

Uji In Silico Aktivitas Senyawa Turunan Saponin Daun Bidara Arab (*Ziziphus spina-christi*.L)

Dhea July Setiawati*, Taufik Muhammad Fakhri dan Fitrianti Darusman

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

*panjilifianto@gmail.com, zulfebriges@gmail.com

Abstrack. Coronavirus is a zoonotic virus, which is a virus that is transmitted from animals to humans. Bats, bamboo rats, camels and civets are the common hosts for the Coronavirus. Coronavirus is the main source for the occurrence of SARS and MERS. The main protease of SARS-COV-2 (M pro) is one of the important targets that has been identified as the working target of COVID-19 drugs. The leaves of the Arabianbidara contain benarinic and ceanothic acids, various flavonoids, saponins, erols, tannins and triterpenes. Thisstudy aims to determine the antiviral activity of bidara arabic leaves against M protease and to determine the activity of antisarscov-2 on christinin a, christinin b, christinin c and christinin d. This test was carried out using the In-silico test. Antiviral activity can be seen from the docking results between the compound and thereceptor. Parameters observed were bond energies, inhibition constants and bond residues between christinin a, christinin b, christinin c and christinin d. The research results show. Christinin C compounds can be used for sarscov-2.

Keywords: *Arabian Lotus Leaf (Ziziphus spina-christi l.)SARS-COV-2, christinin*

Abstrak. Coronavirus merupakan virus zoonotik, yaitu virus yang ditransmisikan dari hewan ke manusia. Kelelawar, tikus bambu, unta, dan musang merupakan inang yang umumnya ditemukan pada Coronavirus. Coronavirus merupakan sumber utama untuk kejadian SARS dan MERS. Protease utama SARS-COV-2 (M pro) merupakan salah satu target penting yang telah teridentifikasi sebagai target kerja obat COVID-19. Daun dari bidara arab mengandung asam betulinat dan ceanothic, aneka flavonoid, saponin, erol,tanin dan triterpenes. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas antivirus pada daun bidara arab terhadap M protease dan mengetahui aktivitas antisarscov-2 pada christinin a, christinin b, christinin c dan christinin d. pengujian ini dilakukan menggunakan uji In-silico. Aktivitas antivirus diihat dari hasil docking antara senyawa dengan reseptor,. Parameter yang diamati adalah energi ikatan, konstanta inhibisi dan ikatan residu antara christinin a, christinin b, christinin c serta christinin d. Hasil penelitian menunjukkan. senyawa Christinin C bisa digunakan untuk sarscov-2.

Kata Kunci: *Arabian Lotus Leaf (Ziziphus spina-christi l.)SARS-COV-2, christinin*

A. Pendahuluan

Ziziphus spina-christi. L Famili dari Rhamnaceae diordo Rosales yang berisi sekitar 60marga atau lebih dari 850 spesies. Genus *Ziziphus* mempunyai spesies kurang lebih berjumlah 100 pohon dan semak gugur atau hijau sepanjang tahundi seluruh dunia (Abalaka et al.,2011).

Masyarakat telah banyak menggunakan daun bidara arab (*Ziziphus spinachristi* L.) dalam melakukan pengobatan tradisional. Sejumlah senyawa metabolit sekunder dapat ditemukan dalam tumbuhan ini, sebut saja alkaloid, saponin, flavonoid, tanin, dan steroid (Puteri dkk, 2019). Secara farmakologis, *Ziziphus* telah dilaporkan memiliki aktivitas antinociceptive (Adzu et al., 2001),antidiare (Adzuet al., 2003), antibilharzial (Alidan Hamed, 2006), analgesik (AdzudanHaruna, 2007), hepatoprotektif (Shen etAl.,2009), antihiperlipidemia (Solati dan Soleimani, 2010), obat penenang sistem saraf pusat (Waggas dan Al-Hasani, 2010), antioksidan (Abalaka et al.,2011),antidiabetes (Michel et al., 2011), antiplasmodial (Adzu, 2011), moluskisida (Hassan et al., 2011), dan surfaktan (Pordel Shahriet al., 2012).

Banyak manfaat yang bisa didapatkan dari senyawa saponin yang dihasilkan oleh daun tanaman bidara. Saponin tergolong dalam senyawaglikosida kompleks yakni terbentuk dari senyawa hasil kondensasi gula dengan sebuah senyawa hidroksil organik yang ketika dilakukan hidrolisis, maka hasilnya berupa non-gula (aglikon) dan gula(glikon). Mempunyai struktur senyawa seperti itu membuat sifat saponin menyerupai deterjen atau sabun, yang kemudian dikenal dengan istilah surfaktan alami. Mempunyai sifat utama sapo yang berarti sabun dalam Bahasa Latin membuatnya disebut saponin (Hawley, 2004 dan Calabria,2008). Rumusan masalah penelitian ini apakah senyawa cristini bisa digunakan sebagai antivirus dan apakah senyawa cristinin a, cristinin b, cristinin c dan cristinin d bisa digunakan sebagai antisarcov2 secara in silico. Tujuan dari dilaksanakannya penelitian yakni guna mengetahui aktivitas senyawa cristinina, cristinin b, cristinin c dan cristinin d sebagai antisarcov2 menggunakan metode in silico.

B. Metodologi Penelitian

Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu in silico. In silico merupakan metode yang digunakan untuk pengembangan obat baru dengan melalui komputasi molekuler sehingga pengembangan obat dapat lebih efisien dan efektif.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Data Aktivitas Biologi

Penentuan Paramete Sifat Fisikokmia

1) Koefisien Partisi (C Log P)

Koefisien partisi digunakan untuk memprediksi distribusi obat didalam tubuh. Koefisien partisi menunjukkan lipofilitas yang memudahkan suatu senyawa larut dalam lemak (Hoelz,2010).

Tabel V.1 Nilai C log P

Nama Senyawa	Nilai C log P
Christinin A	3,102
Christinin B	3,686
Christinin C	1,864
Christinin D	2,209

Dari hasil yang diperoleh pada tabel diatas menunjukkan bahwa keempat senyawa memiliki lipofilitas yang baik yaitu dengan nilai kurang dari 5 berdasarkan acuan Lipinsky rule of five (Barret,2018). Berdasarkan data diatas dari keempat senyawa yang paling baik yaitu ChristininC karena memiliki nilai koefisien partisilebih kecil dibanding tiga senyawa lainnya.

2) Kemampuan Senyawa Berikatan dengan Reseptor (CMR)

Kemampuan senyawa berikatan dengan reseptor sangat penting digunakan karena dapat mempengaruhi kerja atau efek dari obat. Faktor utama yang dapat mengikat obat ke reseptor sasaran yaitu efek hidrofobik.

Tabel V.2 Nilai CMR

Nama Senyawa	Nilai CMR
Christinin A	1,082
Christinin B	1,18
Christinin C	9,901
Christinin D	26,021

3) Bobot Molekul Senyawa

Tabel V.3 Nilai Bobot Molekul

Nama Senyawa	Bobot Molekul
Christinin A	392,45
Christinin B	460,57
Christinin C	392,45
Christinin D	490,35

Optimasi Geometri

Dilakukan optimasi geometri pada Christinin A, Christinin B, Christinin C dan Christinin D dilakukan menggunakan *software GaussView* dengan menggunakan metode DFT (*Density Functional Theory*) basis set 3-12G.

Penentuan Energi Total

Penentuan energi total dapat menunjukkan hasil konformasi yang paling stabil. Hasil penentuan energi total yang paling stabil dilihat dari nilai yang paling kecil.

Tabel V.4 Nilai Energi Total

Nama Senyawa	Energi Total
Christinin A	-1258,102306
Christinin B	-1491,487299
Christinin C	-1375,368973
Christinin D	-3124,310206

Berdasarkan data diatas energi total terendah yaitu senyawa Christinin D yang memiliki konformasi paling stabil diantara 3 senyawa yanglain yaituChristinin A, Christinin B dan Christinin C yang memiliki nilai energi total lebih besar sehingga konformasi dari tiga senyawatersebut kurang stabil.

1) Analisis Homo Lumo

Homo adalah orbital tertinggi yang diduduki elektron. Lumo adalah orbitalterendah yang tidak diduduki elektron.

Tabel V.5 Nilai Homo Lumo

Nama Senyawa	Nilai Homo	Nilai Lumo
Christinin A	-0,01489	-0,24033
Christinin B	-0,04265	-0,23829
Christinin C	-0,0037	-0,23171
Christinin D	-0,03273	-0,20834

Tabel V.6 Nilai Selisih Homo Lumo

Nama Senyawa	Nilai Selisih Homo Lumo
Christinin A	0,22544
Christinin B	0,19564
Christinin C	0,22801
Christinin D	0,17561

Berdasarkan selisih homo lumo sesuai tabel yag terdapat diatas. Menunjukkan bahwasenyawa Christinin D lebih baik karena memiliki nilai yang lebih kecil dibandingkan tiga senyawa lainnya yang artinya senyawa Christinin D dapat memiliki ikatan yang stabil antara senyawa yang digunakan.

Preparasi Struktur Molekul

Setelah dilakukan pengunduhan makromolekul, makromolekul tesebut dibuka di BIOVIA Discovery Studio. Saat pengunduhan makromolekul terdapat banyak molekul air maka dilakukan penghapusan terlebih dahulu agar tidakmengganggu proses docking. Lalu selanjutnya dilakukan preparasi menggunakan software autodock Tools, dilakukan penambaham hidrogen pada struktur lalu ditambahakn muatn parsial untuk menetralkan muatn yang terdapat pada reseptor.

Validasi Docking

Validasi dilakukan pada kondisi tanpa airkarena jika terdapat air maka air akan menghalangi ikatan ligan dengan reseptornya karena air akan membentuk ikatan hidrogen denga reseptor. Validasi docking berdasar parameter RMSD (Root Mean Square Deviation). metode validasi dikatakan valid jika nilai RMSD yang diperoleh ≤ 2 ((Thompson, 2004).Berdasarkan hasil validasi docking ligan alami diperoleh nilai RMSD 1.70 Å yang berarti nilai yang diperoleh yaitu ≤ 2 maka menandakan paarmeter docking yang digunakan telah memenuhi syarat karena semakin kecil nilai RMSD maka semakin baik. Reseptor yang digunakan yaitu 6XQU yang telah diunduh pada www.rscb.org ukuran grid box, ukuran grid centerdan spacing sesuai tabel dibawah:

Tabel V.7 Nilai Ukuran Grid Box, Ukuran Grid Center dan Spacing Validasi

Ukuran Grid			Ukuran Grid Center			Spacing
X	Y	Z	X	Y	Z	
50	48	48	3,591	1,387	14,19	0,375

Tabel V.8 Hasil Validasi Metode Docking (RMSD)

Rank	Sub Rank	Run	Binding Energy	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	75	-7,81	1,87	RANKING
1	2	71	-5,28	2,88	RANKING
2	1	10	-6,1	3,44	RANKING
2	2	81	-4,99	3,95	RANKING
3	3	79	-4,85	3,05	RANKING
4	1	13	-5,71	2,75	RANKING
4	1	30	-5,67	3,26	RANKING
4	2	42	-5,55	3,26	RANKING
	3	31	-4,97	3,07	RANKING
	4	16	-4,38	3,17	RANKING

Berdasarkan tabel diatas, nilai RMSD yang didapat yaitu 1.78 dimana nilai RMSD dibawah dari 2 Å. berdasarkan hasil yang diperoleh maka metode valid. Dan nilai binding energi yang diperoleh adalah -7.81 dimana nilai binding energi kecil sehingga ikatan antara ligan dengan reseptor baik.

Simulasi Docking Senyawa

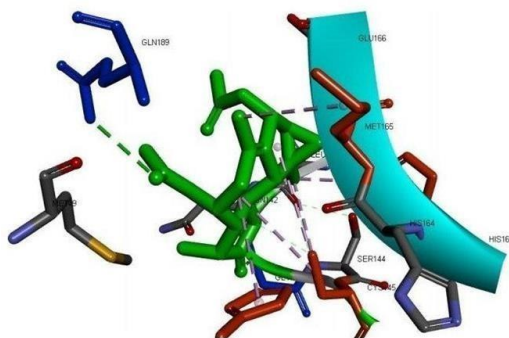
Metode docking yang digunakan yaitu metode autodock tools parameter yang digunakan yaitu metode bebas ikatan (ΔG) dan Konstanta inhibisi (K_i).

Tabel V.9 Hasil Docking Senyawa Uji

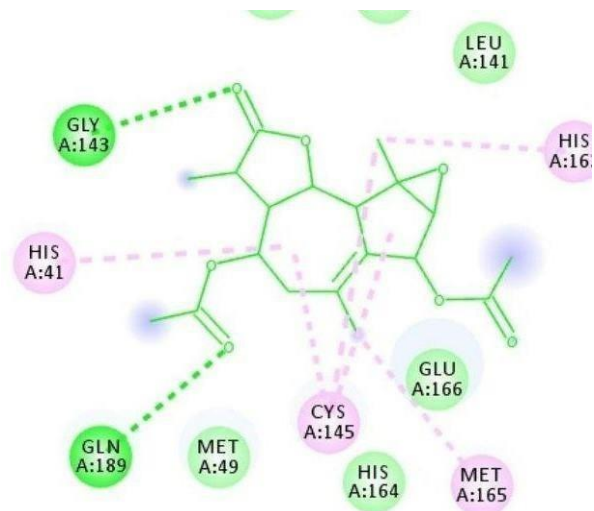
Nama Senyawa	Nilai Homo	Nilai Lumo
Christinin A	-6,46	18,32
Christinin B	-7,53	3,03
Christinin C	-7,74	2,13
Christinin D	-6,08	5,64

Analisis Hasil Docking

Hasil dari simulasi docking dianalisis menggunakan software BIOVIA Discovery Studio. Analisis dari data hasil docking yaitu untuk mengamati interaksi residu asam amino pada senyawa Christinin A, Christinin B, Christinin C dan Christinin D yang berikatan dengan reseptor. Analisis data dari hasil untuk mengamati interaksi residu asam amino pada senyawa Christinin A, Christinin B, Christinin C dan Christinin D dengan menampilkan visualisasi dari keempat senyawa tersebut terhadap reseptor.



Gambar V.1 Ikatan Residu Asam Amino Senyawa Christinin A dengan Reseptor



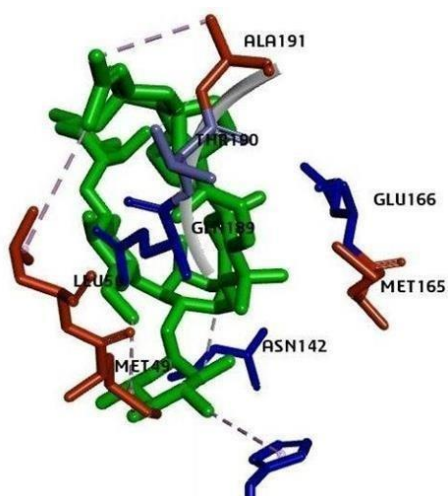
Gambar V.2 Ikatan Asam Amino 2D SenyawaChristinin A dengan Reseptor

Berdasarkan hasil visualisasi antara senyawaChristinin C dengan reseptor, menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki ikatan dengan beberapa asam amino seperti tabel dibawah:

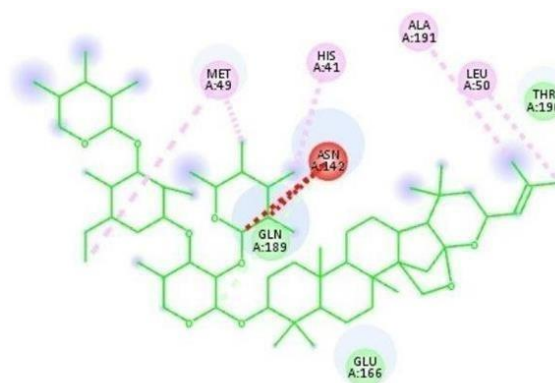
Tabel V.12 Residu Asam Amino Senyawa Christinin C

Nama Residu	Jarak	Ikatan
GLU 166	2,77029	Hidrogen
GLU 166	2,84006	Hidrogen
GLN 189	3,23481	Hidrogen
HIS 41	4,31689	Hidropobik

Pada tabel diatas Christinin C berikatan dengan asam amino yaitu glutamin histamin dan glutamat. Asam amino yang berikatan dengan Christinin C memiliki inetraksi hidrogen dan hidrofobik.



Gambar V.7 Ikatan Residu Asam AminoSenyawa Christinin D dengan Reseptor



Gambar V.8 Ikatan Asam Amino 2D SenyawaChristinin D dengan Reseptor

Berdasarkan hasil visualisasi antara senyawa Christinin D dengan reseptor, menunjukkan bahwa senyawa tersebut memiliki ikatan dengan beberapa asam amino seperti tabel dibawah:

Tabel V.13 Residu Asam Amino Senyawa Christinin D

Nama Residu	Jarak	Ikatan
UNL 1	3,52469	Hidrogen
ALA 191	4,15765	Hidropobik
UNL 1	5,01823	Hidropobik
HIS 41	4,79648	Hidropobik

Pada tabel diatas Christinin D berikatandengan asam amino yaitu alanin, histidin. Christinin D memiliki interaksi hidrogen dan hidrofobik.

Prediksi Toksisitas

Tabel V.12 Prediksi Toksisitas

Parameter	Senyawa Christinin A	Senyawa Christinin B	Senyawa Christinin C	Senyawa Christinin D
Cramer Rules	High (Class III)			
Kroes TTC Decision Tree	Negligible Risk (Low probability of a life-time cancer risk greater than 1 in 10 ⁶)			Substance would not be expected to be a safety
Benign/ Bossa Rulerbase	Negative for nongenotoxic & carcinogenicity	Negative for nongenotoxic & carcinogenicity	Structural alert for nongenotoxic & carcinogenicity	Negative for nongenotoxic & carcinogenicity

Berdasarkan hasil prediksi toksisitas dari keempat senyawa yaitu Christinin A,Christinin B, ChristininC dan Christinin D berdasarkan parameter Cramer Rules keempat senyawa tersebut termasuk kedalam kelas 3 yang artinya memiliki toksisitas yang tinggi dan masih dapat digunakan untuk penelitian. Berdasarkan parameter Kroes TTC Decision Tree Christinin A, Christinin B dan Christinin C resiko dapat diabaikan probabilitas rendah. Sedangkan pada Christinin D tidak mengandung asupan melebihi ambang batas. Berdasarkan parameter Benign/ Bossa Rulebase Christinin A, Christinin B, Christinin D tidak bersifat karsinogenik. Sedangkan Christinin D berdasarkan strukturnya dapat menyebabkan karsinogenik.

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan hasil analisis pembahasan memperoleh bahwa christinin bisa digunakan untuk antisarcov-2, tapi untuk lebih spesifik yang hanya bisa digunakan untuk sarcov-2 adalah christinin c.

Acknowledge

Oleh sebab itu, penulis ingin menyampaikan rasa terimakasih untuk semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini terutama kepada:

- a. Bapak Abdul Kudus, M.Si, Ph.D selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Islam Bandung.
- b. Ibu apt. Sani Ega Priani, S.Si., M.Si. sebagai Ketua Program Studi Farmasi Universitas Islam Bandung.
- c. Bapak apt., Taufik Muhammad Fakhri, M.S.Farm.sebagai pembimbing utama yang telah memberikan bimbingan, arahan serta dorongan kepada penulis selama penelitian melakukan studi sarjana dan dalam penyusunan skripsi ini.
- d. Ibu apt. Fitrianti Darusman,M.Si., sebagai pembimbing serta yang telah memberikan banyak motivasi dan arahan selama penelitian dan juga penyusunan skripsi ini.
- e. Bapak Aulia Fikri Hidayat, S.Si, M.Si sebagai dosen wali yang telah mendengarkan keluh kesah selama persekripsian berlangsung dan membantu penyelesaian skripsi.
- f. Seluruh staf maupun karyawan Prodi Farmasi Universitas Islam Bandung yang telah memberikan banyak bantuan dan ilmu dalam penyusunan skripsi ini.
- g. Orang tua tercinta, Ibu Dini Wachyuni yang telah banyak membantu serta memberikan doa dan kasih sayang kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
- h. Atep Abdul Wahid yang telah mendengarkan keluh kesah selama studi S1 serta membantu dalam kewarasan jiwa.
- i. apt Anna Fitri Ana., S.Farm yang telah membantu apapun yang penulis butuhkan, memberikan saran dan banyak membantu penulis dalam penelitian maupun penyusunan skripsi

Daftar Pustaka

- [1] A,Fath El-Rahman., I,Munged., A, Tegani, A,Ibrahim., A, Mohamed., H, Mohamed., A,Mubarak. (2019). Fatty Acid Composition and Biological activity of *Zizyphus spina-christi* L Seeds Oil from Sudan International Journal of Engineering and Applied Sciences (IJEAS), 6(11),21-23.
- [2] Abalaka ME, Mann A, Adeyemo SO. (2011). Studi tentang in-vitro antioksidan dan potensi pemulungan radikal bebas serta fitokimia penyaringan daun *Ziziphus mauritiana* L. dan *Ziziphus spina-christi* L. dibandingkan dengan asam askorbat. J. Med. Jenderal. 3 (2):28-34.
- [3] Abdel-Wahhab MA, Omara EA, Abdel-Galil MM, Hassan NS, Nada SA, Saeed A, dkk. Ekstrak *Zizyphus spina-christi* melindungi terhadap karsinogenesis hati yang dimulai dengan aflatoxin B1 Jurnal Tradisional Afrika, Pelengkap, dan Pengobatan Alternatif. (2007);4(3):248
- [4] Adzu B, Amos S, Amizan M, Gamaniel K. Evaluasi efek antidiare dari Kulit batang *Zizyphus spina-christi* pada tikus. Acta Tropica. (2003); 87 (2):245-50.
- [5] Adzu B, Amos S, Wambebe, Gamaniel K. Antinociceptive activity of *Zizyphus spina-christi* L root bark extract. Fitoterapia. (2001): 72 (4); 344-50.
- [6] Adzu B, Haruna KA. Studi on the use of *Zizyphus spina-christi* L against pain in rats and mice. African Journal Of Biotechnology. (2007);6(11);1317-24.
- [7] Ali SA, Hamed MA (2006). Pengaruh *Ailanthus altissima* dan *Zizyphus spina-christi* pada infestasi Bilharzia pada tikus: histologi dan studi histopatologi. J. Appl. Sci. 6: 1437-1446.
- [8] Arbonnier, M.; Pohon, semak dan liana di zona kering Afrika Barat; CIRAD, Margraf Publishers GmbH, Paris, Prancis; (2004).
- [9] Asgarpanah, J, Haghihat E. (2012). Phytochemistry and pharmacologic properties of

Ziziphusspina christi (L.) Willd. Hlm 2335.

- [10] Barret, R. (2018). Lipinski's Rule of Five. In *Therapeutical Chemistry*. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: From malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. (2012);42(2):145-53.
- [11] Bikadi Z, Hazai E. Application of the PM6 semi-empirical method to modelin proteins enhances docking accuracy of AutoDock. *JCheminform*.(2009);
- [12] <https://doi.org/10.1186/1758-2946-1-15>
- [13] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir/ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med* (2020) Mar 18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa200128>
- [14] Chandwani A, Shuter J. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Ther Clin Risk Manag* (2008); 4: 1023-1033.
- [15] Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* (2020);92:418-23.