MASALIQ
Jurnal Pendidikan dan Sains

e-ISSN: 2808-8115
p-ISSN: 2809-1051

Terindeks: Sinta 5, Copernicus, Dimensions, Scilit, Lens, Crossref, Garuda, Google Scholar, Base, etc

https://doi.org/10.58578/masaliq.v6i1.8347

STUDI *IN SILICO* SENYAWA BIOAKTIF DALAM MADU *Tradicia cochinchinensis* TERHADAP SARS-CoV-2

In Silico Study of Bioactive Compounds in *Tradicia cochinchinensis* Honey against SARS-CoV-2

Azizah Risani Rusnel & Fitri Amelia
Universitas Negeri Padang
azizahrusnel@gmail.com; fitriamelia@fmipa.unp.ac.id

Article Info:

Submitted:	Revised:	Accepted:	Published:
Nov 6, 2025	Nov 28, 2025	Dec 10, 2025	Dec 15, 2025

Abstract

The COVID-19 pandemic caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has highlighted the urgent need for effective antiviral agents. Natural products have increasingly attracted attention as potential sources of antiviral compounds due to their structural diversity and relatively favorable safety profiles. This study aimed to evaluate the antiviral potential of bioactive compounds present in *Tradicia cochinchinensis* honey against the main protease (3CLpro) of SARS-CoV-2 using an *in silico* approach. Molecular docking procedures were performed on the 3CL protease (PDB ID: 6M2N) and subsequently validated using root mean square deviation (RMSD) analysis. Drug-likeness and pharmacokinetic suitability were assessed based on Lipinski's Rule of Five and ADMET predictions. Among the 17 compounds tested, luteolin, genistein-O-glucoside, and ellagic acid exhibited the lowest binding free energies (−7.94, −7.74, and −6.11 kcal/mol, respectively), which were comparable to the reference compound ritonavir. Luteolin and ellagic acid showed stable binding conformations with RMSD values below 2 Å, whereas genistein-O-glucoside demonstrated slightly higher conformational flexibility. Further evaluation indicated

Masaliq Journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

that luteolin fulfilled Lipinski's criteria and possessed a more favorable ADMET profile than the other compounds. These findings suggest that luteolin is the most promising candidate among the compounds investigated as a potential inhibitor of the SARS-CoV-2 3CL protease, although validation of its antiviral activity and safety still requires additional *in vitro* and *in vivo* investigations.

Keywords: *Tradicia cochinchinensis* Honey; SARS-CoV-2; 3CL Protease; Molecular Docking; ADMET

Abstrak: Pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) menyoroti kebutuhan mendesak akan agen antivirus yang efektif. Produk alami semakin mendapat perhatian sebagai sumber potensial senyawa antivirus karena keragaman struktural dan profil keamanannya yang relatif baik. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi potensi antivirus senyawa bioaktif yang terdapat dalam madu *Tradicia cochinchinensis* terhadap protease utama SARS-CoV-2 (3CLpro) menggunakan pendekatan *in silico*. Prosedur *molecular docking* dilakukan pada protease 3CL (PDB ID: 6M2N), kemudian divalidasi menggunakan analisis root mean square deviation (RMSD). Kecocokan sebagai kandidat obat dan kelayakan farmakokinetik dievaluasi berdasarkan Aturan Lima Lipinski dan prediksi ADMET. Di antara 17 senyawa yang diuji, luteolin, genistein-O-glukosida, dan asam ellagik menunjukkan energi ikatan bebas terendah (−7,94; −7,74; dan −6,11 kkal/mol, masing-masing), yang sebanding dengan senyawa acuan ritonavir. Luteolin dan asam ellagik menunjukkan konformasi ikatan yang stabil dengan nilai RMSD di bawah 2 Å, sedangkan genistein-O-glukosida menunjukkan fleksibilitas konformasi yang sedikit lebih tinggi. Evaluasi lebih lanjut menunjukkan bahwa luteolin memenuhi kriteria Lipinski dan memiliki profil ADMET yang lebih menguntungkan dibandingkan senyawa lainnya. Temuan ini menunjukkan bahwa luteolin merupakan kandidat paling menjanjikan di antara senyawa yang diteliti sebagai inhibitor potensial protease 3CL SARS-CoV-2, meskipun validasi aktivitas antivirus dan keamanannya masih memerlukan penyelidikan *in vitro* dan *in vivo* lebih lanjut.

Kata Kunci: Madu *Tradicia cochinchinensis*; SARS-CoV-2; 3CL Protease; *Molecular Docking*; ADMET

PENDAHULUAN

Wabah virus corona terjadi di dunia sejak pertengahan Desember 2019. Penyakit ini pertama kali ditemukan di Kota Wuhan, Hubei, China, yang ditemukan di Huanan Seafood Wholesale Market Wuhan atau pasar ikan dan hewan hidup yang menjual berbagai jenis hewan. Pada manusia, beberapa coronavirus diketahui menyebabkan infeksi pernafasan mulai dari flu biasa, hingga penyakit yang lebih parah seperti Middle East Respiratory Syndrome (MERS) dan Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) (Pratiwi et al., 2022). Dilaporkan bahwa penyakit ini disebabkan oleh *SARS-CoV-2* (sebelumnya bernama *2019-nCoV* atau *HCoV-19*) (Sutaryono et al., 2020). WHO menetapkan COVID-19 sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC)/Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD) pada tanggal 30 Januari 2020 (Yunita, 2021). Penularan

COVID-19 yang sangat cepat berdampak luas bagi seluruh masyarakat dari negara di seluruh dunia. Hingga sekarang belum terdapat vaksin atau pengobatan pasti untuk *COVID-19*, berbagai intervensi kesehatan masyarakat telah digunakan untuk mengendalikan pesebaran *COVID-19* (Aditia, 2021).

Seiring dengan keterbatasan pengobatan konvensional, pendekatan berbasis senyawa alami menjadi strategi yang menjanjikan karena ketersediaannya yang melimpah, toksisitas rendah, serta potensi farmakologinya yang luas. Telah dilakukan penelitian menggunakan bahan alam sebagai agen antivirus. Salah satu studi menunjukkan bahwa minyak esensial poliherval (SAV dan EAV) memiliki efek protektif terhadap infeksi SARS-CoV-2 pada model hamster. Minyak ini mengurangi cedera paru dan ekspresi viral load secara signifikan dibandingkan kelompok terinfeksi tanpa perlakuan, serta menunjukkan aktivitas anti-inflamasi yang kuat (Bahl et al., 2022).

Selain itu, ekstrak daun *Carica papaya* telah menunjukkan kemampuan menghambat aktivitas protease utama SARS-CoV-2, yaitu 3CLpro dan PLpro, dengan nilai IC_{50} masing-masing 0,02 μg/mL dan 0,06 μg/mL (Hariono et al., 2022). Penelitian lain mengidentifikasi berbagai ekstrak herbal yang memiliki aktivitas antivirus terhadap SARS-CoV-2. Misalnya, ekstrak *Curcuma longa* (kunyit) yang kaya akan kurkumin menunjukkan efek protektif pada konsentrasi 3,125 μg/mL dalam uji in vitro (Pradani et al., 2021) . Demikian pula, senyawa seperti glabridin dari akar licorice (*Glycyrrhiza glabra*) efektif menghambat replikasi SARS-CoV-2 pada konsentrasi 6,25 μM (Leka et al., 2022).

Madu adalah bahan alami yang memiliki beragam manfaat bagi kesehatan karena kandungan nutrisinya yang kompleks (Wulandari, 2017). Selain gula alami yang memberikan rasa manis, madu mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti vitamin A (retinol), vitamin E (tokoferol), vitamin K, vitamin B kompleks, vitamin C, serta flavonoid, asam fenolik, dan karotenoid (Oktianti et al., 2021). Madu juga mengandung chrysin yang dapat menghambat interaksi protein spike pada virus Corona dengan reseptor ACE2 pada manusia sehingga madu dapat mencegah terjadinya replikasi virus pada sel inang manusia (Fonna, 2022).

Dari penelitian sebelumnya, belum pernah dilakukan studi mengenai uji aktivitas antivirus madu dari tanaman *Tradicia cochinchinensis* terhadap protein target virus *SARS-CoV-2*. Dilihat dari senyawa bioaktifnya, madu dari tanaman Tradicia cochinchinensis memiliki potensi antivirus. Berdasarkan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi aktivitas antivirus dari senyawa bioaktif dalam madu *Tridacia cochinchinensis* terhadap protein target virus menggunakan pendekatan in silico. Studi *in silico*

merupakan pendekatan penelitian berbasis komputasi yang semakin banyak digunakan dalam pengembangan dan evaluasi senyawa bioaktif di bidang farmasi dan biomedis (Thahara et al., 2022). Metode ini memanfaatkan perangkat lunak dan basis data biologis untuk memprediksi interaksi antara senyawa kimia dengan target molekuler tertentu, seperti enzim, reseptor, atau protein yang berperan dalam mekanisme penyakit. Melalui pendekatan *in silico*, proses penyaringan kandidat senyawa potensial dapat dilakukan secara cepat, efisien, dan ekonomis sebelum dilanjutkan ke tahap *in vitro* dan *in vivo* (Prasiska Wulandari et al., 2023). Hasil dari studi ini diharapkan dapat memberikan dasar untuk penelitian lebih lanjut dalam pengembangan terapi antivirus berbasis bahan alam.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian komputasional (*in silico*) dengan desain eksploratif–deskriptif, yang bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif dalam madu *Tradicia cochinchinensis* sebagai kandidat antivirus terhadap SARS-CoV-2. Pendekatan yang digunakan meliputi analisis *molecular docking*, validasi hasil docking, serta evaluasi kelayakan senyawa sebagai kandidat obat berdasarkan aturan Lipinski dan parameter ADMET.

Alat dan Bahan

Alat

Alat yang digunakan adalah laptop dengan spesifikasi Windows 11, 64 bit dan aplikasi MOE 2019.0102 untuk preparasi protein, ligan serta docking molekuler.

Bahan

Protein 3CL Protease dengan PDB ID 6M2N yang diunduh dari PDB (http://www.rscb.org/pdb/) serta ligan merupakan data komponen dari madu tanaman Tradicia cochenchinensis yang diperoleh dari jurnal yang berjudul "Monofloral Tradicia Cochinchinensis Honey Polyphenols Improve Alcohol-Induced Liver Disease by Regulating the Gut Microbiota of Mice" (Luo et al., 2021).

Gambar 1. Protein 3CL Protease

Preparasi Protein

Struktur protein 3CL protease (PDB ID: 6M2N) dipreparasi dengan menghilangkan molekul air dan ligan asli yang terikat pada protein. Selanjutnya, atom hidrogen polar ditambahkan dan muatan parsial Kollman diberikan pada protein menggunakan AutoDock Tools. Protein yang telah dipreparasi kemudian disimpan dalam format **PDBQT** untuk keperluan proses docking.

Preparasi Ligan

Struktur tiga dimensi senyawa uji dan ligan kontrol diperoleh dari basis data **PubChem** dalam format **SDF**, kemudian dikonversi ke format **PDB**. Optimasi struktur ligan dilakukan dengan penambahan atom hidrogen dan penentuan muatan parsial Gasteiger menggunakan AutoDock Tools. Ligan yang telah dipreparasi disimpan dalam format **PDBQT**.

Proses Molecular Docking

Proses *molecular docking* dilakukan menggunakan AutoDock Vina dengan metode *blind docking*. Penentuan ukuran dan koordinat grid box dilakukan sedemikian rupa sehingga mencakup seluruh situs aktif protein 3CL protease. Parameter docking diatur secara default untuk memperoleh konformasi ligan dengan energi bebas ikatan terendah (ΔG). Hasil docking berupa nilai energi bebas Gibbs (ΔG) dan posisi konformasi ligan dianalisis lebih lanjut.

Validasi Docking

Validasi metode docking dilakukan dengan cara *re-docking* ligan kontrol ke dalam situs aktif protein target. Keberhasilan docking dievaluasi berdasarkan nilai root mean square

deviation (RMSD) antara pose ligan hasil docking dan struktur kristal, dengan kriteria RMSD ≤ 2 Å sebagai indikator validitas metode docking.

Analisis Drug-Likeness dan ADMET

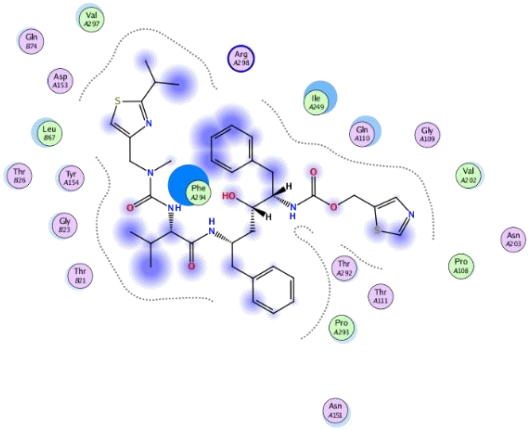
Evaluasi kelayakan senyawa sebagai kandidat obat oral dilakukan berdasarkan aturan Lipinski (Rule of Five) yang meliputi berat molekul, logP, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen. Prediksi parameter ADMET meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas dilakukan menggunakan platform ADMETlab 2.0.

HASIL

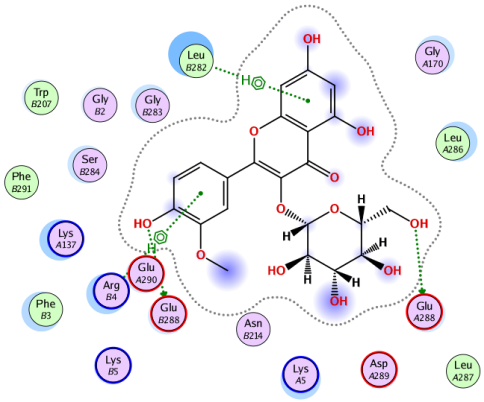
Hasil Molecular Docking terhadap Protein 3CL Protease SARS-CoV-2

Tabel 1. Hasil Uji *Molecular Docking*

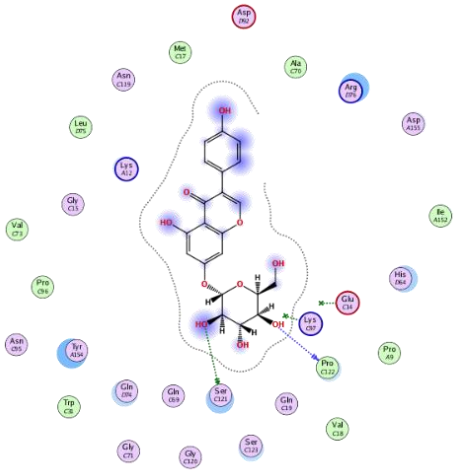
No	Nama Senyawa	ΔG	Rmsd
1	Ritonavir	-8.1536	1. 7539
2	Luteolin	-7.9353	1. 2256
3	Genistein-O-glucoside	-7.7446	2. 3335
4	Ellagacid	-6.1112	0. 9885
5	Methylsyringate	-6.0559	3. 6169
6	Rutin	-5.5778	1. 5819
7	p-Hydroxybenzoicacid	-5.2608	3. 8608
8	Gallic acid	-5.2105	3. 1096
9	Isorhamnetin-3-O-glucoside	-5.0250	3. 4969
10	Fisetin	-4.7262	3. 4970
11	Caffeicacid	-4.7080	3. 2485
12	Abscisicacid	-4.5833	3. 3509
13	3,4-Dimethoxycinnamicacid	-4.5631	3. 6356
14	Dihydrokaempferol	-4.3983	2. 1998
15	Epicatechin	-4.3793	3. 2999
16	3,4-Dihydroxybenzoicacid	-4.2953	3. 2237
17	Salicylicacid	-3.9822	5. 1727
18	Chlorogenicacid	-3.6282	3. 6819



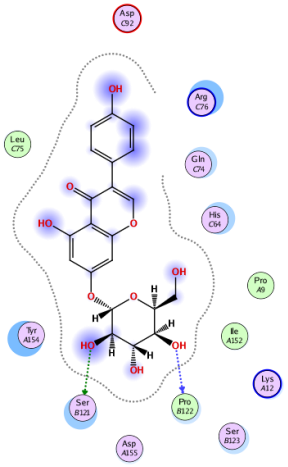
Gambar 2. Ritonavir



Gambar 3. Genistein-o-glukoside



Gambar 4. Luteolin



Gambar 5. Ellagicacid

Hasil *molecular docking* menunjukkan bahwa seluruh senyawa bioaktif madu *Tradicia cochinchinensis* yang diuji mampu berikatan dengan protein SARS-CoV-2 main protease (3CL protease). Parameter utama yang dianalisis adalah nilai energi bebas Gibbs (ΔG), yang merepresentasikan afinitas ikatan antara ligan dan protein target. Semakin rendah nilai ΔG, maka semakin stabil dan kuat interaksi ligan–protein yang terbentuk.

Validasi Docking dan Analisis RMSD

Validasi metode docking dilakukan melalui *re-docking* ligan kontrol ke dalam situs aktif protein 3CL protease. Keberhasilan docking dinilai berdasarkan nilai *root mean square deviation* (RMSD) antara pose ligan hasil docking dan struktur kristal protein. Nilai RMSD ≤ 2 Å menunjukkan bahwa metode docking yang digunakan memiliki akurasi yang baik dan dapat diandalkan (Nursanti et al., 2022).

Analisis Drug-Likeness Berdasarkan Aturan Lipinski

Tabel 2. Hasil Uji Lipinski Rule

No	Nama Senyawa	Molecular weight (g/mol)	Hidrogen Bond Acceptor	Hidrogen Bond Donor	TPSA	Log P	Rotable bond
1	Gallic acid	170.12	5	4	97.99	0.21	1
2	3,4-Dihydroxybenzoicacid	154.12	4	3	77.76	0.65	1
3	Salicylicacid	346.50	3	2	57.53	6.05	14

No	Nama Senyawa	Molecular weight (g/mol)	Hidrogen Bond Acceptor	Hidrogen Bond Donor	TPSA	Log P	Rotable bond
4	Chlorogenicacid	354.31	9	6	164.75	-0.39	5
5	Epicatechin	290.27	6	5	110.38	0.85	1
6	Caffeicacid	180.16	4	3	77.76	0.93	2
7	Rutin	610.52	16	10	269.43	-1.51	6
8	Ellagicacid	302.19	8	4	141.34	1.00	0
9	Genistein7-O-glucoside	432.38	10	6	170.05	0.34	4
10	Isorhamnetin-3-O-glucoside	478.40	12	7	199.51	0.12	5
11	p-Hydroxybenzoicacid	138.12	3	2	57.53	1.24	1
12	Fisetin	286.24	6	4	111.13	1.73	1
13	Dihydrokaempferol	288.25	6	4	107.22	1.02	1
14	Methylsyringate	212.20	5	3	86.99	1.38	4
15	3,4-Dimethoxycinnamicacid	208.21	4	1	55.76	1.83	4
16	Abscisicacid	264.32	4	2	74.60	2.25	3
17	Luteolin	286.24	6	4	111.13	1.73	1

Evaluasi kelayakan senyawa sebagai kandidat obat oral dilakukan menggunakan aturan Lipinski (*Rule of Five*), yang meliputi berat molekul, nilai logP, jumlah donor ikatan hidrogen, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen. Aturan ini banyak digunakan sebagai indikator awal bioavailabilitas oral suatu senyawa.

Analisis ADMET

Prediksi ADMET dilakukan untuk menilai sifat absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas senyawa secara komputasional. Hasil prediksi menunjukkan bahwa luteolin memiliki profil ADMET yang paling menguntungkan, terutama pada parameter

absorpsi intestinal dan toksisitas yang relatif rendah. Asam ellagat menunjukkan profil keamanan yang baik, namun diprediksi memiliki keterbatasan pada absorpsi.

Tabel 3. Hasi Uji ADMET

Compounds	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**
CaCO2 permeability (cm/s)	-4.682	-5.192	-6.362	-5.167	-5.186	-6.547	-5.111	-5.604	-6.29	-5.759	-4.94	-4.71	-4.682	-5.89	-6.472	-5.304	-5.065	-6.426
Pgp-inhibitor	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+++	--	-	---	---	+++	---
Pgp-substrat	---	--	+	---	-	+	--	---	--	---	---	---	---	+	--	---	---	---
Human Intestinal Absorption	-	---	++	+	--	+	---	---	--	-	-	---	-	---	---	--	---	--
Volume Distribution (L/Kg)	0.184	0.243	0.776	0.444	0.183	0.873	0.244	0.3	0.731	0.181	0.248	1.64	0.184	0.846	1.112	0.267	0.406	0.974
BBB Penetration	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
CYP1A2 inhibitor	---	+++	---	+++	---	---	---	---	---	+++	---	+++	---	---	---	---	+++	---
CYP2C19 inhibitor	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+++	---	---	---	---	---	---
CYP2C9 inhibitor	--	---	---	---	---	---	---	---	---	--	---	+++	--	---	---	---	-	---
CYP2D6 inhibitor	---	+	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
CYP3A4 inhibitor	---	+++	---	---	---	---	---	---	++	+++	---	+++	---	+	---	---	+++	---
CYP1A2 substrate	---	+	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	+	+++	---	+++	---
CYP2C19 substrate	--	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	--	---	---	---	---	---
CYP2C9 substrate	-	--	++	+	--	---	---	---	---	---	---	---	-	+	--	---	+++	---
CYP2D6 substrate	-	+++	+	---	---	---	---	---	---	-	---	---	-	+	---	---	++	---
CYP3A4 substrate	--	---	---	---	-	---	---	---	---	---	---	+++	--	---	---	---	---	---

Compounds	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Clearance (Log ml/min/kg)	6.403	8.482	3.11	14.743	2.574	1.611	3.456	5.406	2.572	11.159	14.358	5.045	6.403	10.295	15.829	4.947	2.536	3.34
Half-life (T1/2) (hours)	2.223	1.373	2.448	1.648	1.743	4.616	1.668	2.2	3.481	1.732	2.07	0.446	2.223	1.72	2.268	2.257	0.856	2.758
hERG Blockers	0.041	0.069	0.08	0.028	0.034	0.008	0.054	0.026	0.015	0.079	0.088	0.034	0.041	0.081	0.108	0.037	0.307	0.025
Human Hepatotoxicity	0.711	0.367	0.524	0.616	0.481	0.406	0.424	0.397	0.606	0.353	0.156	0.711	0.679	0.576	0.611	0.396	0.184	0.543
DILI	0.774	0.796	0.845	0.984	0.691	0.937	0.363	0.704	0.884	0.756	0.6	0.774	0.395	0.32	0.372	0.537	0.002	0.291
AMES Toxicity	0.262	0.65	0.58	0.67	0.286	0.756	0.275	0.482	0.856	0.592	0.163	0.262	0.505	0.596	0.604	0.371	0.125	0.386
Rat Oral Acute Toxicity	0.1	0.51	0.355	0.509	0.299	0.044	0.248	0.251	0.046	0.446	0.275	0.1	0.414	0.301	0.531	0.255	0.048	0.054
FDAMDD	0.204	0.88	0.369	0.632	0.105	0.137	0.134	0.207	0.16	0.724	0.24	0.204	0.87	0.565	0.815	0.175	0.022	0.41
Carcinogenicity	0.393	0.689	0.348	0.666	0.406	0.047	0.428	0.219	0.308	0.692	0.195	0.393	0.722	0.264	0.216	0.334	0.006	0.225
Respiratory Toxicity	0.571	0.729	0.126	0.277	0.638	0.03	0.551	0.508	0.071	0.598	0.97	0.571	0.921	0.698	0.849	0.517	0.935	0.109

PEMBAHASAN

Pendekatan *in silico* dalam penelitian ini berfungsi sebagai tahap awal untuk menganalisis potensi senyawa bioaktif yang terkandung dalam madu *Tradicia cochinchinensis* sebagai kandidat antivirus terhadap SARS-CoV-2. Fokus utama penelitian diarahkan pada evaluasi interaksi molekuler antara ligan uji dan protein target *main protease* (3CL protease), yang diketahui berperan esensial dalam proses pematangan poliprotein dan replikasi virus SARS-CoV-2 (Zhang et al., 2020). Oleh karena itu, kemampuan senyawa dalam membentuk ikatan yang stabil dengan protein ini dipandang sebagai indikator awal potensi aktivitas penghambatan enzimatik virus.

Hasil *molecular docking* menunjukkan adanya variasi nilai energi bebas Gibbs (ΔG) di antara senyawa yang diuji, yang mencerminkan perbedaan afinitas ikatan terhadap protein target. Luteolin memperlihatkan nilai ΔG paling rendah dibandingkan senyawa lain, yang

mengindikasikan kecenderungan interaksi ligan–protein yang lebih stabil. Temuan ini menunjukkan bahwa luteolin memiliki potensi lebih besar dalam membentuk kompleks ligan–reseptor yang energetik menguntungkan. Namun demikian, nilai ΔG yang rendah tidak dapat secara langsung diinterpretasikan sebagai tingginya aktivitas biologis, mengingat skor *docking* sangat dipengaruhi oleh keterbatasan algoritma *scoring function* serta kontribusi interaksi non-spesifik yang tidak sepenuhnya merepresentasikan kondisi biologis nyata (Syahrul Fadillah et al., 2023). Oleh karena itu, interpretasi afinitas ikatan perlu didukung oleh parameter tambahan untuk memperoleh gambaran potensi senyawa yang lebih komprehensif.

Analisis kestabilan konformasi ligan melalui parameter *root mean square deviation* (RMSD) memberikan informasi penting mengenai konsistensi pose ikatan ligan dalam kantong aktif protein. Hasil menunjukkan bahwa luteolin dan asam ellagat memiliki nilai RMSD yang relatif rendah, yang mengindikasikan kestabilan konformasi ikatan yang lebih baik selama proses simulasi. Kondisi ini berkaitan dengan karakteristik struktur molekul yang relatif sederhana dan rigid. Sebaliknya, genistein-O-glukosida menunjukkan nilai RMSD yang lebih tinggi, yang mencerminkan fleksibilitas konformasi yang besar akibat keberadaan gugus glikosida. Temuan ini sejalan dengan prinsip hubungan struktur–aktivitas yang menyatakan bahwa peningkatan ukuran molekul dan fleksibilitas struktural dapat menurunkan kestabilan interaksi ligan–protein dalam sisi aktif enzim (Kaharudin et al., 2022).

Selain aspek afinitas dan kestabilan ikatan, potensi senyawa sebagai kandidat obat juga sangat dipengaruhi oleh sifat fisika-kimia dan karakteristik farmakokinetiknya (Prasiska Wulandari et al., 2023). Evaluasi *drug-likeness* berdasarkan aturan Lipinski menunjukkan bahwa luteolin dan asam ellagat memenuhi sebagian besar kriteria utama, sedangkan genistein-O-glukosida melanggar beberapa parameter penting, seperti berat molekul dan jumlah donor serta akseptor ikatan hidrogen. Pelanggaran ini mengindikasikan kemungkinan keterbatasan absorpsi dan permeabilitas membran biologis, yang berimplikasi pada rendahnya bioavailabilitas oral. Hasil ini memperkuat pandangan bahwa flavonoid dalam bentuk aglikon umumnya lebih prospektif untuk dikembangkan sebagai kandidat obat dibandingkan bentuk glikosida.

Prediksi ADMET memberikan gambaran lanjutan mengenai perilaku senyawa dalam sistem biologis. Luteolin menunjukkan profil ADMET yang relatif lebih menguntungkan, khususnya pada aspek absorpsi dan toksisitas, dibandingkan senyawa lain yang diuji. Asam

ellagat diprediksi memiliki tingkat keamanan yang baik, namun menunjukkan keterbatasan dalam absorpsi. Fenomena ini merupakan karakteristik umum senyawa polifenol dengan polaritas tinggi, yang sering mengalami hambatan dalam penetrasi membran sel dan transportasi lintas epitel (Xiong et al., 2021). Temuan ini menegaskan pentingnya evaluasi farmakokinetik sejak tahap awal penapisan kandidat obat untuk meminimalkan kegagalan pada tahap pengembangan lanjutan.

Perbandingan dengan ligan kontrol ritonavir menunjukkan bahwa beberapa senyawa bioaktif dalam madu *Tradicia cochinchinensis* memiliki afinitas ikatan yang relatif sebanding terhadap protein 3CL protease. Namun, interpretasi hasil ini perlu dilakukan secara hati-hati, mengingat ritonavir bukan merupakan inhibitor spesifik 3CL protease SARS-CoV-2, melainkan protease inhibitor yang awalnya dikembangkan untuk terapi HIV (Zumla et al., 2016). Oleh karena itu, penggunaan ritonavir dalam penelitian ini dimaksudkan sebagai pembanding afinitas ikatan, bukan sebagai standar efektivitas biologis antivirus terhadap SARS-CoV-2.

Secara implikatif, hasil penelitian ini memberikan kontribusi teoretis terhadap pengembangan kandidat antivirus berbasis bahan alam, khususnya madu dan senyawa bioaktif turunannya. Identifikasi luteolin sebagai senyawa paling menjanjikan membuka peluang pengembangan lebih lanjut melalui pendekatan *lead optimization* dan formulasi farmasi. Secara praktis, temuan ini dapat menjadi dasar bagi eksplorasi sumber alami sebagai alternatif atau pendamping terapi antivirus konvensional.

Meskipun demikian, penelitian ini memiliki keterbatasan yang perlu diakui. Pendekatan *in silico* bersifat prediktif dan belum sepenuhnya merepresentasikan dinamika protein, kondisi fisiologis, serta proses metabolisme yang terjadi secara *in vivo*. Faktor-faktor seperti fleksibilitas protein, pengaruh lingkungan seluler, dan interaksi sistemik belum dapat disimulasikan secara menyeluruh. Oleh karena itu, hasil penelitian ini perlu ditindaklanjuti dengan uji *in vitro* dan *in vivo* untuk memverifikasi aktivitas antivirus serta profil keamanan senyawa secara eksperimental.

KESIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa pendekatan *in silico* dapat digunakan secara efektif sebagai tahap awal untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif madu *Tradicia cochinchinensis* sebagai kandidat antivirus terhadap SARS-CoV-2. Berdasarkan hasil *molecular docking*, analisis RMSD, evaluasi *drug-likeness*, dan prediksi ADMET, luteolin teridentifikasi sebagai senyawa

paling prospektif karena menunjukkan afinitas ikatan yang paling stabil terhadap protein 3CL protease, kestabilan konformasi yang baik, serta profil fisika-kimia dan farmakokinetik yang relatif menguntungkan dibandingkan senyawa lain yang diuji. Temuan ini memberikan kontribusi teoretis dalam pengembangan kandidat antivirus berbasis bahan alam dan memperkuat pemahaman mengenai hubungan struktur–aktivitas flavonoid terhadap protein target SARS-CoV-2, namun mengingat pendekatan *in silico* bersifat prediktif, penelitian lanjutan melalui uji *in vitro* dan *in vivo* sangat direkomendasikan untuk mengonfirmasi aktivitas antivirus, keamanan, serta potensi pengembangan luteolin sebagai kandidat obat.

DAFTAR PUSTAKA

Aditia, A. (2021). Covid-19: Epidemiologi, Virologi, Penularan, Gejala Klinis, Diagnosa, Tatalaksana, Faktor Risiko dan Pencegahan. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional, 3*(4), 653–660. https://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP/article/view/574 [Broken link]

Bahl, A. S., Verma, V. K., Bhatia, J., & Arya, D. S. (2022). Integrating in silico and in vivo approach for investigating the role of polyherbal oil in prevention and treatment of COVID-19 infection. *Chemico-Biological Interactions, 367*, 110179. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110179

Fonna, M. P. (2022). Manfaat Madu sebagai Terapi Adjuvan pada Pasien Covid-19 dengan Sakit Tenggorokan. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional, 4*(2), 511–516. https://jurnal.globalhealthsciencegroup.com/index.php/JPPP/article/view/947 [Broken link]

Hariono, M., Hidayat, I., Djunarko, I., Julianus, J., Saqallah, F. G., Khawory, M. H., Salin, N. H., & Wahab, A. (2022). Carica papaya's leaf extract inhibits SARS-CoV-2 main proteases but not human TMPRSS2: An in-vitro and in-silico study [Preprint]. arXiv. https://arxiv.org/abs/2212.00273

Kaharudin, C. L., Afkauni, A. A., Pramudyansyah, A. Y., & Prasetyo, N. (2022). Penambatan Molekul dan Simulasi Dinamika Molekular Kandungan Minyak Kayu Manis dan Minyak Serai Dapur sebagai Antibakteri Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia, 18*(2), 140. https://doi.org/10.20961/alchemy.18.2.54997.140-147

Leka, K., Hamann, C., Desdemoustier, P., Frédérich, M., Garigliany, M. M., & Ledoux, A. (2022). In vitro antiviral activity against SARS-CoV-2 of common herbal medicinal extracts and their bioactive compounds. *Phytotherapy Research, 36*(8), 3013–3015. https://doi.org/10.1002/ptr.7463

Luo, L., Zhang, J., Liu, M., Qiu, S., Yi, S., Yu, W., Liu, T., Huang, X., & Ning, F. (2021). Monofloral Triadica cochinchinensis honey polyphenols improve alcohol-induced liver disease by regulating the gut microbiota of mice. *Frontiers in Immunology, 12*, 673903. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.673903

Nursanti, O., Wardani, I., & Hadisoebroto, G. (2022). Validasi Penambatan Molekuler (Docking) (Zingiber Officinale) dan (Cymbopogon citratus) sebagai Ligan Aktif Reseptor Pparγ. *Jurnal Farmasi Higea, 14*(1), 79–94. https://doi.org/10.52689/higea.v14i1.469

Oktianti, D., Yuswantina, R., Wijayanti, F., & Ngudi Waluyo, U. (2021). Upaya Peningkatan Daya Tahan Tubuh Melalui Perilaku Hidup Bersih dan Sehat pada Masa Pandemi Covid-19.

Pradani, T. C., Manampiring, A. E., Kepel, B. J., Budiarso, F. D., & Bodhi, W. (2021). Molecular Docking terhadap Senyawa Kurkumin dan Arturmeron pada Tumbuhan Kunyit (Curcuma longa Linn.) yang Berpotensi Menghambat Virus Corona. *EBiomedik, 9*(2), 208–214. https://doi.org/10.35790/ebm.9.2.2021.31888

Prasiska Wulandari, R., Gabriel, K., Aulia Nurdin, H., Hauna Pakhrul, D. F., Salmandhiya Harits, S., Prameswari, N., Puteri Agustina Pribadi, A., & Diah Lia Aulifa. (2023). In silico study of secondary metabolite compounds in parsley (Petroselinum crispum) as a drug therapy for blood cancer (Myeloproliferative Neoplasm [MPN]) targeting JAK-2. *J. Chem. Sci, 12*(2).

Pratiwi, D., Sudrajad, H., Hendradewi, S., Setiamika, M., Kandhi, P. W., Primadewi, N., Hariyadi, V. E. N., Wicaksono, A., & Dewi, M. R. (2022). Gambaran Klinis Telinga Hidung Tenggorokan Pasien SARS-CoV-2 di RSUD Dr. Moewardi. *Smart Medical Journal, 5*(1), 60–69. https://doi.org/10.13057/smj.v5i1.54111

Sutaryono, S., Andasari, S. D., & Kasjono, H. S. (2020). Diagnosis and epidemiology of coronavirus (COVID-19) outbreak in Indonesia. *Jurnal Teknologi Laboratorium, 9*(1), 49–57. https://doi.org/10.29238/teknolabjournal.v9i1.222

Syahrul Fadillah, Y., Fakih Kurniawan, M., & Rohmayanti, T. (2023). Analisis Molecular Docking Senyawa Ekstrak Seledri (Apium Graveolens) Untuk Penghambatan Angiotensin-Converting Enzyme 2: Molecular Docking Analysis of Compounds of Celery Extract (Apium Graveolens) For Angiotensin-Converting Enzyme 2 Inhibition.

Thahara, C. A., Rizarullah, R., Atika, R. A., & Wahab, A. (2022). Potensi Pendekatan in Silico Sebagai Penghambat Aktivitas Protein Protease Utama SARS-CoV-2 dari Tiga Senyawa Tanaman Obat Jahe Merah. *Jurnal IPA & Pembelajaran IPA, 6*(3), 207–218. https://doi.org/10.24815/jipi.v6i3.24914

Wulandari, D. D. (2017). Kualitas Madu (Keasaman, Kadar Air, dan Kadar Gula Pereduksi) Berdasarkan Perbedaan Suhu Penyimpanan. *Jurnal Kimia Riset, 2*(1), 16–22. https://e-journal.unair.ac.id/JKR/article/view/3768 [Broken link]

Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C., Yin, M., Zeng, X., Wu, C., Lu, A., Chen, X., Hou, T., & Cao, D. (2021). ADMETlab 2.0: An integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Research, 49*(W1), W5–W14. https://doi.org/10.1093/nar/gkab255

Yunita, F. (2021). *Peranan Bahan Alam dalam Pandemi COVID-19*. EBERS PAPYRUS.

Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., Becker, S., Rox, K., & Hilgenfeld, R. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved a-ketoamide inhibitors. *Science, 368*(6489), 409–412. https://doi.org/10.1126/science.abb3405

Zumla, A., Chan, J. F. W., Azhar, E. I., Hui, D. S. C., & Yuen, K. Y. (2016). Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. *Nature Reviews Drug Discovery, 15*(5), 327–347. https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37