oleh karena itu, dilakukan prediksi toksisitas dengan menggunakan ProTox-II untuk mengetahui tingkat toksisitas pada masing-masing senyawa bioaktif jahe. Hasil analisis dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Hasil prediksi toksisitas senyawa aktif jahe (*Zingiber officinale*) menggunakan ProTox-II

Nama senyawa	Predicted LD ₅₀ (mg/kg)	Kelas toksisitas (GHS)	Keterangan
Eugenol	1930	4	Toksik
Citronellol	3450	5	Toksistas rendah
Geraniol	2100	5	Toksistas rendah
Cineol	2480	5	Toksistas rendah
Isoeugenol	1560	4	Toksik
β-pinene	4700	5	Toksistas rendah

Pada tabel 3 didapatkan hasil prediksi toksisitas pada senyawa bioaktif jahe (*Zingiber officinale*) menunjukkan bahwa tingkat toksisitas yang berbeda-beda berdasarkan nilai LD₅₀ dan klasifikasi GHS. Pada senyawa β-pinene memiliki nilai LD₅₀ tertinggi yaitu sebesar 4900 mg/kg dilanjuti oleh citronellol sebesar 3450 mg/kg, cineol sebesar 2480 mg/kg, geraniol 2100 mg/kg. Keempat senyawa tersebut masuk ke dalam kelas toksisitas 5 yang menunjukkan bahwa tingkat toksisitas akut lebih rendah dibandingkan senyawa lainnya. Sementara itu, eugenol memiliki nilai LD₅₀ 1930mg/kg, dan isoeugenol 1560 mg/kg. Nilai yang diperoleh tersebut diklasifikasikan ke dalam kelas toksisitas 4. Meskipun memiliki tingkat toksisitas yang sedikit lebih tinggi, kedua senyawa tersebut masih berada pada rentang yang dapat diterima untuk tahap skrining awal.

Hasil tersebut juga menunjukkan bahwa β-pinene merupakan senyawa dengan profil keamanan yang terbaik di antara seluruh senyawa yang dianalisis karena memiliki nilai LD₅₀ yang paling tinggi. Menurut Salehi et al., (2019) yang melaporkan bahwa β-pinene merupakan senyawa monoterpena dengan aktivitas biologis yang beragam, seperti antioksidan, antimikroba, dan antiinflamasi, serta memiliki tingkat toksisitas yang relatif rendah. Namun disisi lain eugenol dan isoeugenol memiliki nilai LD₅₀ yang lebih rendah dibandingkan senyawa lainnya. Perbedaan nilai tersebut diduga dipengaruhi oleh struktur kimia dari kedua senyawa yang termasuk golongan fenolik, sehingga dapat memberikan aktivitas biologis yang tinggi sekaligus memengaruhi profil toksisitasnya (Marchese et al., 2017).

**Gambar 1.** Hasil prediksi toksisitas menggunakan ProTox-II pada senyawa aktif jahe. Senyawa lainnya terdapat pada tabel 4.

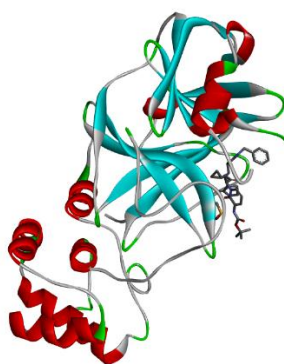
Tabel 4. Hail ProTox-3.0 - Prediction Of TOXicity of Chemicals pada senyawa jahe (*Zingiber officinale*)

Klasifikasi	Target	Shortand	Prediksi	Probabilitas
Organ toxicity	hepatotoxicity	Dili	Inactive	0.84
Organ toxicity	Neurotoxicity	Neuro	Inactive	0.78
Organ toxicity	Nephrotoxicity	Nephro	Inactive	0.73
Organ toxicity	Respiratory toxicity	Respi	Inactive	0.89
Toxicity end points	Carcinogenicity	Carcino	Inactive	0.65
Toxicity end points	Immunotoxicity	Immuno	Inactive	0.99
Toxicity end points	Mutagenecity	Mutagen	Inactive	0.96
Toxicity end points	Cytotoxicity	Cyto	Inactive	0.86
Toxicity end points	BBB-barrier	bbb	Active	0.90

Berdasarkan hasil prediksi toksisitas dengan menggunakan ProTox-II dapat dilihat pada tabel 4 menunjukan bahwa senyawa citronellol terdapat keamanan yang cukup baik karena sebagian besar parameter toksisitas senyawa tersebut berada pada kategori inactive, yaitu meliputi hepatotoksitas, neurotoksisitas, nefrotoksitas, toksisitas respirasi, karsinogenesisitas, imunotoksitas, mutagenesisitas, dan sitotoksitas. Hasil tersebut dapat mengindikasikan bahwa citronellol mempunyai resiko efek toksisitas yang relatif rendah sehingga dapat berpotensi memiliki tingkat keamanan yang baik. Meskipun citronellol diprediksi active pada parameter blood-brain barrier (BBB) dengan nilai probabilitas 0,90 hasil tersebut dapat mengindikasikan bahwa senyawa ini memiliki kemampuan untuk mencapai jaringan otak setelah masuk ke dalam sirkulasi tubuh.

Molekuler Docking

Analisis *Molecular Docking* dilakukan untuk mengevaluasi kemampuan senyawa bioaktif jahe dalam berinteraksi dengan Main Protease (Mpro) SARS-CoV-2 sebagai target terpilih pada terapi covid-19. Protein tersebut dipilih karena berperan penting dalam proses pemotongan poli protein virus menjadi protein fungsional yang diperlukan selama replikasi SARS-CoV-2. Evaluasi hasil *Molecular Docking* didasarkan pada nilai *Binding Affinity* yang diperoleh dari interaksi antara ligan dan protein target. Nilai *Binding Affinity* yang semakin negatif dapat menunjukkan bahwa kompleks ligan protein yang terbentuk akan semakin stabil, sehingga afinitas pengikatan senyawa terhadap protein target juga semakin baik. Selain itu, jenis interaksi yang terbentuk dengan residu asam amino pada sisi aktif protein, seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik, dapat memengaruhi kestabilan yang kompleks pada inhibitor Mpro SARS-CoV-2.

**Gambar 2.** Visualisasi Struktur Tiga Dimensi Protein (Mpro) SARS-Cov-2. Dengan Kode 6Y2F Sebagai Target Molecular Docking.



Hasil preparasi menunjukkan bahwa struktur protein 6Y2F memiliki resolusi sebesar 1,95 Å, yang mengindikasikan kualitas struktur kristal yang baik untuk dianalisis. Selain itu, struktur tersebut masih mengandung native ligand α -ketoamide 13b, sehingga posisi aktif protein dapat di indikasikan lebih tepat dan dapat digunakan sebagai acuan selama penambahan ligan. Pendekatan tersebut juga diterapkan oleh Khaerunnisa et al., (2020) yang menggunakan protein Mpro sebagai target utama dalam skrining senyawa bahan alam terhadap SARS-CoV-2.

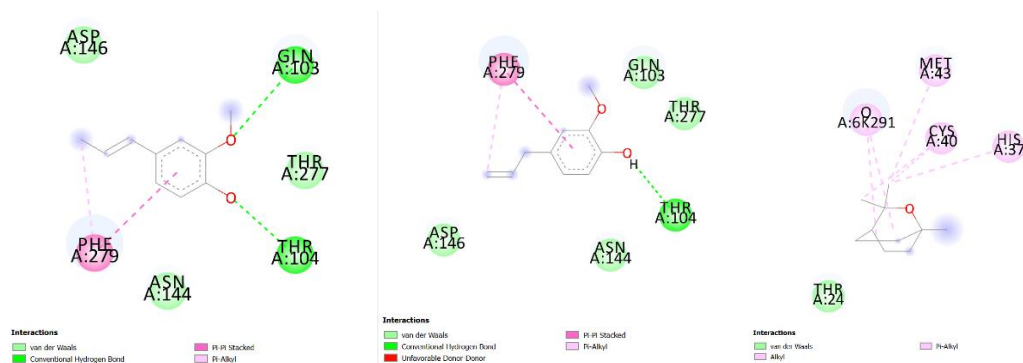
Tabel 5. Hasil Molecular Docking Senyawa Aktif Jahe Terhadap Main Protease (Mpro) SARS-Cov-2.

Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	Rmsd/ub	Rmsd/lb
Eugenol	-5,3	0	0
Citronellol	-4,5	0	0
Geraniol	-4,7	0	0
Cineol	-4,9	0	0
Isoeugenol	-5,5	0	0
β -pinene	-4,8	0	0
Nirmatrelvir	-6,5	0	0

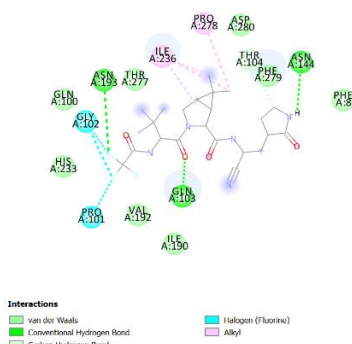
Berdasarkan hasil *Molecular Docking* pada tabel 5, seluruh senyawa bioaktif jahe menghasilkan nilai *Binding Affinity* negatif terhadap protein Main Protease (Mpro) SARS-CoV-2, menunjukkan bahwa seluruh ligan memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan protein target. Di antara senyawa yang di uji, isoeugenol mendapatkan nilai *Binding Affinity* paling rendah sebesar -5,5 kcal/mol, lalu di ikuti oleh eugenol -5,3 kcal/mol, cineol -4,5 kcal/mol. Jika nilai *Binding Affinity* yang semakin negatif dapat menunjukkan kecenderungan interaksi ligan dengan protein target semakin stabil.

Dibandingkan dengan Nirmatrelvir sebagai inhibitor kontrol, menghasilkan nilai *Binding Affinity* sebesar -6,5 kcal/mol. Sedangkan nilai terbaik dari senyawa jahe mencapai -5,5 kcal/mol pada senyawa isoeugenol. Selisih nilai energi tersebut menunjukkan bahwa afinitas isoeugenol maupun senyawa bioaktif jahe lainnya terhadap protein Mpro masih berada di bawah afinitas obat kontrol.

Namun senyawa citronellol menghasilkan nilai *Binding Affinity* paling tinggi yaitu -4,5 kcal/mol, sehingga menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih rendah dibandingkan senyawa lainnya. Meskipun demikian seluruh senyawa yang diuji tetap memiliki nilai *Binding Affinity* negatif, sehingga masih berpotensi membentuk kompleks dengan protein target. Perbedaan nilai ikatan tersebut menunjukkan bahwa variasi struktur kimia dan gugus fungsi pada masing-masing senyawa memengaruhi kekuatan interaksi yang terbentuk selama proses *Molecular Docking*. Namun senyawa isoeugenol tetap menjadi senyawa yang memiliki afinitas pengikatan terbaik di antara seluruh senyawa bioaktif jahe yang di analisis. Hasil tersebut menunjukkan bahwa isoeugenol memiliki peluang lebih besar untuk berinteraksi dengan protein Mpro dibandingkan senyawa jahe lainnya, namun belum dapat disimpulkan sebagai inhibitor yang lebih baik dari senyawa Nirmatrelvir yang hanya dilihat berdasarkan nilai *Binding Affinity*.



Gambar 3. Visualisasi interaksi dua dimensi antara senyawa (a) isoeugenol, (b) eugenol, (c) cineol dengan protein Main Protease (Mpro).



Gambar 4. Visualisasi Nirmatrelvir sebagai kontrol

Tabel 6. Residu Asam Amino Dan Jenis Interaksi Moecular Senyawa Isoeugenol, Geraniol, Citronellol Terhadap Protein Main Protease (Mpro).

Ligan	Ikatan Hidrogen (Residu)	Interaksi Hidrofobik	Interaksi Lainnya
Isoeugenol	GLN A:103; THR A:104	PHE A:279 = Pi-Pi Stacked; PHE A:279 = Pi-Alkyl	-
Eugenol	GLN A:103; THR A:104	PHE A:279 (Pi-Pi Stacked); VAL A:97 (Pi-Alkyl)	ASN A:144; ASP A:146; THR A:277 (van der Waals)
Cineol	-	MET A:43; CYS A:40; HIS A:37; GLN A:291 (Alkyl)	THR A:24 (van der Waals)
Nirmatrelvir	GLN A:103; ASN A:144; ASN A:193	ILE A:236; PRO A:278 (Alkyl)	PHE A:279 (Carbon Hydrogen Bond); GLY A:102 & PRO A:101 (Halogen); residu lain (van der Waals)

Visualisasi interaksi dua dimensi pada gambar 3. Serta hasil identifikasi residu asam amino pada tabel 6. Menunjukkan bahwa ketiga senyawa terpilih, yaitu isoeugenol, eugenol, dan cineol, memiliki pola interaksi yang berbeda terhadap protein Main Protease (Mpro) SARS-CoV-3. Perbedaan tersebut dapat dilihat dari jenis ikatan yang terbentuk maupun residu asam amino yang terlibat dalam proses pengikatan. Hasil tersebut menunjukkan bahwa setiap senyawa memiliki karakteristik interaksi yang berbeda sehingga berpengaruh terhadap kestabilan kompleks ligan protein yang terbentuk. Menurut Ferreira et al., (2015) selain nilai



Binding Affinity, jenis interaksi dan residu asam amino yang terlibat merupakan parameter penting dalam mengevaluasi potensi suatu ligan terhadap protein target.

Di antara ketiga senyawa yang dianalisis, isoeugenol menunjukkan pola interaksi yang paling mendedikasi inhibitor kontrol. Senyawa ini dapat membentuk dua ikatan hidrogen dengan residu GLN A:103 dan THR A:104, serta dua interaksi hidrofobik berupa Pi-Pi Stacked dan Pi-Alkyl pada residu PHE A:279. Keberadaan residu GLN A:103 dan PHE A:279 juga ditemukan pada interaksi Nirmatrelvir, sehingga menunjukkan adanya kesamaan lokasi pengikatan antara isoeugenol dan inhibitor kontrol. Meskipun demikian, Nirmatrelvir masih membentuk interaksi yang lebih beragam, yaitu ikatan hidrogen dengan GLN A:103, ASN A:144, dan ASN A:193, interaksi carbon hydrogen bond pada PHE A:279, interaksi halogen pada GLY A:102 dan PRO A:101, serta interaksi alkyl dengan ILE A:236 dan PRO A:278. Variasi interaksi tersebut menunjukkan bahwa kompleks Nirmatrelvir-Mpro memiliki kestabilan yang lebih baik dibandingkan kompleks yang dibentuk oleh isoeugenol.

Sementara itu, eugenol juga membentuk ikatan hidrogen pada GLN A:103 dan THR A:104, serta interaksi hidrofobik dengan PHE A:279 dan VAL A:97. Adanya kesamaan residu GLN A:103 dan PHE A:279 dengan inhibitor kontrol yang menunjukkan bahwa eugenol mampu berikatan pada sebagian daerah aktif protein Mpro. Namun, jumlah residu yang berinteraksi dan variasi jenis ikatan yang terbentuk masih lebih sedikit dibandingkan Nirmatrelvir maupun isoeugenol, sehingga afinitas pengikatannya juga lebih rendah. Berbeda dengan kedua senyawa tersebut, cineol tidak membentuk ikatan hidrogen, tetapi hanya berinteraksi melalui gaya van der Waals dengan THR A:24 serta interaksi alkyl dengan MET A:43, CYS A:40, HIS A:37, dan GLN A:291. Pola interaksi tersebut menunjukkan bahwa cineol berikatan pada residu yang berbeda dari inhibitor kontrol sehingga diperkirakan memberikan kontribusi yang lebih kecil terhadap kestabilan kompleks ligan protein.

Secara keseluruhan, hasil visualisasi interaksi molekuler menunjukkan bahwa isoeugenol memiliki pola pengikatan paling mendekati Nirmatrelvir, baik berdasarkan nilai *Binding Affinity* maupun kesamaan beberapa asam amino, terutama GLN A:103 dan PHE A:279. Akan tetapi, jumlah residu yang berinteraksi serta variasi jenis ikatan yang dibentuk oleh isoeugenol masih lebih sedikit dibandingkan inhibitor kontrol. Hasil tersebut sejalan dengan nilai *Binding Affinity* isoeugenol $-5,5$ kcal/mol yang masih lebih tinggi dibandingkan Nirmatrelvir $-6,5$ kcal/mol. Hal tersebut menunjukan bahwa kemampuan pengikatan isoeugenol terhadap protein Mpro masih berada di bawah obat kontrol, sehingga potensinya sebagai kandidat inhibitor belum dapat disamakan dengan Nirmatrelvir. Meskipun demikian, dibandingkan senyawa bioaktif jahe lainnya, isoeugenol tetap menunjukkan performa terbaik sehingga masih layak dipertimbangkan sebagai kandidat awal untuk penelitian lanjutan.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian secara *in silico*, diperoleh enam senyawa bioaktif jahe (*Zingiber officinale*), yaitu eugenol, geraniol, citronellol, 1,8-cineol, isoeugenol, dan β -pinene. Hasil skrining drug-likeness menunjukkan bahwa hampir seluruh senyawa memenuhi kriteria *Lipinski's Rule of Five*, sedangkan prediksi toksisitas menunjukkan seluruh senyawa memiliki tingkat toksisitas yang masih dapat diterima pada tahap awal pengembangan obat. Analisis *Molecular Docking* menunjukkan bahwa seluruh senyawa mampu berinteraksi dengan protein Main Protease (Mpro) SARS-CoV-2, dengan isoeugenol menghasilkan nilai *Binding Affinity* terbaik di antara senyawa uji, yaitu $-5,5$ kcal/mol, serta membentuk interaksi dengan residu GLN A:103, THR A:104, dan PHE A:279. Meskipun demikian, apabila dibandingkan dengan Nirmatrelvir sebagai obat kontrol yang memiliki nilai *Binding Affinity* $-6,5$ kcal/mol dan pola interaksi yang lebih kompleks, kemampuan pengikatan isoeugenol masih belum setara. Dengan demikian, isoeugenol dapat dipertimbangkan sebagai senyawa bioaktif jahe yang paling prospektif untuk penelitian lanjutan, namun potensinya sebagai inhibitor Mpro SARS-CoV-2 masih memerlukan pembuktian melalui pendekatan eksperimental.



SARAN

Penelitian selanjutnya disarankan untuk melakukan pengujian in vitro dan in vivo terhadap isoeugenol guna memverifikasi aktivitas biologisnya sebagai kandidat inhibitor Main Protease (Mpro) SARS-CoV-2. Selain itu, perlu dilakukan analisis lanjutan, seperti *Molecular Dynamics Simulation* (MDS) dan perhitungan energi bebas pengikatan (MM/PBSA atau MM/GBSA), untuk mengevaluasi kestabilan kompleks ligan-protein secara lebih komprehensif. Pengembangan penelitian juga dapat diarahkan pada optimasi struktur isoeugenol atau evaluasi senyawa bioaktif jahe lainnya yang memiliki karakteristik interaksi serupa, sehingga diperoleh kandidat senyawa alami dengan afinitas pengikatan yang lebih baik terhadap protein target.

DAFTAR PUSTAKA

- Ariani, Y., Muhiardi, I., & Shabihah, F. (2023). In Silico Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms Related to Susceptibility and Severity in COVID-19 Patients. *EJournal Kedokteran Indonesia*, 11(3), 271. <https://doi.org/10.23886/ejki.11.508.271>
- Aryanti, I. F. K., & Susilo, J. (2022). Aktivitas Quercetin sebagai Penghambat Sar-Cov2 Kajian Molekular Docking pada 3CLpro, PLpro, DAN NSP3. *Indonesian Journal of Pharmacy and Natural Product*, 5(2), 97-107. <https://doi.org/10.35473/ijpnp.v5i2.1789>
- Bare, Y., Timba, F. N. S., Sari, D. R. T., Mago, O. Y. T., & Nurak, M. M. D. (2022). Kajian in silico Penghambatan Spesifik 3C-like Protease SARS-CoV-2 Senyawa Quinic Acid, Gluconic Acid, dan Ferulic Acid pada Kulit Kopi. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 8(2), 93-98. <https://doi.org/10.36733/medicamento.v8i2.3971>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). Swissadme: A Free Web Tool To Evaluate Pharmacokinetics, Drug- Likeness And Medicinal Chemistry Friendliness Of Small Molecules. *Scientific Reports*, 7(October 2016), 1-13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Fakih, T. M. (2021). Natural Compounds Activities against SARS-CoV-2 Mpro through Bioinformatics Approaches for Development of Antivirus Candidates. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 24(5), 170-176. <https://doi.org/10.14710/jksa.24.5.170-176>
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular docking and structure-based drug design strategies. In *Molecules* (Vol. 20, Issue 7). <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>
- Hidayat, S., Cahyohartoto, A., Dewi, A. U., Mukminah, I. Al, & Sigalingging, O. S. (2021). Uji Aktivitas Senyawa Bahan Alam terhadap Enzim Mpro pada SARS-CoV-2 Secara In Silico. *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 8(3), 235. <https://doi.org/10.20473/jfiki.v8i32021.235-241>
- Karim, B. K., Tsamarah, D. F., Zahira, A., Rosandi, N. F., Swarga, K. F., Aulifa, D. L., Elaine, A. A., & Sitinjak, B. D. P. (2023). Indonesian Journal of Biological Pharmacy In-Silico Study of Active Compounds in Guava Leaves (*Psidium guajava* L.) as Candidates for Breast Anticancer Drugs. *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3(3), 194-209. <https://jurnal.unpad.ac.id/ijbp/article/view/52060>
- Khaerunnisa, S., Kurniawan, H., Awaluddin, R., & Suhartati, S. (2020). Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (M pro) from Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. *Preprints, March*, 1-14. <https://doi.org/10.20944/preprints202003.0226.v1>
- Manalu, R. T., Safitri, H., Sari, H. P., Devina, R., Irnawati, I., & Liliwana, E. A. (2021). Analisis In-Silico Penghambatan Main Protease (Mpro) Pada Sars-Cov-2 Oleh Senyawa Aktif Teh Hijau (*Camelia Sinensis*). *Jurnal Farmagazine*, 8(2), 1. <https://doi.org/10.47653/farm.v8i2.548>
- Mao, Q. Q., Xu, X. Y., Cao, S. Y., Gan, R. Y., Corke, H., Beta, T., & Li, H. Bin. (2019). Bioactive Compounds And Bioactivities Of Ginger (*Zingiber Officinale* Roscoe). *Foods*, 8(6), 1-21. <https://doi.org/10.3390/foods8060185>
- Marchese, A., Barbieri, R., Cappo, E., Orhan, ilkay erdogan, Daglia, M., Nabavi, seyyed fazel, Izadi, M., Abdollahi, M., Nabavi, seyyed mohammad, & Ajami, M. (2017). Antimicrobial



Activity Of Eugenol And Essential Oils Containing Eugenol: A Mechanistic Viewpoint. *Taylor&francis*.

- Salehi, B., Upadhyay, S., Orhan, I. E., Jugran, A. K., Jayaweera, S. L. D., Dias, D. A., Sharopov, F., Taheri, Y., Martins, N., Baghalpour, N., Cho, W. C., & Sharifi-Rad, J. (2019). Therapeutic potential of α -and β -pinene: A miracle gift of nature. *Biomolecules*, 9(11), 1-37. <https://doi.org/10.3390/biom9110738>
- Syahputra, G., Gustini, N., Bustanussalam, B., Hapsari, Y., Sari, M., Ardiansyah, A., Bayu, A., & Putra, M. Y. (2021). Molecular docking of secondary metabolites from Indonesian marine and terrestrial organisms targeting SARS-CoV-2 ACE-2, Mpro, and PLpro receptors. *Pharmacia*, 68(3), 533-560. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e68432>