

STUDI IN-SILICO SENYAWA PADA EKSTRAK BAWANG PUTIH (*Allium sativum* L.) SEBAGAI INHIBITOR NEURAMINIDASE PADA INFLUENZA

Muhammad R Riyaldi, Nadia U Fatiya, Ratu H F Dipadharma, Ivanna F Kusnadi, Syahrul Hidayat, Cecep Suhandi, Muchtaridi*

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
muchtaridi@mail.unpad.ac.id
diserahkan 03/01/2022, diterima 24/08/2022

ABSTRAK

Influenza merupakan penyakit pernapasan menular yang disebabkan oleh virus influenza. Salah satu glikoprotein permukaan utama virus influenza adalah Neuraminidase. Pencegahan dan pengobatan influenza dapat dilakukan dengan menghambat NA untuk mengganggu proses pelepasan virus influenza turunan dari sel inang yang terinfeksi. Ekstrak dari Bawang putih (*Allium sativum* L.) dilaporkan dapat menginhibisi virus influenza A (H1N1) pdm09 dengan cara menghambat sintesis nukleoprotein dan aktivitas polimerase virus, namun spesifik senyawa yang berpotensi belum diketahui. Tujuan dari penelitian ini yaitu mencari senyawa uji yang potensial pada ekstrak bawang putih sebagai inhibitor neuraminidase pada influenza. Metode penelitian yang dilakukan antara lain memprediksi sifat fisikokimia dengan *Lipinski's Rule of Five*, sifat farmakokinetika dan toksisitas ligan, penambatan molekuler dan pemodelan farmakofor. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, senyawa S-allylmercapto-cysteine memenuhi persyaratan sifat fisikokimia Lipinski's Rule of Five, sifat farmakokinetika dan toksisitas ligan, serta memiliki afinitas terbaik dengan nilai ΔG dan K_i terendah, yaitu -6.46 kkal/mol dan 18.41 uM. Sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa S-allylmercapto-cysteine berpotensi sebagai inhibitor neuraminidase pada influenza.

Kata kunci: Influenza, Bawang putih, Penambatan molekuler, Pemodelan farmakofor

ABSTRACT

*Influenza is an infectious respiratory disease caused by the influenza virus. One of the main surface glycoproteins of the influenza virus is neuraminidase. Influenza prevention and treatment can be done by inhibiting neuraminidase to interfere with the process of releasing influenza virus derivatives from infected host cells. Garlic extract (*Allium sativum* L.) was reported to be able to inhibit influenza A (H1N1) pdm09 virus by inhibiting nucleoprotein synthesis and viral polymerase activity. The aims of this study was to find a potential compound in garlic extract as a neuraminidase inhibitor in influenza. The methods used include predicting physicochemical properties using Lipinski's Rule of Five, pharmacokinetic properties and ligand toxicity, molecular docking and pharmacophore modeling. The result of the study showed that S-allylmercapto-cysteine compound meets the requirements of Lipinski's Rule of Five physicochemical properties, pharmacokinetics properties and ligand toxicity, and has the best affinity with the lowest ΔG and K_i values, namely -6.46 kcal/mol and 18.41 uM. So it can be concluded that the S-allylmercapto-cysteine compound has the potential as a neuraminidase inhibitor in influenza.*

Keywords: Influenza, Garlic, Molecular docking, Pharmacophore modeling

PENDAHULUAN

Influenza adalah infeksi virus akut yang menyerang saluran pernapasan bagian atas. Penularan virus terjadi melalui kontak individu yang rentan dengan droplet dari individu terinfeksi. (Kalil & Thomas, 2019). Influenza menyebabkan epidemi tahunan dan mempengaruhi sekitar 5-15% dari populasi. Diperkirakan terdapat 1 miliar kasus/tahun, diantaranya yaitu 3-5 juta kasus parah, serta terjadi 290.000-650.000 kematian di seluruh dunia yang diakibatkan oleh influenza (WHO, 2021).

Virus influenza merupakan anggota famili Orthomyxoviridae. Glikoprotein permukaan utama virus influenza adalah Neuraminidase (NA). Neuraminidase merupakan enzim kunci dalam replikasi, penyebaran, dan patogenesis virus yang membuat NA menjadi target utama dalam mengatasi influenza (Grienke, *et al.*, 2012). NA menghilangkan asam sialat dari kedua reseptor seluler serta dari virion yang baru terbentuk, disialilasi sebagai bagian proses glikosilasi dalam sel inang. Pembelahan Neuraminidase dari asam sialat mencegah agregasi virion dan menghentikan pengikatan virus ke sel inang yang mati melalui Hemagglutinin, sehingga memungkinkan pelepasan keturunan virion yang efisien dan menyebar hingga target sel baru (McAuley, *et al.*, 2019).

Neuraminidase inhibitor (NAI) oseltamivir disetujui oleh FDA untuk pengobatan antivirus influenza tanpa komplikasi dan tersedia sebagai prodrug oseltamivir fosfat lalu diubah menjadi metabolit aktif oseltamivir karboksilat. Mekanisme kerja oseltamivir karboksilat yaitu mengganggu pelepasan influenza partikel virus dari sel inang terinfeksi dengan mengikat influenza neuraminidase virus, sehingga mengurangi penyebaran virus pada saluran pernapasan (Timothy, 2018). Namun, pada 2008, ditemukan

adanya resistensi oseltamivir yang terjadi pada virus H1N1 di Norwegia (Lina *et al.*, 2018).

Bawang putih (*Allium sativum* L.) merupakan herba umum yang biasa digunakan dalam obat tradisional untuk pencegahan penyakit menular. Senyawa golongan organosulfur dalam bawang putih telah dilaporkan dapat mengurangi sejumlah infeksi virus (Rouf *et al.*, 2020). Alliin (S-allyl-L-cysteine sulfoxide) merupakan senyawa sulfur yang paling banyak terdapat dalam bawang putih (10-30 mg/g) (Yamaguchi dan Kumagai, 2020). Berdasarkan penelitian Chavan *et al.*, (2016), dilaporkan bahwa ekstrak dari A. sativum dapat menghambat virus influenza A (H1N1) pdm09 dengan cara menghambat sintesis nukleoprotein dan aktivitas polimerase virus, namun untuk senyawa spesifik yang potensial dalam mekanisme tersebut belum diketahui.

Maka dari itu, penelitian ini bertujuan untuk mencari senyawa uji yang potensial pada ekstrak bawang putih sebagai inhibitor neuraminidase untuk alternatif atau terapi tambahan influenza.

METODE

Prediksi Sifat Fisikokimia Lipinski's Rule of Five

Prediksi sifat fisikokimia *Lipinski's Rule of Five* dimulai dengan mencari semua senyawa aktif yang terkandung dalam bawang putih dari pustaka primer hasil jurnal penelitian. Kemudian, digambarkan struktur 2D semua molekul senyawa uji menggunakan *software ChemDraw* dan struktur molekul 2D diubah ke dalam bentuk 3D melalui *software Chem3D*. Lalu dilakukan optimasi geometri atau minimisasi energi dengan metode Molekular Mekanik. Hasil pembuatan struktur 3D disimpan kedalam format pdb. Lalu, dilakukan prediksi sifat fisikokimia dari senyawa yang diuji secara *online* pada aman SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>) dan ditentukan senyawa uji yang sesuai Aturan

Lipinski's Rule of Five.

Prediksi Sifat Farmakokinetika dan Toksisitas Ligan

Pengujian dilakukan dengan cara mengunjungi laman <https://preadmet.bmdrc.kr/> dan menekan pilihan ADME pada task di pojok kanan atas. Kemudian, struktur molekul semua senyawa uji digambarkan pada kolom yang disediakan agar didapat informasi mengenai sifat farmakokinetika senyawa tersebut. Informasi yang didapatkan diunduh melalui *file excel*.

Penambatan Molekul (Molecular Docking)

Kode reseptor neuraminidase (2HU4) didapatkan melalui laman <http://www.rcsb.org/>. Protein dipisahkan dengan ligan standar (Oseltamivir) di dalamnya menggunakan *SPDB Viewer*. Struktur molekul protein diperbaiki dengan menambahkan atom hidrogen polar dan Kollman charges menggunakan *AutoDockTools*. Ditentukan koordinat dan luas area kantung aktif dari reseptor neuraminidase menggunakan fitur grid box. Simulasi docking dari ligan dan reseptor dengan parameter Genetic Algorithm run 100 kali. Dilakukan docking menggunakan command prompt (cmd).

Pemodelan Farmakofor

Software yang digunakan dalam pemodelan farmakofor adalah *LigandScout*. File pdb protein 2HU4 diidentifikasi pada bagian “Buat Farmakofor”. Identifikasi dapat dilakukan dengan dengan beberapa patokan yaitu Positif terionisasi: bintang biru; Hidrofobik: bola kuning; Donor ikatan hidrogen: panah hijau; dan Akseptor ikatan hidrogen: panah merah. Gambar 3D dan 2D disimpan dengan resolusi 1920x1080.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan 16 senyawa organosulfur bawang putih yang didapatkan dari penelitian Rouf, *et. al.*, 2020 dalam **Tabel 1**, dilakukan studi kimia komputasi untuk mengetahui karakteristik senyawa paling potensial terhadap target neuraminidase untuk mengatasi influenza.

Prediksi Sifat Fisikokimia Lipinski's Rule of Five

Pengujian pertama yang dilakukan ialah prediksi sifat fisikokimia obat berdasarkan aturan *Lipinski's Rule of Five* (RO5). Parameter fisikokimia yang sesuai dengan aturan Lipinski ditentukan untuk mengamati permeabilitas obat dalam melakukan difusi pasif terhadap lipid bilayer pada tubuh target. Persyaratan Lipinski terdiri dari berat molekul (BM) tidak boleh di atas 500 Da, tidak memiliki nilai koefisien partisi (logP) yang lebih dari 5, jumlah ikatan donor dan ikatan hidrogen harus kurang dari 5, serta akseptor ikatan yang dimiliki harus lebih kecil dari 10.

Hasil yang didapatkan dari studi sifat fisikokimia senyawa organosulfur tersebut ialah, 2 dari 16 senyawa yang diuji tidak memenuhi aturan Lipinski yaitu Gamma-glutamyl-L-cysteine yang memiliki 5 donor Hidrogen dan 7 akseptor Hidrogen 7 serta S-allyl mercapto-glutathione yang memiliki 6 donor Hidrogen dan 9 akseptor Hidrogen (**Tabel 1**). Sehingga hanya 14 senyawa yang diuji ke tahap selanjutnya.

Donor dan akseptor ikatan hidrogen merupakan besaran kapasitas ikatan hidrogen. Apabila kapasitas hidrogen semakin tinggi, maka energi yang dibutuhkan untuk proses absorpsi semakin tinggi pula. Aturan lipinski juga digunakan untuk mempertimbangkan senyawa aktif yang dapat diadministrasikan secara oral, sehingga kedua senyawa yang tidak memenuhi syarat lipinski tersebut tidak dapat dibuat menjadi sediaan oral (Lipinski, *et al.*, 2012).

Tabel 1. Prediksi Sifat Fisikokimia.

Senyawa Uji	BM (<500 Da)	Log P (<5)	Donor Hidrogen (<5)	Akseptor Hidrogen (<10)	<i>Lipinski's Rule of Five</i>
Allin	177.000	0.1987	3	4	Terpenuhi
Methyl-allyl-thiosulfinate	136.000	2.1152	0	1	Terpenuhi
Allyl-methyl-thiosulfinate	136.000	2.1152	0	1	Terpenuhi
Ajoene	234.000	3.867899	0	1	Terpenuhi
Allicin	162.000	2.621	0	1	Terpenuhi
Diallyl-sulfide	114.000	2.0916	0	1	Terpenuhi
Diallyl-disulfide	146.000	2.739799	0	0	Terpenuhi
Diallyl-trisulfide	178.000	3.387999	0	0	Terpenuhi
Gamma-glutamyl-L-cysteine	250.000	-1.3223	5	7	Tidak Terpenuhi
Trans-S-1-propenyl-L-cysteine	161.000	0.665	3	3	Terpenuhi
S-allyl-L-cysteine	161.000	0.3175	3	3	Terpenuhi
S-methyl-L-cysteine	135.000	-0.2387	3	3	Terpenuhi
S-allylmercapto-cysteine	193.000	0.9657	3	3	Terpenuhi
2-vinyl-4H-1,3-dithiin	144.000	2.4922	0	0	Terpenuhi
3-Vinyl-4H-1,2-dithiin	144.000	2.839799	0	0	Terpenuhi
S-allyl mercapto-glutathione	381.000	-1.1039	6	9	Tidak Terpenuhi

Prediksi Sifat Farmakokinetika dan Toksisitas Ligan

Selanjutnya, dari 14 senyawa organosulfur yang memenuhi aturan Lipinski, dilakukan prediksi sifat farmakokinetika dan toksisitas. Parameter yang digunakan untuk prediksi sifat farmakokinetika adalah *Human Intestinal Absorption* (HIA), Permeabilitas CaCO_2 , *Plasma Protein Binding* (PPB), dan *Blood Brain Barrier* (BBB). Sebelum obat oral mencapai sirkulasi sistemik, obat harus melewati membran sel usus. Prediksi HIA juga digunakan sebagai indikator alternatif untuk bioavailabilitas oral sampai batas tertentu. Sebuah molekul dengan absorbansi kurang dari 30% dianggap kurang dapat diserap oleh usus. Sehingga, molekul dengan HIA lebih dari 30% diklasifikasikan sebagai HIA- (Kategori

0), sedangkan molekul dengan HIA kurang dari 30% diklasifikasikan sebagai HIA+ (Kategori 1) (Pires *et al.*, 2015). Dari hasil prediksi, didapatkan hasil bahwa seluruh 14 senyawa uji memiliki HIA lebih dari 30%, yang menunjukkan bahwa senyawa dapat diserap dalam usus dengan baik (**Tabel 2**).

Permeabilitas CaCO_2 dilakukan untuk memperkirakan permeabilitas obat *in vivo* karena kesamaan morfologis dan fungsionalnya. Suatu senyawa dikatakan memiliki permeabilitas CaCO_2 yang tepat apabila memiliki prediksi $> -5,15 \log \text{ cm/s}$ (Pires *et al.*, 2015). Berdasarkan hasil prediksi, seluruh senyawa uji memiliki nilai permeabilitas yang tinggi dan memenuhi syarat (**Tabel 2**).

Mekanisme utama penyerapan dan

distribusi obat adalah melalui *Plasma Protein Binding*. PPB mempengaruhi bioavailabilitas oral karena konsentrasi bebas obat dipengaruhi ketika obat berikatan dengan protein serum dalam proses distribusinya. Suatu senyawa dianggap memiliki PPB yang tepat jika memiliki nilai prediksi $< 90\%$ dan obat dengan ikatan protein tinggi mungkin memiliki indeks terapeutik yang rendah (Pires *et al.*, 2015). Methyl-allyl-thiosulfinate, Allyl-methyl-thiosulfinate, dan 2-vinyl-4H-1,3-dithiin memiliki nilai PPB 90%, sehingga senyawa tersebut terikat kuat dengan protein dan memiliki indeks terapeutik rendah (Tabel 2).

Prediksi *Blood-Brain Barrier* dilakukan untuk mengetahui kemampuan senyawa dalam melewati sawar darah otak. Obat yang bekerja pada sistem saraf pusat perlu melewati sawar darah otak untuk mencapai target molekulernya, sedangkan obat dengan target perifer tidak diperlukan penetrasi BBB. Molekul dengan $\log BB > 0,1$ diklasifikasikan sebagai BBB+ (Kategori 1) yang tidak melewati sawar darah-otak, sedangkan molekul dengan $\log BB < 0,1$ diklasifikasikan sebagai BBB- (Kategori 0) (Pires *et al.*, 2015). Hasil yang didapatkan senyawa Allin, Trans-S-1-propenyl-L-cysteine, S-allyl-L-cysteine, S-methyl-L-cysteine, S-allylmercaptocysteine memiliki $\log BB < 0,1$, sehingga senyawa melewati sawar darah otak (Tabel 2).

Toksistas obat diperiksa melalui parameter mutagenisitas dan karsinogenitas. Mutagenitas merupakan potensi senyawa kimia dalam menyebabkan perubahan permanen atas jumlah/struktur genetik suatu organisme. Hasil yang didapat adalah Diallyl trisulfide (Allitridin) bersifat mutagen (Tabel 2). Karsinogen merupakan senyawa yang dapat menyebabkan pertumbuhan sel kanker (Schrenk, 2018). Senyawa ethyl allyl thiosulfinate, Allyl-methyl-thiosulfinate, Ajoene,

Allicin, Allitridin, 2-vinyl-4H-1,3-dithiin, dan 3-Vinyl-4H-1,2-dithiin bersifat karsinogen (Tabel 2).

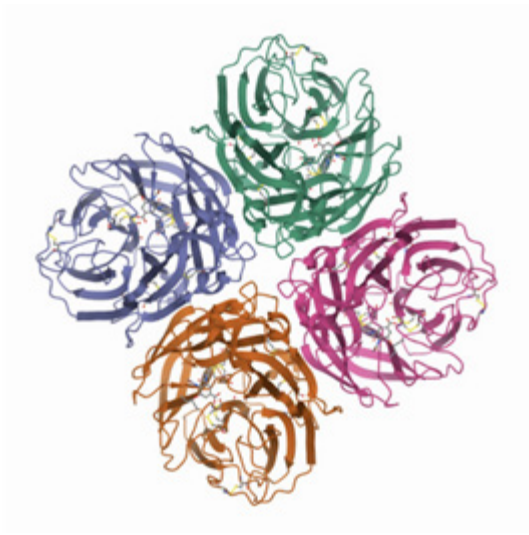
Penambatan Molekul (Molecular Docking)

Proses penambatan molekul dimulai dengan menyiapkan reseptor yang akan digunakan. Dalam penelitian ini digunakan reseptor neuraminidase dengan kode PDB 2HU4. Struktur makromolekul neuraminidase tercantum pada **Gambar 1** resolusi 2.50Å (Russell, *et al.*, 2006). Dilakukan penghilangan molekul air dan ligan yang terikat dengan reseptor, kemudian ditambahkan muatan kollman dan ikatan polar ke dalam reseptor tersebut. Hal ini bertujuan untuk memastikan tidak terdapat pengganggu saat dilakukan simulasi docking. Kemudian penambahan ikatan polar dan hidrogen dilakukan untuk menyesuaikan pH menjadi 7 (Sari, *et al.*, 2020).

Setelah penyiapan reseptor yang akan digunakan, dilakukan validasi metode *docking* terlebih dahulu. Validasi metode bertujuan untuk melihat program yang digunakan sesuai persyaratan sehingga aplikasi dapat digunakan (Prasetiawati, *et al.*, 2021). Untuk validasi metode *docking* dilakukan dengan aplikasi *Autodock Tools* dengan parameter RMSD dan ΔG . *Root Mean Square Deviation* (RMSD) menggambarkan perubahan interaksi antara protein-ligan struktur sebelum dan sesudah *docking* untuk melihat besar penyimpangan yang terjadi (Sari, *et al.*, 2020). RMSD disebut juga sebagai jarak ikatan (Rastini, *et al.*, 2019). Metode docking dapat dikatakan valid apabila $RMSD \leq 2\text{\AA}$ (Cole, *et al.*, 2005). Analisis energi bebas memiliki nilai spontanitas reaksi dan kestabilan antara ligan-reseptor, semakin rendah ΔG , maka interaksi semakin stabil (Muttaqin, *et al.*, 2019). Berdasarkan hasil pengujian, didapatkan nilai RMSD berada pada

Tabel 2. Prediksi Sifat Farmakokinetika dan Toksisitas Ligan.

Senyawa Uji	HIA (%)	CaCO ₂ (nm/detik)	PPB (%)	BBB	Mutagen	Karsinogen
Allin	78.561	-5.650	22.134	-0.374	No	No
Methyl-allyl-thiosulfinate	100	-4.335	93.745	0.16	No	Yes
Allyl-methyl-thiosulfinate	100	-4.459	95.773	0.164	No	Yes
Ajoene	95.435	-4.714	81.559%	0.716	No	Yes
Allicin	96.129	-4.798	75.942%	0.454	No	Yes
Diallyl-sulfide	96.26	-4.618	75.741%	0.69	No	No
Garlicin	94.311	-4.442	77.535%	0.794	No	No
Allitridin	92.573	-4.561	75.334%	0.767	Yes	Yes
Trans-S-1-propenyl-L-cysteine	76.054	-5.766	46.138%	-0.352	No	No
S-allyl-L-cysteine	75.993	-5.628	32.968%	-0.334	No	No
S-methyl-L-cysteine	83.695	-5.785	10.757%	-0.412	No	No
S-allylmercapto-cysteine	84.836	-5.355	44.954%	-0.319	No	No
2-vinyl-4H-1,3-dithiin	94.908	-4.926	92.828%	0.378	No	Yes
3-Vinyl-4H-1,2-dithiin	94.084	-4.400	68.789%	0.41	No	Yes



Gambar 1. Reseptor Neuraminidase Kompleks Oseltamivir 2 (PDB 2HU4).

rentang 0,26-1,58 dan ΔG berada pada rentang -9,25 hingga -7,71 sehingga metode valid dan dapat dilanjutkan untuk *docking* senyawa uji.

Setelah dilakukan proses validasi *docking* dan didapatkan hasil valid, dilakukan *running* terhadap 14 senyawa organosulfur bawang putih yang memenuhi parameter Lipinski, ADME, dan toksisitas menggunakan aplikasi *Autodock Vina*. Proses *docking* dilakukan dengan menggunakan gridbox yaitu 40x40x40 yang mencakup seluruh bagian ligan, serta center $x = -37.918$, $y = -113.914$, $z = 87.432$. Gridbox memiliki fungsi untuk menentukan daerah reseptor yang akan ditambahkan berdasarkan koordinat x , y , z dari senyawa pembanding dengan tujuan utama untuk mengetahui konformasi energi terendah (Sari, *et al.*, 2020). Parameter energi bebas Gibbs (ΔG) & konstanta inhibisi (KI) berkaitan dengan afinitas pengikatan antara ligan-reseptor. Semakin rendah nilai energi ikatan yang terbentuk, kekuatan pengikatan antara ligan dan reseptor semakin kuat. Nilai ΔG memprediksi penghambatan protein suatu senyawa (Kartasasmita, *et al.*, 2009).

Hasil *docking* senyawa uji dari ekstrak bawang putih menunjukkan bahwa keseluruhan senyawa uji memiliki $\Delta G < 0$ yang menggambarkan bahwa senyawa uji memiliki afinitas pada sisi aktif reseptor neuraminidase 2HU4 (**Tabel 3**). Dari 14 senyawa uji, seluruh senyawa memiliki afinitas yang baik dan senyawa S-allylmercaptocysteine memiliki afinitas terbaik dengan nilai ΔG dan K_i terendah, yaitu -6.46 kkal/mol dan 18.41 μM .

Selain parameter ΔG dan K_i , perlu dilihat mengenai ikatan hidrogen dimana ini merupakan interaksi spesifik yang terjadi antara ligan dan reseptor untuk melihat afinitas suatu molekul protein target (Bissantz, *et al.*, 2010). Perlu diperhatikan terkait ikatan yang terjadi dengan situs katalitik neuraminidase, diantaranya adalah

Arg-118, Asp-151, Arg-152, Arg-224, Glu-276, Arg-292, Arg-371, dan Tyr-406. Senyawa pembanding oseltamivir memiliki ikatan hidrogen dengan Tyr-347 dan ikatan lainnya yaitu Asp-151, Glu-227, Glu-277, Glu-119, Arg-292, Arg-118, dan Arg-371. Senyawa uji S-allylmercaptocysteine memiliki ikatan hidrogen diantaranya Arg-371, Arg-292, Asp-151, dan Tyr-347 serta ikatan lainnya yaitu Tyr-406, Glu-119, Arg-118. Berdasarkan hasil analisis, senyawa uji memiliki 3 ikatan hidrogen yang sama dengan residu katalitik neuraminidase dibandingkan dengan senyawa pembanding yang hanya 1. Hal ini menunjukkan afinitas yang lebih baik dikarenakan ikatan hidrogen yang lebih banyak dan prediksi aktivitas biologi yang baik. Sehingga, S-allylmercaptocysteine merupakan senyawa uji yang paling potensial sebagai inhibitor neuraminidase pada influenza dibandingkan dengan 13 senyawa organosulfur lainnya yang diprediksi memiliki tingkat afinitas yang lebih rendah.

Pemodelan Farmakofor

Farmakofor merupakan suatu bagian dari struktur senyawa obat yang diperlukan untuk memastikan interaksi optimal dengan target biologis tertentu dan untuk memicu (atau memblokir) respon biologisnya (Qing, *et al.*, 2014). Dari hasil pemodelan farmakofor didapatkan ikatan hidrofobik, aromatik, ikatan hidrogen (akseptor dan donor), *negative ionizable*, dan *positive ionizable*. Pemodelan farmakofor dalam penelitian ini menggunakan software *LigandScout* dengan menggunakan struktur 3D dari suatu kompleks ligan-protein Neuraminidase yang diperoleh pada Protein Data Bank dengan PDB 2HU4. Berdasarkan hasil farmakofor yang diperoleh dari *LigandScout*, didapatkan fitur farmakofor sebagai berikut: 1 ikatan hidrofobik: ILE222E ; 7 ikatan hidrogen akseptor: ARG118E,

Tabel 3. Hasil Simulasi Penambatan Molekul (*Molecular Docking*).

No.	Senyawa Uji	Cluster	Binding Energy (kcal/mol)	Ki (uM)	Interaksi Asam Amino		
					Hidrogen	Van der Waals	Lain-Lain
1.	Oseltamivir	1	-9.25kcal/mol	167.18	TYR E:347	-	ASP E:151, GLU E:227, GLU E:277, GLU E:119, ARG E:292, ARG E:118, ARG E:371.
2.	Allin	2	-6.42kcal/mol	19.83	ARG E:292, TYR E:406, ARG E:371, ARG E:118, ASP E:151, GLU E:119	-	-
3.	Methyl-allyl thiosulfinate	1	-3.30kcal/mol	3.78	ARG E:371, ARG E:292, TYR E:347	-	ASP E:151, TYR E:406, GLU E:119, GLU E:277, PRO E:431
4.	Allyl-methyl thiosulfinate	1	-3.28kcal/mol	3.91mM	ARG E:152	-	TRP E:178, ASP E:151, GLU E:227
5.	Ajoene	2	-4.19kcal/mol	843.68uM	ARG E:224, ARG E:152	-	TYR E:406
6.	Allicin	2	-3.51kcal/mol	2.67mM	TYR E:347, ARG E:292, ARG E:118, ARG E:371	-	ASP E:151, GLU E:119, GLU E:277, TYR E:406
7.	Diallyl sulfide	1	-2.70kcal/mol	10.58mM	-	-	TRP E:178, ARG E:224
8.	Garlicin	1	-3.05kcal/mol	5.77mM	ARG E:152	-	ARG E:224
9.	Allitridin	1	-3.38kcal/mol	3.30mM	-	-	ARG E:152, ARG E:224, TRP E:178
10.	Trans-S-1- propenyl-L- cysteine	1	-6.01kcal/mol	39.36uM	GLU E:119, ASP E:151, ARG E:371, TYR E:406, ARG E:118	-	-
11.	S-allyl-L- cysteine	1	-5.49kcal/mol	93.90uM	ASP E:151, ARG E:118, ARG E:371, ARG E:292	-	-
12.	S-methyl-L- cysteine	1	-5.32kcal/mol	125.21 uM	-	-	ARG E:224

No.	Senyawa Uji	Cluster	Binding Energy (kcal/mol)	Ki (uM)	Interaksi Asam Amino		
					Hidrogen	Van der Waals	Lain-Lain
13.	S-allylmercapto-cysteine	1	-6.46kcal/mol	18.41uM	ARG E:371, ARG E:292, ASP E:151,	-	TYR E:406, GLU E:119, ARG E:118
14.	2-vinyl-4H-1,3-dithiin	1	-3.78kcal/mol	1.70mM	-	-	TRP E:178, ARG E:152, ARG E:224
15.	3-Vinyl-4H-1,2-dithiin	1	-4.01kcal/mol	1.14 mM	-	-	ARG E:224

ARG292E, TYR347E, ARG371E ; 2 ikatan hidrogen donor: GLU119E, ASP151E ; positive ionizable: GLU119E, ASP151E, GLU227E. Ikatan-ikatan yang dihasilkan dapat digunakan sebagai acuan dalam penentuan situs katalitik neuraminidase pada tahapan penambatan molekul.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, dari 16 senyawa organosulfur ekstrak bawang putih yang telah didapat, senyawa S-allylmercapto-cysteine memenuhi persyaratan sifat fisikokimia *Lipinski's Rule of Five*, sifat farmakokinetika dan toksisitas ligan, serta memiliki afinitas terbaik dengan nilai ΔG dan Ki terendah, yaitu -6.46 kkal/mol dan 18.41 uM. Selain itu, senyawa S-allylmercapto-cysteine memiliki lebih banyak ikatan hidrogen yang sama dengan residu katalitik neuraminidase dibandingkan dengan senyawa pembanding. Hal ini menunjukkan afinitas yang lebih baik dikarenakan ikatan hidrogen yang lebih banyak dan prediksi aktivitas biologi yang baik. Sehingga dapat disimpulkan bahwa S-allylmercapto-cysteine merupakan senyawa uji dalam ekstrak bawang putih yang paling potensial sebagai inhibitor neuraminidase pada influenza.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada.

Nasrul Wahtoni, Ph.D. dan Dr. Apt. Sandra Megantara, M.Farm selaku dosen pembimbing praktikum mata kuliah Desain Pengembangan Obat serta semua pihak yang terlibat dan mendukung dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Bissantz, C., Kuhn, B., dan Stahl, M. 2010. A Medicinal Chemist's Guide to Molecular Interactions. *Journal of Medicinal Chemistry*. Vol. 53 : 5061-5084.
- Chavan, R. D., K. Girkar, R. Madage, dan A. Chowdary. 2016. Assessment of Anti-Influenza Activity and Hemagglutination-Inhibition of *Plumbago indica* and *Allium sativum* Extracts. *Pharmacognosy Research*. Vol. 8(2): 105-111.
- Cole, J. C., Murray, C. W., Nissink, J. W. M., Taylor, R. D., dan Taylor, R. 2005. Comparing Protein-Ligand Docking Programs is Difficult. *PROTEINS: Structure, Function, and Bioinformatics*. Vol. 60(3): 323-332.
- Grienke U, Schmidtke M, von Grafenstein S, Kirchmair J, Liedl KR, Rollinger JM. 2012. Influenza neuraminidase: a druggable target for natural products. *Nat Prod Rep*. Vol. 29(1):11-36.
- Kalil, A. C., & Thomas, P. G. 2019. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Critical Care*. Vol. 23(1).

- Kartasasmita, R. E., herowati, R., Harmastuti, N., dan Gusdinar, T. 2009. Docking Turunan Kuersetin Berdasarkan Studi Interaksi Flavonoid Terhadap Enzim Siklooksigenase-2. *Indonesian Journal of Chemistry*. Vol. 9(2): 297-302.
- Lina, B., Boucher, C., Osterhaus, A., Monto, A. S., Schutten, M., Whitley, R. J., & Nguyen-Van-Tam, J. S. 2018. Five years of monitoring for the emergence of oseltamivir resistance in patients with influenza-A infections in the Influenza-Resistance Information Study. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. Vol. 12 (2): 267–278.
- Lipinski, C. A., F. Lombardo, B. W. Dominy, dan P. J. Feeney. 2012. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. Vol. 64(1-3): 4-17.
- McAuley, J.L., B. P. Gilbertson, S. Trifkovic, L. E. Brown, J. L. McKimm-Breschkin. 2019. Influenza-Virus Neuraminidase Structure and Functions. *Front Microbiol*. Vol. 10: 39.
- Muttaqin, F. Z., M. F. Pratama, dan F. Kurniawan. 2019. Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative-Compounds as Sirtuin-3 (SIRT3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin cancer and Their Toxicities Prediction. *Journal of Pharmacopolium*. Vol. 2 (2): 112-121.
- Pires DE, Blundell TL, Ascher DB. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity-Properties Using Graph-Based Signatures. *J Med Chem*. 2015;58(9):4066-4072. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00104
- Prasetiawati, R., Meilia, S., Benny, P., dan Rahmawati. 2021. Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth-Factor Receptor as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*. Vol. 8(1): 8-20.
- Rastini, M. B. O., Giantari, N. K. M., dan Laksmiani, N. P. L. 2019. Molecular Docking Aktivitas Antikanker dari Kuersetin Terhadap Kanker Payudara Secara In Silico. *Journal of Chemistry*. Vol. 13(2): 180-184.
- Rouf, R., S. J. Uddin, D. K. Sarker, M. T. Islam, E. S. Ali, J. A. Shilpi, L. Nahar, E. Tiralongo, dan S. D. Sarker. 2020. Antiviral-Potential of Garlic (*Allium sativum*) and Its Organosulfur-Compounds: A Systematic Update of Pre-Clinical and Clinical Data. *Trens Food Sci Technol*. Vol. 104: 2019-234.
- Russell, R. J., Haire, L. F., Stevens, D. J., Lin, Y. P., Blackburn, dan Skehel, J. J. 2006. 2HU4. Tersedia secara online di <https://www.rcsb.org/structure/2HU4> [Diakses pada 8 Desember 2021].
- Sari, I. W., Junaidin, dan Dina. P. 2020. Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) in α -Glukosidase sebagai Antidiabetes Tipe-2. *Jurnal Farmagazine*. Vol. 7 (2): 54-60.
- Schrenk D. 2018. What is the meaning of 'A compound is carcinogenic'? *Toxicol Rep*. 7;5:504-511.
- Timothy, M. U. 2018. Oseltamivir Treatment of Influenza in Children. *Clinical Infectious Diseases*. Vol. 66(10): 1501-1503.
- World Health Organization. 2021. Influenza.

Tersedia online di <https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/data-and-statistics> [Diakses pada 8 Desember 2021].

Yamaguchi, Y. dan Kumagai, H. 2020. Characteristics, Biosynthesis,

Decomposition, Metabolism and Functions of The Garlic Odour Precursor, S-Allyl-L-Cysteine Sulfoxide. *Experimental and Therapeutic Medicine*. Vol. 19(2): 1528-1535.