

**PREDIKSI KANDIDAT SENYAWA HASIL ISOLASI DARI KULIT  
BATANG *Sesbania grandiflora* (L.) SEBAGAI ANTI-INFLAMMASI  
COVID-19 MENGGUNAKAN ANALISIS *NETWORK PHARMACOLOGY*,  
*MOLECULAR DOCKING* DAN *MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS***

(Skripsi)

Oleh

Havier Maheswara Putra



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2023**

## ABSTRAK

### PREDIKSI KANDIDAT SENYAWA HASIL ISOLASI DARI KULIT BATANG *Sesbania grandiflora* (L.) SEBAGAI ANTI-INFLAMMASI COVID-19 MENGUNAKAN ANALISIS *NETWORK PHARMACOLOGY, MOLECULAR DOCKING, DAN MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS*

Oleh

Havier Maheswara Putra

Turi putih (*S. grandiflora*) merupakan salah satu tumbuhan asli Indonesia yang biasa dimanfaatkan sebagai anti-inflammasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan senyawa yang potensial sebagai anti-inflammasi COVID-19 menggunakan analisis *Network Pharmacology, Molecular Docking, dan Molecular Dynamics Simulations*. Senyawa yang berhasil diisolasi dari kulit batang turi putih dan target proteinnya diperoleh melalui proses *data mining*, dan dibuat jaringan senyawa-target protein. Selanjutnya, jaringan target protein untuk penyakit inflammasi COVID-19 juga dibuat agar dapat digabungkan dengan jaringan senyawa-target protein. Selanjutnya, jaringan *Protein-Protein Interaction* (PPI) dibangun, berdasarkan target protein yang mengalami *overlapping*. Target protein dengan nilai *degree* tertinggi secara berurutan adalah SRC, MAPK1, HSP90AA1, PIK3R1, AKT1, RELA, JAK2, PTPN11, NFKB1, ERBB2 dengan nilai *degree* masing-masing yakni 23, 19, 17, 17, 16, 14, 14, 13, 13, dan 11. Setelah itu, dilakukan *filtering* berdasarkan topologi *degree, betweenness centrality, dan closeness centrality*, untuk mendapat target protein paling signifikan dengan hasil target protein SRC, MAPK1, PIK3R1, HSP90AA1, dan AKT1. Berdasarkan GO & KEGG *Enrichment Analysis*, target protein signifikan kebanyakan berasosiasi dengan anotasi *Biological Processes response to hormone* dan KEGG *Pathway* yakni *MAPK signalling pathway & PIK3-Akt signalling pathway* dalam *pathway in cancer*. Berdasarkan validasi *Molecular Docking*, senyawa sesbgrandiflorain A memiliki energi ikatan terbaik sebesar -9 kcal/mol dengan membentuk 3 ikatan hidrogen pada LYS 295 (4,65 Å), THR 338 (5,41 Å), PHE 405 (3,10 Å) dengan target protein SRC serta stabil selama *Molecular Dynamics Simulations* berdasarkan nilai rata-rata RMSD & RMSF masing-masing sebesar 1,1 Å dan 0,65 Å.

Kata kunci: *S. grandiflora*, anti-inflammasi, COVID-19, *Network Pharmacology, Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulations*

## ABSTRACT

### PREDICTION OF CANDIDATE COMPOUNDS ISOLATED FROM *Sesbania grandiflora* (L.) STEM BARK AS ANTI-INFLAMMATORY COVID-19 USING NETWORK PHARMACOLOGY ANALYSIS, MOLECULAR DOCKING, AND MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS

Oleh

Havier Maheswara Putra

White turi (*S. grandiflora*) is a native Indonesian plant which is commonly used as an anti-inflammatory. The aim of this study was to obtain potential compounds as anti-inflammatory for COVID-19 using Network Pharmacology, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Simulations analysis. Compounds that were successfully isolated from the stem bark of white turi and their protein targets were obtained through a data mining process, and a compound-protein target network was made. Furthermore, the protein target network for the inflammatory disease COVID-19 was also made so that it could be combined with the protein target compound network. A Protein-protein interaction (PPI) network is constructed based on the overlapping protein targets. The protein targets with the highest degree values sequentially are SRC, MAPK1, HSP90AA1, PIK3R1, AKT1, RELA, JAK2, PTPN11, NFKB1, ERBB2 with respective degree values of 23, 19, 17, 17, 16, 14, 14, 13, 13, and 11. After that, filtering was carried out based on topology degree, betweenness centrality, and closeness centrality, to get the most significant protein targets with the results of protein targets SRC, MAPK1, PIK3R1, HSP90AA1, and AKT1. Based on GO & KEGG Enrichment Analysis, significant protein targets are mostly associated with the annotation of Biological Processes response to hormone and KEGG Pathway namely MAPK signalling pathway & PIK3-Akt signalling pathway in pathway in cancer. Based on Molecular Docking validation, sesbagrandidflorin A has the best bond energy of -9 kcal/mol by forming 3 hydrogen bonds at LYS 295 (4.65 Å), THR 338 (5.41 Å), PHE 405 (3.10 Å) with SRC protein targets and stable during Molecular Dynamics Simulations based on RMSD & RMSF mean values of 1.1 Å and 0.65 Å, respectively.

Keywords: *S. grandiflora*, anti-inflammatory, COVID-19, Network Pharmacology, Molecular Docking, Molecular Dynamics Simulations

**PREDIKSI KANDIDAT SENYAWA HASIL ISOLASI DARI KULIT  
BATANG *Sesbania grandiflora* (L.) SEBAGAI ANTI-INFLAMMASI  
COVID-19 MENGGUNAKAN ANALISIS *NETWORK PHARMACOLOGY*,  
*MOLECULAR DOCKING*, DAN *MOLECULAR DYNAMICS SIMULATIONS***

Oleh

Havier Maheswara Putra

Skripsi

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar  
SARJANA SAINS

Pada  
Jurusan Kimia  
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2023

Judul Skripsi

: **PREDIKSI KANDIDAT SENYAWA  
HASIL ISOLASI DARI KULIT BATANG  
*Sesbania grandiflora* (L.) SEBAGAI ANTI-  
INFLAMMASI COVID-19  
MENGUNAKAN ANALISIS *Network  
Pharmacology, Molecular Docking* DAN  
*Molecular Dynamics Simulations***

Nama Mahasiswa

: **Havier Maheswara Putra**

Nomor Pokok Mahasiswa

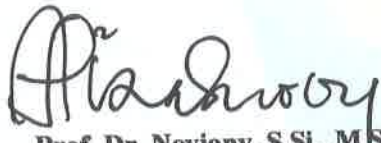
: 1917011088

Fakultas

: Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Menyetujui

Komisi Pembimbing



Prof. Dr. Noviany, S.Si., M.Si.  
NIP.197311191998022001



Dr. Wisnu Ananta Kusuma, S.T., M.T.  
NIP.197111102005011005

Ketua Jurusan Kimia



Mulyono, Ph.D.

NIP.197406112000031002

**MENGESAHKAN**

1. Tim Penguji  
Ketua

: **Prof. Dr. Noviany, S.Si., M.Si.**



.....

Sekretaris

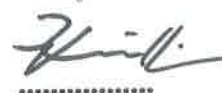
: **Dr. Wisnu Ananta Kusuma, S.T., M.T.**



.....

Penguji

Bukan Pembimbing : **Rinawati, S.Si., M.Si., Ph.D**



.....

2. **Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**



**Dr. Eng. Heri Satria, M. Si.**  
NIP. 197110012005011002

**Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 28 Juli 2023**

## PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Havier Maheswara Putra  
Nomor Pokok Mahasiswa : 1917011088  
Jurusan : Kimia  
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam  
Perguruan Tinggi : Universitas Lampung

Menyatakan dengan sebenar-benarnya dan sesungguhnya, bahwa skripsi saya yang berjudul “**Prediksi Kandidat Senyawa Hasil Isolasi dari Kulit Batang *Sesbania grandiflora* (L.) Sebagai Anti-inflammasi COVID-19 Menggunakan Analisis *Network Pharmacology*, *Molecular Docking* dan *Molecular Dynamics Simulations***” adalah benar karya saya sendiri, baik gagasan, hasil dan analisisnya. Selanjutnya saya juga tidak keberatan jika sebagian atau seluruh data di dalam skripsi tersebut digunakan oleh dosen atau program studi untuk kepentingan publikasi, sepanjang nama saya disebutkan dan terdapat kesepakatan sebelum dilakukan publikasi.

Bandar Lampung, 4 Oktober 2023

Yang menyatakan,



Havier Maheswara Putra  
NPM 1917011088

## RIWAYAT HIDUP



Penulis dilahirkan di Jakarta pada tanggal 2 Juni 2001 sebagai anak sulung dari empat bersaudara dari pasangan Bapak Sutrisno dan Ibu Dermawanti Pardede. Penulis mengawali pendidikan formal di TK Santa Maria tahun 2005-2007, kemudian melanjutkan di SD Strada St. Fransiskus Xaverius II Jakarta tahun 2007-2011 dan SD Strada Nawar Bekasi tahun 2011-2013, selanjutnya di SMP Penuai Bekasi tahun 2013-2016 dan melanjutkan di SMA Negeri 80 Jakarta yang diselesaikan pada tahun 2019. Pada tahun 2019, penulis diterima di Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi (SBMPTN).

Pengalaman organisasi penulis dimulai sejak menjadi Anggota Kader Muda Himaki (KAMI) FMIPA Universitas Lampung periode 2019, dan Anggota Biro Kesekretariatan Himaki FMIPA Universitas Lampung Periode 2020. Pada bulan Februari hingga Maret 2022, penulis melakukan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Kelurahan Cipinang Cempedak, Kecamatan Jatinegara, Kota DKI Jakarta selama 40 hari. Selain itu, penulis juga menjalani program MBKM BKP Riset di Pusat Studi Biofarmakat Tropika pada bulan September 2022 hingga Januari 2023.



Selama masa perkuliahan, penulis menjadi salah satu mahasiswa penerima bantuan pendidikan Karju Jakarta Mahasiswa Unggul dari Pemerintah Provinsi DKI Jakarta pada tahun 2019 hingga 2022.

*Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan hidayah-Nya Penulis mempersembahkan karya ini teruntuk :*

*Kedua Orang Tua Tersayang*

*Yang telah membesarkan, mendidik, mendo'akan, memberikan kasih sayang dan dukungan kepada penulis, Semoga Tuhan Yesus memberkati*

*Adik dan Keluarga Besar Penulis*

*Yang telah memberikan dukungan dan semangat*

*Prof. Dr. Noviany, M.Si. dan Dr. Wisnu Ananta Kusuma, S.T., M.T.*

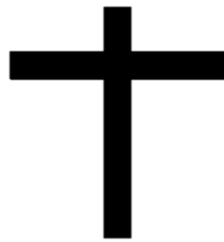
*Yang telah sabar membimbing, memberikan ilmu, serta saran dan masukannya selama menempuh pendidikan dan penelitian di kampus*

*Para Sahabat-sahabat*

*Yang selalu sabar menemani, memberikan keceriaan, motivasi dan semangat*

*Almamater Tercinta  
Universitas Lampung*

## MOTTO



*Keluaran 14:14*

*TUHAN akan berperang untuk kamu, dan kamu akan  
diam saja.*

*Roma 12:16*

*Hendaklah kamu sehati sepikir dalam hidupmu bersama;  
janganlah kamu memikirkan perkara-perkara yang tinggi,  
tetapi arahkanlah dirimu kepada perkara-perkara yang  
sederhana. Janganlah menganggap dirimu pandai!*

## SANWACANA

Segala puji bagi Tuhan Yang Maha Esa atas segala nikmat dan karunia-Nya yang tak terhingga serta kasih sayang yang selalu diberikan pada penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Prediksi Kandidat Senyawa Hasil Isolasi dari Kulit Batang *Sesbania grandiflora* (L.) Sebagai Anti-inflammasi COVID-19 Menggunakan Analisis *Network Pharmacology*, *Molecular Docking* dan *Molecular Dynamics Simulations*”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains di Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lampung.

Penulis menyadari bahwa penyelesaian skripsi ini tidak lepas dari bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak. Teriring doa'a yang tulus, penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Tuhan Yesus atas kasih dan anugerah-Nya membimbing penulis sampai sekarang. Pujilah Tuhan!
2. Penyemangat terbesar dalam hidupku, kedua orang tua, Bapak Sutrisno dan Ibu Dermawanti Pardede, serta adik-adikku, Elsa, Sachio, dan Hans yang selalu mendo'akan, memberikan kasih sayang, motivasi dan dukungannya kepada penulis dalam keadaan apapun.
3. Ibu Prof. Dr. Noviany, S.Si., M.Si. selaku Pembimbing Pertama yang banyak memberikan ilmu, bimbingan, dukungan, doa, semangat, serta kritik dan saran kepada penulis selama proses perencanaan, pelaksanaan, dan penulisan dalam skripsi ini.
4. Bapak Dr. Wisnu Ananta Kusuma, S.T., M.T. selaku Pembimbing Kedua yang telah memberikan ilmu, bimbingan, bantuan, kritik, dan saran kepada penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.

5. Ibu Rinawati, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku Pembahas yang telah memberikan banyak saran dan masukan positif kepada penulis.
6. Bapak Diky Hidayat, S.Si., M.Sc., Ph.D, selaku Pembimbing Akademik yang selalu sabar membimbing, memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis selama masa perkuliahan.
7. Bapak Mulyono, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku Ketua Jurusan Kimia FMIPA Universitas Lampung.
8. Bapak Dr. Eng. Heri Satria, M.Si. selaku Dekan FMIPA Universitas Lampung.
9. Bapak/Ibu Dosen dan Kepala Laboratorium Jurusan Kimia atas bantuan dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh pendidikan di Universitas Lampung.
10. Para *Staf* dan Laboran Jurusan Kimia FMIPA Unila, Pak Rudi, Bu Endang, Mba Yuni, Mas Nomo, Mba Wit dan Mba Della atas segala bantuan yang diberikan kepada penulis.
11. Bapak Dr. Wisnu Ananta Kusuma, S.T., M.T., Bapak Novriyandi Hanif, M.Sc, D.Sc, Bapak Dr. Mohammad Rafi, M.Si., beserta dosen-dosen Departemen Kimia IPB University dan Pusat Studi Biofarmaka Tropika IPB University atas bantuan dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
12. Gembala GBI Sentral Citra Gran Bapak Pdt. Dr. Naftali Untung beserta keluarga, Bapak dan keluarga sponsor, Opung Napoli dan keluarga, Pak Octavianus dan keluarga, serta para jemaat atas dukungan, bantuan, dan doa tiada hentinya. Tuhan Yesus memberkati.
13. Teman-teman di *WISE Community*: Kak Michell, Samuel, Bang Arman, Bang Julianus, Kak Tamiko, Bang Hendro, Kak Feli, Kak Daud, Koh Ezra, Irends, Nena, Timothy, Daniel, Kak Adit, Kak Ayu, Yesua, Chayra, Khelin, David, David Amin, Cylda, Gani, Grace, Rachel, Wahyu, Koh Yere, Kak Zafnat, dan Ci Tari, serta teman-teman lainnya. Tuhan Yesus memberkati.
14. Kakak dan teman senasib dan sepenanggungan: Kak Arif, M.Si., Syangap, S.Si., Kak Jere, S.Si. Terimakasih atas kebersamaan, saran,

nasehat, canda tawa, serta dukungannya kepada penulis.

15. *My partner Noviany's Research 2019*: Jihan, Sayidah, dan Devi. *Big Thanks for* kebersamaan, ilmu dan semangatnya. *You're doing great!*
16. Kakak-kakak *Noviany's Research Group*: Kak Arif, Kak Hanif, Kak Wulan, Kak Ofri, Kak Rista, Kak Renni, Mba Azizah, Mba Aul, dan kakak-kakak yang lainnya. Terimakasih banyak atas ilmu, dukungan dan semangatnya. Maaf ya kak/mba suka ngerepotin.
17. Adik-adik *Noviany's Research Group*: Anatasya, Dilla, Siti, Icik, Vio, Govin, Inggit dan Julia terimakasih atas kerja sama serta *support* nya selama ini.
18. Kakak-kakak Lab. Kimia Organik dan Biokimia: Kak Arif, Kak Hanif, Kak Raifar, Kak Syahrul, Kak Andika, Kak Jere, Kak Antin, Kak Andi, Kak Hendriko, Kak Nia, Mba Rinda, Mba Kartika, Mba Ramy, Mba Aul, Mba Azizah, yang telah banyak membantu penulis. Terimakasih banyak atas ilmu, dukungan dan semangatnya
19. Kawan-kawan Lab. Kimia Organik: Jihan, Devi, Sayidah, Kak Rista, Kak Reni, Kak Ofri, Kak Antin, Kak Armi, Kak Andi, Kak Farah, Kak Hendriko, Kak Nia, Kak Andika, Bang Hadi, Kania, Akmal, Mas Unggul, Qonita, Fitri, Maysya, dan Ara. Terimakasih atas bantuan, ilmu, semangat dan dukungannya kepada penulis.
20. Teman-Teman *Chemistry'19 Kelas C for Caring Each Other*: Pak Ketu Eki, Pak Waketu Zul, Adiya, Akmal, Dinus, Dwiky, Niko, Rangga, Syangap, Mas Unggul, Rara, Hilda, Ahda, Adhel, Marcella, Aidha, Alya, Angelina, Chinta, Dania, Datun, Dita, Fira, Hernita, Jihan Nafisah, Jihan Nabilah, Opi, Partini, Renni, Sayidah, Sinta, Sinur, Verinda, Zahra, Amel, Ariel, Putri, dan Silvi. Terimakasih banyak atas kebersamaan, keceriaan, semangat dan dukungan kepada penulis.
21. Para laki-laki di *Chemistry'19 Boys*: Arya, Dinus, Wailhaq, Adiya, Afif, Akmal, Dito, Dwiky, Isro, Eki, Niko, Fatur, Ibnu, Bang Hadi, Ucup, Mas Unggul, Tio, Farich, Rangga, Zul, Barep, Donny, Bayu, Syangap, dan Yohanes. Terimakasih banyak atas kebersamaan, keceriaan, semangat dan dukungan kepada penulis.

22. *Chemistry '19* yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu. Terimakasih atas kebersamaan, pengalaman, motivasi serta dukungan kepada penulis selama perkuliahan. Chemistry '19.
23. Keluarga Besar Biro Kesekretariatan Himaki 2020: Kak Aan, Kak Kana, Arya, Cindy, Devy, Ejak, Kak Nia, Kak Tri, Kak Wulan, Qonita, Rara, Selvia, Widya, Kak Aul, Ayur, Kak Fani, Putri, dan Rifdah. Terimakasih atas pengalaman, dukungan dan kerja samanya kepada penulis.
24. Teman-teman dan kakak-kakak seperjuangan di MBKM Riset IPB University: Kak Fabians, Kak Henny, Sayidah, Devi, dan Fatur. Terimakasih atas pengalaman, dukungan dan kerja samanya kepada penulis.
25. Keluarga KKN Jakarta 14: Fathin, Iyan, Viana, Magda, dan Bella. Terimakasih atas kerja sama dan rasa kekeluargaan yang telah kalian ciptakan.
26. Kakak-kakak Kimia angkatan 2016, 2017, 2018 atas bimbingannya dan adik-adik Kimia angkatan 2020, 2021, 2022 atas dukungan, do'a dan semangat yang diberikan kepada penulis.
27. Bapak Sahat Manurung, Bapak Wawan, Bang Nuel, serta rekan-rekan kerja di PT. Talenta Gelora Serafim. Terimakasih atas dukungan dan bantuan yang diberikan kepada penulis.
28. Almamater tercinta Universitas Lampung.
29. Semua pihak yang telah membantu dan mendukung penulis dalam penyusunan skripsi ini.
30. *Last but not least, I want to thank me for believing in me, I want to thank me for doing all this hard work. I wanna thank me for having no days off. I wanna thank me for never quitting. I wanna thank me for always being a giver and trying to give more than I receive. I wanna thank me for trying to do more right than wrong. I wanna thank me for being me at all times.*

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, akan tetapi sedikit harapan semoga skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua.

Bandar Lampung, 4 Oktober 2023

Penulis

**Havier Maheswara Putra**



## DAFTAR ISI

Halaman

<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xx</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xxii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>xxiii</b>
<b>I. PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan Penelitian .....	5
1.3 Manfaat Penelitian .....	5
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1 <i>Fabaceae</i> .....	6
2.2 Turi Putih ( <i>Sesbania grandiflora</i> ).....	6
2.3 Kegunaan dan Efek Farmakologi <i>Sesbania grandiflora</i> .....	8
2.4 Kandungan Fitokimia dalam <i>Sesbania grandiflora</i> .....	9
2.5 Senyawa Metabolit Sekunder .....	9
2.6 Senyawa Metabolit Sekunder dari <i>Sesbania grandiflora</i> .....	10
2.7 Metode Pemisahan Senyawa Metabolit Sekunder.....	11
2.7.1 Isolasi .....	11
2.7.2 Ekstraksi .....	12
2.7.3 Kromatografi.....	13
2.8 Karakterisasi Senyawa Secara Spektroskopi .....	18
2.8.1 Spektroskopi Resonansi Magnetik Inti (RMI).....	18
2.9 COVID-19 .....	20
2.9.1 Siklus Hidup COVID-19 .....	21
2.9.2 Penyebaran COVID-19.....	23
2.10 Anti-inflammasi .....	23
2.11 <i>Network Pharmacology</i> .....	24

2.11.1 Teori Inti <i>Network Pharmacology</i> .....	25
2.11.2 Metode Umum pada <i>Network Pharmacology</i> .....	27
2.11.3 Keuntungan <i>Network Pharmacology</i> .....	29
2.12 <i>Molecular Docking</i> .....	30
2.13 <i>Molecular Dynamics Simulations</i> .....	31
2.14 Sumber Informasi Database .....	36
2.15 Perangkat Lunak .....	39
<b>III. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>42</b>
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian .....	42
3.2 Alat dan Bahan .....	42
3.3 Prosedur Penelitian .....	42
3.3.1 Analisis <i>Network Pharmacology</i> .....	42
3.3.2 <i>Molecular Docking</i> .....	45
3.3.3 <i>Molecular Dynamics Simulations</i> .....	46
<b>IV. HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>47</b>
4.1 Database Senyawa Kimia dari Kulit Batang <i>Sesbania grandiflora</i> yang Sudah Diisolasi .....	47
4.2 Jaringan atau <i>Network</i> Target Protein Senyawa yang Terkait Kulit Batang <i>Sesbania grandiflora</i> .....	48
4.3 Jaringan atau <i>Network</i> Target Protein yang Terkait dengan Inflammasi COVID-19 .....	50
4.4 Jaringan atau <i>Network</i> antara Senyawa Target dengan Target Penyakit Beserta Titik Potongnya .....	51
4.5 <i>Protein-protein Interaction (PPI) Network</i> dan Target Signifikan .....	53
4.6 GO & KEGG <i>Enrichment Analysis</i> .....	57
4.7 <i>Molecular Docking</i> .....	64
4.8 <i>Molecular Dynamics Simulations</i> .....	78
<b>V. KESIMPULAN .....</b>	<b>82</b>
5.1 Kesimpulan .....	82
5.2 Saran dan Masukan .....	83
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>84</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>99</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Sistem pelarut pada KLT .....	15
2. Jenis-jenis padatan untuk penyerap pada kromatografi kolom .....	17
3. Beberapa cara analisis <i>Network Pharmacology</i> .....	28
4. Interaksi ikatan hidrogen dari hasil <i>Molecular Docking</i> .....	69
5. Perbandingan residu yang berinteraksi .....	73

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Tanaman turi putih .....	7
2. Struktur senyawa hasil isolasi dari kulit batang turi putih.....	10
3. Struktur senyawa hasil isolasi dari akar tanaman turi putih.....	11
4. Letak pergeseran kimia pada $^1\text{H-NMR}$ .....	19
5. Letak pergeseran kimia senyawa organik pada $^{13}\text{C-NMR}$ .....	19
6. Coronavirus beserta pertumbuhannya.....	20
7. Siklus hidup COVID-19 dalam tubuh.....	22
8. Tampilan interaksi pada <i>Network Pharmacology</i> .....	25
9. Tampilan dari <i>Molecular docking</i> .....	31
10. Tahapan Simulasi MD.....	35
11. Struktur senyawa-senyawa hasil isolasi dari kajian literatur .....	48
12. Jaringan senyawa-target protein.....	49
13. Struktur senyawa golongan 2-arilbenzofuran. ....	49
14. Struktur senyawa vignafuran.....	50
15. Struktur senyawa regiafuran A.....	50
16. Jaringan target protein inflammasi COVID-19.....	51
17. Gabungan jaringan target antara senyawa dengan penyakit inflammasi COVID-19.....	52
18. Diagram Venn antara target protein senyawa dengan target protein penyakit. .....	53
19. Jaringan PPI .....	54
20. Jaringan target protein yang paling signifikan. ....	55
21. PPI Protein signifikan dengan TNF dan IL-6 .....	56
22. GO & KEGG <i>Enrichment Analysis</i> .....	59
23. Jalur KEGG MAPK <i>Signalling</i> .....	60

24. Jalur PIK3-Akt <i>signaling</i> .....	61
25. Protein SRC yang terlibat di Jalur MAPK <i>signalling</i> .....	62
26. Protein SRC yang terlibat di Jalur PIK3-Akt <i>signaling</i> .....	63
27. Hasil skrining <i>docking</i> .....	65
28. Hasil <i>docking</i> ulang 3 ligan terbaik.....	66
29. Visualisasi <i>docking</i> ligan sesbagrاندilforain A .....	66
30. Visualisasi <i>docking</i> ligan sesbagrاندilforain B .....	67
31. Visualisasi <i>docking</i> ligan sesbagrاندilforain C. ....	68
32. Visualisasi <i>docking</i> senyawa-senyawa penghambat SRC.....	69
33. Visualisasi <i>docking</i> senyawa-senyawa penghambat TNF.....	71
34. Visualisasi <i>docking</i> senyawa-senyawa penghambat IL-6.....	73
35. Struktur senyawa <i>docking</i> . ....	75
36. Struktur senyawa-senyawa penghambat SRC.....	76
37. Struktur senyawa-senyawa penghambat TNF.....	77
38. Struktur senyawa-senyawa penghambat IL-6 .....	78
39. Plot RMSD selama <i>Molecular Dynamics Simulations</i> .....	79
40. Plot RMSF selama <i>Molecular Dynamics Simulations</i> .....	80

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Bagan Penelitian.....	100
2. Data Senyawa. dan Kode SMILES .....	101
3. Hasil analisis <i>Lipinsky Rule of Five</i> dan parameter absorpsi .....	102
4. Topologi senyawa terhadap target protein .....	102
5. Topologi target protein senyawa protein.....	103
6. Topologi 300 target protein inflammasi COVID-19.....	106
7. Topologi jaringan PPI .....	112
8. Peringkat 50 teratas <i>GO &amp; KEGG Enrichment Analysis</i> .....	113
9. Hasil skrining <i>docking</i> .....	116
10. Hasil <i>docking</i> ulang senyawa dengan ligan asli.....	117

## DAFTAR SINGKATAN

SRC	<i>Proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase protein</i>
MAPK1	<i>Mitogen-activated protein kinase 1 protein</i>
HSP90AA1	<i>Heat shock protein 90 alpha protein</i>
PIK3R1	<i>Phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1 protein</i>
AKT1	<i>Ak strain transforming serine/threonine kinase 1 protein</i>
RELA	<i>REL-associated protein involved in NF-<math>\kappa</math>B heterodimer formation, nuclear translocation and activation</i>
JAK2	<i>Janus kinase 2</i>
PTPN11	<i>Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 11</i>
NFKB1	<i>Nuclear factor kappa B subunit 1</i>
ERBB2	<i>Erythroblastic oncogene B</i>
GO	<i>Gene ontology</i>
KEGG	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>

## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pada Desember 2019 di dataran Tiongkok muncul penyakit pernapasan yang mematikan disebabkan oleh coronavirus jenis baru, dikategorikan sebagai SARS-CoV-2, dan telah menyebabkan pandemi penyakit pernapasan yang disebut sebagai COVID-19. Tepatnya pada tanggal 31 Desember 2019 *World Health Organization* (WHO) di Beijing telah menerima informasi mengenai sekelompok pasien yang menderita pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya dari kota yang sama juga. Kasus ini pun meningkat setiap harinya secara terus menerus dan memuncak di akhir Januari hingga awal bulan Februari tahun 2020. Menurut *World Health Organization* (2019), menjelaskan bahwa virus corona ini berasal dari jenis CoV atau *coronaviruses* yang dapat menimbulkan penyakit mulai dari yang gejala ringan seperti flu biasa hingga bisa menjadi yang lebih parah seperti badai sitokin akibat dari inflammasi. Sedangkan untuk jenis *novel coronavirus* (n-CoV) ini merupakan virus jenis baru yang belum bisa diidentifikasi sebelumnya pada manusia.

Dengan semakin berkembangnya ilmu disiplin seperti biologi komputasi, bioinformatika, kecerdasan buatan, dan ilmu data besar atau *big data*, penelitian medis dan ilmu kehidupan telah memasuki era data besar atau *big data*. Aspek penting dalam pendekatan ini adalah untuk menganalisis hubungan antara terjadinya suatu penyakit dengan mekanisme kerja obat dari perspektif suatu jaringan biomolekuler, dan menggunakan jaringan yang diperoleh untuk mendapatkan suatu kesimpulan dalam hal ini untuk mengatasi penyakit COVID-19. Hal tersebut telah menyebabkan perubahan besar dan tantangan baru dalam bidang penelitian medis sehingga muncullah *Network Pharmacology* dengan



bidang ilmu terkait seperti bioinformatika, sistem biologi, sistem farmakologi, kedokteran jaringan, kecerdasan buatan, dan ilmu *big data*. Dikarenakan dengan kemajuan pesat dalam bidang bioinformatika, biologi sistem, dan polifarmakologi, penemuan obat berbasis jaringan (*network-based*) dianggap sebagai pendekatan yang menjanjikan untuk pengembangan obat yang hemat biaya (Wang *et al.*, 2020). Selain itu, bila dibandingkan dengan penelitian obat tradisional, *Network Pharmacology* adalah disiplin ilmu baru yang inovatif, dan memiliki orisinalitas atau keasliannya sendiri yang dapat menganalisis interaksi antara obat dan sistem biologis yang kompleks dari perspektif jaringan biologis dan menekankan pada perubahan dari satu target ke target jaringan. Beberapa penelitian terdahulu sudah menggunakan *Network Pharmacology* dalam melakukan prediksi untuk penemuan obat, seperti dalam mengobati kanker (Rustamaji *et al.*, 2022), penyakit pernafasan (Wu *et al.*, 2020), dan lain-lain. Pendekatan *Network Pharmacology* juga sudah digunakan dalam pengobatan penyakit COVID-19, seperti menggunakan kombinasi dari berbagai protein dalam COVID-19 untuk mengidentifikasi sistem biologinya.

Dalam ranah penelitian dan pengembangan obat, studi farmakokinetik dan penelitian proses metabolisme obat dilakukan untuk mengembangkan agen terapi baru yang melibatkan metode *in vivo* maupun *in vitro*. Namun, perlu 15 tahun untuk dapat melakukan pengembangan obat. Dalam situasi meningkatnya tekanan untuk dapat mengurangi waktu dan biaya untuk penemuan obat yang aman dan efektif, pendekatan baru perlu dilakukan. Pendekatan *Computer-Aided Drug Design* (CADD) sekarang banyak digunakan dalam penemuan obat secara lebih efisien dan akurat. Biaya penemuan dan pengembangan obat dapat dikurangi hingga 50% dengan penggunaan CADD (Xiang *et al.*, 2012). Tujuan penggunaan pendekatan CADD adalah untuk memprediksi senyawa potensial yang membawa efek yang diinginkan setelah berikatan dengan target biologis tertentu. Secara konvensional, penyaringan digunakan untuk menguji senyawa dalam jumlah besar pada pengujian otomatis untuk mencapai efek terapi yang diperlukan. Dalam hal ini, prosedur pengembangan obat tidak hanya memakan waktu tetapi membutuhkan investasi yang luas. Oleh karena itu, untuk mengurangi beban ini, pendekatan CADD diterapkan sehingga senyawa kimia dapat disaring terlebih

dahulu, yang secara signifikan akan mengurangi jumlah senyawa yang digunakan untuk penyaringan eksperimental (Yu & MacKerell 2017). Salah satu metode CADD yang dapat digunakan adalah *Molecular docking*. *Molecular docking* digunakan untuk memodelkan interaksi antara molekul kecil dan protein pada tingkat atom, yang memungkinkan kita untuk mengkarakterisasi perilaku molekul kecil di tempat pengikatan protein target serta menjelaskan proses biokimia dasar (McConkey, *et al* 2002). Proses *docking* melibatkan prediksi konformasi ligan serta posisi dan orientasinya di dalam situs atau pose dan penilaian afinitas pengikatan. *Molecular docking* sudah digunakan dalam penemuan kandidat senyawa dalam pengobatan infeksi COVID-19, seperti memprediksi energi pengikatan ligan uji pada reseptor COVID-19 yakni ACE2.

Simulasi komputer telah ditetapkan sebagai alat ampuh untuk kegiatan penelitian ilmiah modern. Pada masa lalu, penelitian ilmiah dilakukan semata-mata berdasarkan interaksi antara teori dan eksperimen. Dalam percobaan, suatu sistem dikenai pengukuran dan pengamatan langsung. Sayangnya, biaya eksperimen yang tinggi, kondisi eksperimen yang tidak dapat diakses, dan keterbatasan peralatan eksperimen membatasi sebagian besar eksperimen pada beberapa keadaan sederhana dan khusus. Sebaliknya, kejadian fisik di dunia nyata biasanya jauh lebih rumit (Zhou & Liu, 2022). Simulasi juga diambil dari eksperimen. Simulasi dapat digunakan untuk membantu mengatasi beberapa konsep yang lebih kompleks yang dihadapi bahkan pada tingkat yang relatif dasar. Adapun peran simulasi dinamika molekul, dapat memperlihatkan seluruh sistem atom yang tak terlihat (Rapaport, 2004). Simulasi dinamika molekul digunakan untuk memvalidasi hasil *molecular docking* untuk melihat kestabilan ligan dengan reseptor. Selain itu, melalui simulasi dinamika molekul kejadian ilmiah yang ada pada sistem dapat terungkap.

Tanaman turi putih atau *S. grandiflora* adalah tanaman yang termasuk dalam famili Fabaceae dan subfamily Faboideae. Tanaman turi putih (*S. grandiflora*) merupakan jenis tanaman yang memiliki banyak manfaat dalam pengobatan berbagai macam penyakit seperti pencahar (Apoorva et al., 2021), dan pereda nyeri (analgesik), dan lain-lain. Kulit batang, bunga, daun dan akar dari tanaman yang bergenus *Sesbania* ini memiliki khasiat sebagai obat. Oleh karena

manfaatnya yang begitu banyak, membuat tanaman turi putih ini banyak diteliti untuk mengetahui senyawa-senyawa apa saja yang terdapat di dalam turi putih sehingga dilakukan penelitian-penelitian dengan berbagai macam bentuk dan metode dalam mengidentifikasi senyawa yang terdapat dalam tanaman tersebut. Penelitian mengenai kandungan spesifik metabolit sekunder pada tanaman turi putih telah dilakukan oleh Amananti, yang menunjukkan bahwa kandungan saponin terbanyak terdapat dalam daun. Sementara, kadar saponin terendah terdapat pada biji (Amananti et al., 2017). Pada penelitian yang dilakukan oleh Noviany dkk (2020), menjelaskan bahwa sampel ekstrak dari akar *S. grandiflora* dengan fraksi aseton menunjukkan aktivitas antibakteri yang lebih kuat. Penelitian berikutnya tanaman turi putih telah diuji aktivitas anti-tuberkulosisnya oleh Noviany, yang memberikan hasil bahwa ekstrak dan senyawa hasil isolasi dari akar *S. grandiflora* memiliki aktivitas terhadap *M. tuberculosis* H37Rv. Ekstrak metanolnya menunjukkan aktivitas sedang atau *mild*, sedangkan senyawa isoflavanoidnya menunjukkan aktivitas anti-tuberkulosisnya yang menjanjikan (Hasan et al., 2012). Selain itu, senyawa isolasi yang berasal dari kulit batang tanaman turi putih (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers) yakni senyawa sesbagrandidflorain B dan senyawa sesbagrandidflorain C memiliki bioaktivitas sebagai anti-inflammasi (Agustin, 2023).

Penelitian yang menyangkut proses identifikasi dan isolasi senyawa dalam tanaman turi putih dilakukan dengan metode penelitian yang berbeda-beda dengan tujuan mendapatkan berbagai jenis senyawa dengan tingkat kepolaran yang berbeda-beda dengan menggunakan pelarut yang berbeda-beda pula dalam proses penarikannya maupun kombinasi pelarut yang sering digunakan dalam proses identifikasi senyawa. Contohnya yang sudah dilakukan isolasi oleh peneliti sebelumnya yang menemukan senyawa baru yakni sesbagrandidflorain A dan sesbagrandidflorain B (Noviany et al., 2021), dan sesbagrandidflorain C (Noviany, Samadi, et al., 2020) dari kulit batang *S. grandiflora*.

Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut, tanaman turi putih sudah dilakukan berbagai uji seperti antibakteri dan sitotoksisitas pada kulit batangnya. Oleh karena masih banyaknya potensi dari kulit batang *S. grandiflora*, maka dalam penelitian ini dilakukan kajian prediksi senyawa-senyawa hasil isolasi dari kulit

batang *S. grandiflora* sebagai anti-inflammasi COVID-19 menggunakan *Network Pharmacology*, *Molecular Docking*, dan Simulasi Dinamika Molekul. Kajian anti-inflammasi dipilih karena COVID-19 menyebabkan gejala inflammasi seperti sakit perut, demam, nyeri, bahkan badai sitokin.

## 1.2 Tujuan Penelitian

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Melakukan kajian potensi anti-inflammasi pada gejala COVID-19 dari senyawa hasil isolasi pada kulit batang *S. grandiflora* secara *Network Pharmacology*.
2. Melakukan *Molecular Docking* untuk memvalidasi hasil *Network Pharmacology*.
3. Melakukan *Molecular Dynamics Simulations* untuk memvalidasi kestabilan hasil *Molecular Docking*.

## 1.3 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang potensi kulit batang tanaman turi putih (*S. grandiflora*) sebagai salah satu alternatif pengobatan alami terhadap gejala-gejala inflammasi yang ditimbulkan dari COVID-19.

## II. TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 *Fabaceae*

*Fabaceae* adalah suatu jenis kelompok tumbuhan terbesar kedua setelah rumput-rumputan (anggota *Poaceae*) dalam hal kegunaannya bagi manusia. Kelompok tumbuhan ini termasuk ke dalam keluarga angiospermae terbesar ketiga dengan sekitar 19.400 spesies di bawah 730 genera (Centeno-González et al., 2021), yang di dalamnya termasuk biji-bijian penting, kayu, tanaman bioenergi, dan padang rumput. Kelompok tumbuhan ini memiliki beberapa ciri khusus seperti struktur bunga yang tidak biasa, berbuah polong, dan sekitar 88% dari populasinya memiliki kemampuan untuk membentuk nodul dengan bakteri pengikat nitrogen atau secara kolektif disebut dengan Rhizobia yang berfungsi untuk memperbaiki N<sub>2</sub> di atmosfer yang berhubungan dengan simbiosisnya. Selain itu, secara fisiologis kaya akan protein, metabolit sekunder, dan lain-lain (Brewin, 2010). Salah satu spesies dari *Fabaceae* adalah *Sesbania grandiflora*.

### 2.2 Turi Putih (*Sesbania grandiflora*)

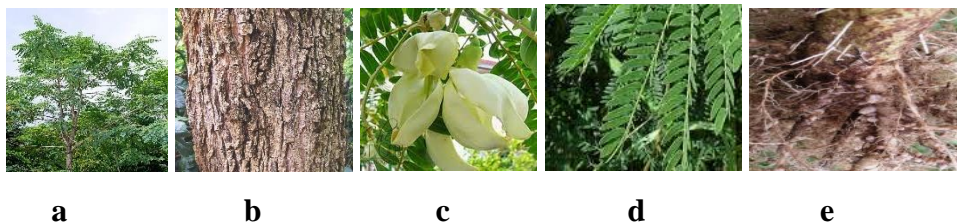
Tanaman turi putih adalah satu-satunya spesies asal Asia yang cukup banyak ditemukan dan terdistribusi secara pantropis (Basicmedicalkey, 2017). Tanaman ini berasal dari daerah Asia Tenggara seperti Malaysia, Indonesia, Filipina, Brunei lalu menyebar ke Australia Utara, dan dibudidayakan di banyak bagian India Selatan dan Sri Lanka (Cucio, Ardy L.; Aragonés, n.d.). Tanaman turi putih (*S. grandiflora*) memiliki nama lain diantaranya, turi (Bahasa Jawa), toroy (Bahasa Madura), tuwi (Bahasa Bali.), turing, suri (Sulawesi Utara), palawu (Bima.), galagala (Timor), ngganggala, kalala (Rote), kayu jawa (Makassar), ajatulama (Bugis). *S. grandiflora* beradaptasi dengan baik pada lingkungan yang panas dan

lembab. Tanaman ini adalah spesies dataran rendah yang tidak tahan terhadap suhu dingin (di bawah sekitar 10 derajat C). Tanaman turi putih dapat dilihat pada Gambar 1.

Secara taksonomi, tanaman turi dapat diklasifikasikan sebagai berikut:

Kerajaan : Plantae  
 Subkingdom : Viridiplantae  
 Infrakingdom : Streptophyta  
 Superdivisi : Embryophyta  
 Divisi : Magnoliophyta  
 Subdivisi : Spermatophytina  
 Kelas : Magnoliopsida  
 Superordo : Rosanae  
 Ordo : Fabales  
 Familia : Fabaceae  
 Genus : Sesbania  
 Spesies : *Sesbania grandiflora* (L.) Poir.

(Bahera et al., 2012)



**Gambar 1.** Tanaman turi putih (a); batang turi putih (b); bunga turi putih (c); daun turi putih (d); akar turi putih (e).

*Sesbania grandiflora* adalah pohon kecil bercabang longgar yang tumbuh setinggi 8-15 m dan diameter 25-30 cm, batang tomentose, akar biasanya bernodul berat dengan bintil besar, pohonnya dapat mengembangkan akar (Mesa & Araveti, 2017). Daun berselang-seling dan majemuk, menyirip, panjang 15-30 cm dengan 12-20 pasang lonjong, anak daun membulat, panjang 3-4 cm dan lebar sekitar 1 cm; daun hanya ditanggung pada ujung terminal cabang; daun menjadi kuning cerah sebelum rontok. Tandan bunga yang menggantung di pangkal daun

memiliki 2-5 bunga besar atau raksasa; merah muda, merah atau putih, seperti kacang polong, panjang 5-10 cm, melengkung, lebar sekitar 3 cm sebelum dibuka. Polong panjang dan sempit, menggantung 30-50 cm kali 8 mm; bersekat, lebar, rata, dengan tepi bengkak dan sekitar 15-40 biji berwarna pucat; biji seperti kacang, elips, merah coklat, 6-8 dalam polong, 3,5 mm, berat masing-masing 1 g.

### **2.3 Kegunaan dan Efek Farmakologi *Sesbania grandiflora***

Daun, biji, polong dan bunga *S. grandiflora* dapat dimanfaatkan. Bunga adalah bagian yang paling banyak digunakan, dan bunga putih lebih disukai daripada merah. Di Filipina, bunga putih yang belum dibuka adalah sayuran yang banyak dikonsumsi, dikukus atau dimasak dalam sup dan semur setelah benang sari dan kelopaknya dihilangkan. Bunga mentah dimakan sebagai salad di Thailand. Daun muda juga dimakan, biasanya dicincang halus dan dikukus, dimasak atau digoreng. Polongnya yang empuk dimakan sebagai kacang panjang. Selain itu, daun yang dihancurkan digunakan untuk semua jenis penyakit keseleo dan memar. Teh yang terbuat dari daunnya dipercaya memiliki sifat antibiotik, antelmintik, anti-tumor, dan kontrasepsi.

Rebusan kulit kayu diambil secara oral untuk mengobati demam dan diabetes. Jus bunga yang ditaruh di mata konon bisa meredakan gangguan penglihatan. Daunnya juga memiliki nilai obat dan diketahui dapat menyembuhkan rabun senja pada ternak. Di India, semua bagian tanaman dipercaya dapat menyembuhkan rabun senja. Daunnya juga terkenal sebagai obat malaria (Budiarti et al., 2020). Daun dan bunganya memiliki aktivitas anti-mikroba terhadap bakteri laut *V. alginolyticus*, dimana ekstrak metanol bunga turi memiliki aktivitas anti-mikroba tertinggi yakni 33 mm (Deepthi et al., 2022). Sementara, hasil penelitian Karale dkk (Karale et al., 2018) menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun turi memiliki potensi anti-inflammasi yang luar biasa pada edema kaki tikus yang diinduksi formalin dan menunjukkan penghambatan maksimum (400mg/kg) edema kaki setelah 24 jam ( $P < 0,01$ ).

## **2.4 Kandungan Fitokimia dalam *Sesbania grandiflora***

Senyawa metabolit sekunder hanya ditemukan pada tanaman-tanaman tertentu. Senyawa metabolit sekunder berperan untuk melawan berbagai bakteri, jamur, dan amuba (Demain & Fang, 2000), serta digunakan dalam pembuatan obat (Seca & Pinto, 2019). Menurut hasil penelitian Apoorva dkk (2021), ekstrak daun turi memiliki senyawa metabolit sekunder seperti fenol, flavonoid, alkaloid, steroid, saponin, glikosida dan terpenoid, dengan sterol memiliki kandungan tertinggi sebesar 37%.

## **2.5 Senyawa Metabolit Sekunder**

Senyawa metabolit merupakan senyawa organik yang dapat dihasilkan oleh tanaman. Senyawa metabolit terbagi menjadi dua yakni, senyawa metabolit primer dan senyawa metabolit sekunder. Senyawa metabolit primer adalah senyawa yang berperan dalam metabolisme, perkembangan, dan pertumbuhan individu dan terdapat di dalam tanaman yang digunakan sebagai bahan makanan manusia (Chaturvedi & Gupta, 2021). Sementara, senyawa metabolit sekunder adalah senyawa heterogen yang memiliki massa kecil dan tidak digunakan untuk pertumbuhan organisme. Namun, hanya tanaman tertentu saja yang dapat menghasilkan senyawa metabolit sekunder ini. Walaupun tidak terlibat dalam proses pertumbuhan, senyawa metabolit sekunder memiliki peranan penting dalam mengatasi berbagai penyakit pada pengobatan modern maupun pengobatan tradisional. Dalam pengobatan modern, senyawa metabolit sekunder menghasilkan senyawa timbal untuk produksi obat-obatan untuk berbagai penyakit dari migrain hingga kanker (Hussein & El-Anssary, 2019).

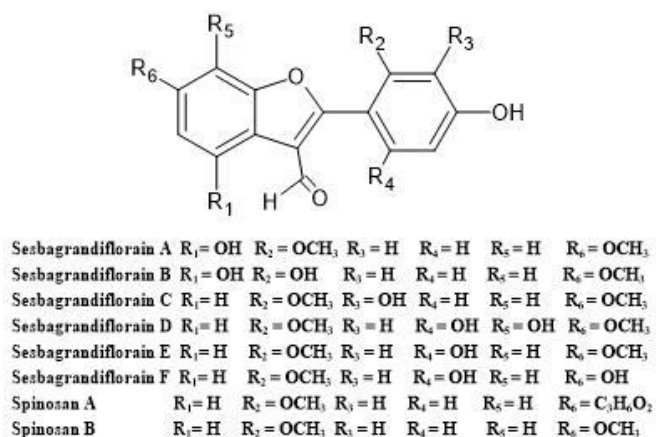
Golongan umum senyawa-senyawa metabolit sekunder antara lain adalah alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid, terpenoid, dan fenolik. Alkaloid merupakan suatu senyawa organik yang terdapat dalam tumbuhan, yang bersifat basa, dan struktur kimianya terdiri dari sistem lingkaran heterosiklis dengan nitrogen sebagai heteroatomnya. (Ji et al., 2014). Flavonoid termasuk dalam golongan



senyawa fenol dengan struktur kimia C6-C3-C6 (Rattanachaikunsopon & Phumkhachorn, 2010). Saponin adalah termasuk ke dalam kelompok glikosida tanaman yang dapat larut dalam air dan dapat menempel pada steroid lipofilik (C27) atau triterpenoid (C30) (Ghosn, 2020). Tanin adalah senyawa golongan polifenol (C6-C3-C6) yang mengendapkan protein dan membentuk senyawa kompleks dengan polisakarida, dan terdiri dari golongan oligomer dan polimer yang sangat beragam (Cheynier et al., 2006). Steroid merupakan senyawa yang terdiri dari cincin atau lingkaran siklopentana perhidrofenantrena (Wu *et al.*, 2022). Terpenoid merupakan suatu senyawa dari turunan terpena atau senyawa-senyawa yang strukturnya mirip terpena. Molekul terpenoid memiliki gugus karboksil, hidrosil, formil, atau gugus yang lain (Ghoran et al., 2022). Fenolik atau fenol merupakan senyawa yang terdiri dari satu atau lebih gugus hidroksil yang terikat secara langsung dengan gugus hidrokarbon aromatik (Kurmukov, 2013).

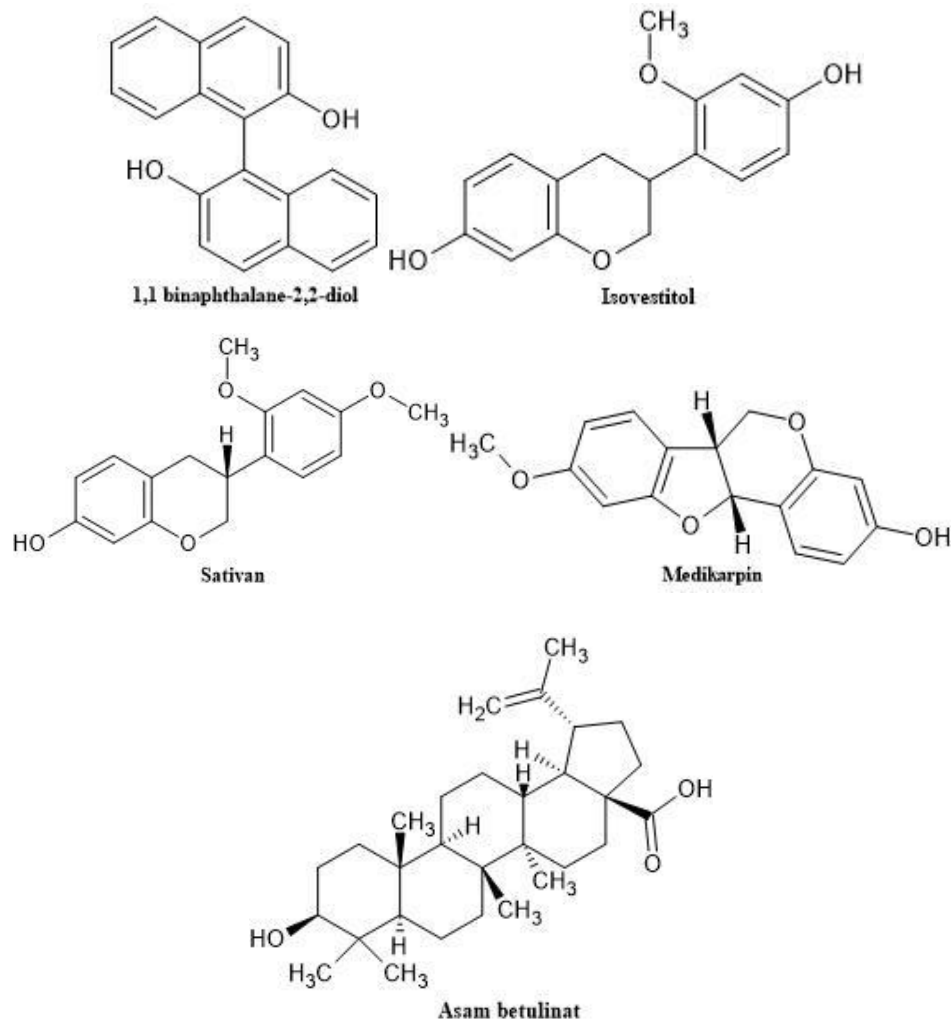
## 2.6 Senyawa Metabolit Sekunder dari *Sesbania grandiflora*

Contoh senyawa-senyawa metabolit sekunder yakni sesbagrandidflorain A, sesbagrandidflorain B (Noviany et al., 2021), sesbagrandidflorain C (Noviany, Samadi, et al., 2020), sesbagrandidflorain D, sesbagrandidflorain E (Tjahjandarie et al., 2021), sesbagrandidflorain F, spinosan A, dan spinosan B (Tanjung et al., 2021) telah berhasil diisolasi dari kulit batang tanaman turi putih seperti pada Gambar 2.



**Gambar 2.** Struktur senyawa hasil isolasi dari kulit batang turi putih.

Selain itu telah berhasil diisolasi juga senyawa metabolit sekunder dari akar tanaman turi putih yakni, 1,1' binaphthalene-2,2'-diol (Noviany et al., 2012), isovestitol, sativan, medikarpin, dan asam betulinat (Hasan et al., 2012) seperti pada Gambar 3.



**Gambar 3.** Struktur senyawa hasil isolasi dari akar tanaman turi putih.

## 2.7 Metode Pemisahan Senyawa Metabolit Sekunder

### 2.7.1 Isolasi

Proses pemisahan yang diterapkan untuk memurnikan atau memisahkan suatu senyawa atau sekelompok senyawa dengan memakai berbagai macam pelarut.

Sekarang ini, isolasi merupakan proses yang vital untuk mendapatkan senyawa bioaktif yang dapat digunakan. Contohnya seperti, pengembangan obat. Proses isolasi menerapkan teknik ekstraksi dasar. Proses ini melibatkan melibatkan maserasi, perkolasi, Soxhlet, dan ekstraksi refluks (Abdelmohsen et al., 2022).

### 2.7.2 Ekstraksi

Langkah pertama yang harus ditempuh untuk memisahkan produk bahan alam yang diinginkan dari bahan mentah atau *raw materials* adalah ekstraksi. Metode ekstraksi melibatkan ekstraksi pelarut, destilasi, dan sublimasi. Maserasi merupakan salah satu metode ekstraksi paling sederhana, namun memakan waktu yang lama. Maserasi dapat digunakan untuk mengekstraksi komponen yang mudah berubah pada perubahan suhu (Zhang *et al.*, 2018). Maserasi dilakukan dengan cara menempatkan serbuk simplisia dalam satu wadah, lalu dituangkan pelarut hingga serbuk simplisia terendam secara sempurna, kemudian ditunggu selama 3 hari. Pemilihan pelarut merupakan hal penting dalam proses maserasi. Polaritas pelarut menjadi parameter penting yang perlu diperhatikan dalam faktor efisiensi ekstraksi. Dalam metode ini pelarut yang berbeda dan kombinasi waktu-suhu digunakan agar ekstraksi berjalan efisien. Maserasi mampu mengangkat struktur sel dan mengeluarkan senyawa kimia untuk bereaksi dengan pelarut dan membantu menghilangkan komponen tanaman yang berbeda. Metode ini banyak digunakan untuk ekstraksi berbagai jenis senyawa bioaktif pada skala laboratorium (Farooq et al., 2022).

Proses maserasi memiliki beberapa keunggulan serta kelemahan (Rasul, 2018). Keunggulan dari teknik maserasi diantaranya, tidak perlu memerlukan peralatan yang rumit, tidak butuh keterampilan khusus untuk melakukannya, dapat menghemat energi, dapat diterapkan pada zat tertentu yang sangat kurang larut dalam pelarut dan hanya memerlukan kontak lama dengan pelarut sangat ideal. Sementara itu, untuk kelemahan dari proses maserasi diantaranya, durasi waktu yang lama, tidak dapat mengekstrak obat secara menyeluruh, dan membutuhkan banyak pelarut

Selain maserasi, metode ekstraksi dapat juga dilakukan dengan cara partisi (ekstraksi cair-cair). Partisi adalah suatu proses pemisahan senyawa berdasarkan kelarutannya dalam dua pelarut berbeda yang tidak saling bercampur menggunakan perbandingan tertentu. Partisi banyak digunakan dalam laboratorium ataupun industri dikarenakan kesederhanaannya, biaya rendah, ketepatannya untuk senyawa yang labil secara termal dan memiliki titik didih tinggi (Tshepelevitsh et al., 2017). Ketika senyawa organik yang diinginkan diekstraksi, akan dihasilkan fraksi polar dan non-polar. Fraksi polar terkonsentrasi dalam fase air dan yang non-polar dalam fase organik. Keberhasilan partisi ditentukan oleh pemilihan pelarut, penggunaan aditif (seperti, penyesuaian pH), dan jenis pengotor yang perlu dipisahkan.

### **2.7.3 Kromatografi**

Kromatografi adalah suatu metode pemisahan yang penting dimana komponen senyawa yang terpisahkan akan terdistribusi diantara dua fasa, yakni fasa gerak dan fasa diam yang bergerak dengan arah yang pasti (Poole, 2002). Prinsip kromatografi adalah ketika molekul dalam campuran diaplikasikan ke permukaan atau ke dalam padatan, fase diam akan memisahkan satu sama lain saat bergerak dengan bantuan fase gerak. Faktor-faktor yang menentukan dalam proses pemisahan ini antara lain karakteristik molekul ketika adsorpsi (cair-padat), partisi (cair-padat), serta afinitas atau perbedaan berat molekulnya. Maka dari itu, beberapa komponen campuran dapat bertahan lebih lama dalam fase diam, dan bergerak perlahan dalam sistem kromatografi, sementara komponen yang lain dengan cepat masuk ke fase gerak. Fasa diam dalam kromatografi adalah fasa padat atau fasa cair yang dilapisi pada permukaan fasa padat. Sementara, fase gerak adalah fasa yang mengalir di atas fase diam yang dapat berwujud gas atau cair (Coskun, 2016).

### a. Kromatografi Cair Vakum (KCV)

Kromatografi Cair Vakum (KCV) adalah suatu metode pemisahan yang dilakukan untuk menghasilkan fraksi-fraksi dari *crude extract*. KCV pada dasarnya adalah pemisahan kromatografi lapisan preparatif yang dijalankan sebagai kolom dengan aliran yang diaktifkan oleh vakum (Coli & Bowden, 1986). Metode KCV biasa digunakan untuk fraksinasi awal dari suatu ekstrak non-polar atau ekstrak semi-polar. KCV dapat dilakukan pada tekanan atmosfer atau pada tekanan yang lebih besar dari atmosfer dengan menggunakan bantuan tekanan dari luar, misalnya gas nitrogen. Prinsip kerja dari KCV adalah adanya proses adsorpsi dan partisi yang dipercepat dengan bantuan vakum (Irianti et al., 2021). KCV menggunakan silika gel sebagai adsorben (biasanya silika gel G<sub>60</sub> 63-200 µm). Pada proses KCV diperlukan sebuah kolom. Untuk mempersiapkan kolom dilakukan dengan pengemasan secara kering dalam keadaan vakum agar diperoleh kerapatan adsorben yang maksimum. Lalu, vakum dihentikan, pelarut yang paling non polar yang akan dipakai dituang ke permukaan adsorben kemudian divakum lagi. Kolom dihisap sampai kering dan siap dipakai bila kolom tidak retak atau turunnya eluen sudah rata dengan kolom. Sementara, untuk persiapan sampel dilakukan dengan dilarutkan dalam pelarut yang sesuai atau sampel dibuat serbuk bersama adsorben (impregnasi) dan dimasukkan ke bagian atas kolom. kemudian dihisap perlahan-lahan dengan bantuan vakum. Kolom selanjutnya dielusi dengan pelarut yang sesuai. Elusi dimulai dengan yang paling non-polar. Kolom dihisap sampai kering pada setiap pengumpulan fraksi. Pada KCV, fraksi-fraksi yang diperoleh biasanya bervolume jauh lebih besar dibandingkan dengan fraksi-fraksi yang diperoleh dari kromatografi kolom biasa. Langkah pemisahan menggunakan KCV biasanya dilakukan pada tahap awal pemisahan yakni, pemisahan terhadap ekstrak kasar yang diperoleh langsung dari proses ekstraksi.

Eluen adalah pelarut yang bertindak sebagai “pembawa” pada fasa gerak. Eluen bekerja dengan membawa komponen-komponen pada sampel atau fasa gerak yang melewati fasa diam, sehingga senyawa atau komponen akan terlihat terpisah. Polaritas pelarut sangat erat kaitannya dengan kemampuannya untuk menggerakkan senyawa pada fasa diam.

## b. Kromatografi Lapis Tipis (KLT)

Kromatografi Lapis Tipis (KLT) merupakan metode kromatografi paling sederhana dan yang banyak digunakan. Kromatografi lapis tipis banyak digunakan karena kemampuannya untuk memisahkan senyawa organik. Hal tersebut dikarenakan peralatan dan bahan yang dibutuhkan untuk melaksanakan pemisahan dan analisis sampel dengan metode KLT cukup sederhana. Karena kesederhanaan dan kecepatan TLC, sering digunakan untuk memantau kemajuan reaksi organik dan untuk memeriksa kemurnian produk. Peralatan dan bahan yang digunakan seperti sebuah bejana tertutup (*chamber*) yang berisi pelarut dan lempeng KLT. Lempeng KLT yang dimaksud adalah berupa sepotong kaca, logam atau plastik kaku yang dilapisi lapisan tipis silika gel atau alumina. Silika gel (atau alumina) bertindak sebagai fase diam. Seperti halnya metode kromatografi, KLT terdiri dari suatu fasa diam dan fasa gerak. Fase diam untuk kromatografi lapis tipis mengandung zat yang dapat berfluoresensi dalam sinar UV. Sementara, fase geraknya adalah pelarut cair yang cocok atau campuran pelarut.

Proses KLT dimulai dengan menotolkan sampel pada salah satu ujung fase diam (lempeng KLT), agar membentuk zona awal. Kemudian sampel dikeringkan dengan ditiup. Ujung fase diam yang terdapat zona awal dicelupkan ke dalam fase gerak (eluen yang dapat terdiri 1 atau 2 pelarut) di dalam *chamber*. Campuran komponen-komponen sampel akan bermigrasi dengan kecepatan yang berbeda selama pergerakan fase gerak melalui fase diam, jika fase diam dan fase gerak dipilih dengan benar. Sistem pelarut pada penggunaan KLT disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Sistem pelarut pada KLT

Golongan senyawa	Pelarut	Proporsi	Analit
Senyawa hidrofilik	Fenol/air/amonia	200:1	Asam amino
	Butanol/air/asetat	4:1:5	
	Butanol/air/piridin	1:1:1	
	Isopropanol/air/amonia	9:1:2	
Zat cukup hidrofilik	Piridin/EtOAc/air	2:1:2-12:5:4	Gula
	Formamida/kloroform	1:9-9:1	
	Formamida/CHCl <sub>3</sub> /benzen	1:9-9:1	

Inorganik	Aseton/air/HCl konsentrat	87:8:5	Co, Mn, Ni, Cu, Fe (klorida)
	Piridin/air	9:1	F, Cl, Br, I (garam Na)

(Braithwaite & Smith, F, 1999)

Ketika fase gerak telah bergerak sampai jarak yang diinginkan, fase diam kemudian diambil, lalu fase gerak yang terjebak dalam lempeng dikeringkan, dan zona yang dihasilkan dapat terdeteksi secara langsung (visual) atau di bawah sinar ultraviolet (UV) (Wulandari, 2011). Jarak yang ditempuh zona-zona pada permukaan plat diukur menggunakan penggaris dan dengan menggunakan persamaan dapat dihitung besarnya nilai Rf:

$$R_f = \frac{\text{Jarak yang ditempuh zat}}{\text{Jarak yang ditempuh pelarut}}$$

Berdasarkan rumus Rf tersebut dapat dilihat bahwa nilai Rf dapat berbeda-beda, hal ini penting untuk melihat apa yang terjadi pada sistem. Hal tersebut terjadi dikarenakan sampel yang merupakan campuran senyawa awalnya dibuatkan zona sebagai titik awal, dengan bantuan fase bergerak zona mengalami pemisahan dan masing-masing komponen bergerak dan terpisah.

Disamping itu, KLT memiliki beberapa keunggulan dan kelemahan. Keunggulan KLT diantaranya dapat dimodifikasi dengan mudah, sederhana, biaya rendah, dan efisien (Rosamah, 2019). Namun, kelemahan dari metode KLT adalah tidak semua senyawa dapat terdeteksi karena resolusinya yang rendah (Anwar et al., 2017).

### c. Kromatografi Kolom (KK)

Kromatografi Kolom merupakan salah satu metode kromatografi yang digunakan untuk pemurnian suatu senyawa dari campuran dengan menggunakan sebuah kolom. Peralatan utama yang digunakan dalam kromatografi kolom adalah sebuah tabung dengan diameter 5-50 mm dan tinggi 5 cm – 1 m. Pada bagian dasar tabung diberi penyaring seperti *glass wool* agar menghindari hilangnya fasa diam. Mekanisme adsorpsi dan partisi menjadi dasar pada pemisahan dengan

kromatografi kolom. Pada mekanisme adsorpsi, beberapa interaksi seperti ikatan hidrogen, gaya *van der Waals*, gaya dipol-dipol, interaksi dan filtrasi atau permiasi terjadi di antara senyawa-senyawa dalam campuran dengan fasa diam. Senyawa yang dapat berinteraksi dengan fasa diam akan teretensi, sedangkan senyawa yang tidak dapat berinteraksi dengan fasa diam akan bergerak mengikuti fasa gerak dan dielusi terlebih dahulu. Sama halnya seperti prinsip pemisahan kromatografi, kromatografi kolom terdiri dari fasa diam dan fasa gerak. Fasa diam yang digunakan adalah suatu adsorben padat, yang biasanya berupa silika gel atau alumina. Sementara, untuk fasa geraknya adalah eluen, yakni pelarut. Pada metode ini campuran yang akan dipisahkan dimasukkan pada bagian ujung atas kolom dan fasa gerak akan mengalir melalui fasa diam di dalam kolom yang hanya dipengaruhi oleh gaya gravitasi (Leba, 2017). Hasil pemisahan berupa fraksi-fraksi yang dikumpulkan ketika keluar dari kolom, kemudian di monitor menggunakan metode Kromatografi Lapis Tipis (KLT).

Adapun macam-macam padatan yang digunakan dalam metode kromatografi kolom serta kegunaannya dalam pemisahan senyawa seperti pada Tabel 2 berikut.

**Tabel 2.** Jenis-jenis padatan untuk penyerap pada kromatografi kolom

<b>Jenis Padatan</b>	<b>Kegunaan dalam Pemisahan</b>
Alumina dan Magnesia	Sterol, zat warna, vitamin, ester, alkaloid, senyawa anorganik
Silika gel	Sterol, asam amino
Karbon aktif	Peptida, karbohidrat, asam amino
Magnesium silikat	Sterol, ester, gliserida, alkaloid
Magnesium karbonat	Porphirin
Kalsium hidroksida	Karotenoid
Kalsium karbonat	Karotenoid, xanthofil
Kalsium posfat	Enzim, protein, polinukleotida
Alumunium silikat	Sterol
Pati	Enzim
Gula	Klorofil, xanthofil

(Rubiyanto, 2017)



## 2.8 Karakterisasi Senyawa Secara Spektroskopi

Penentuan suatu struktur senyawa dapat dilakukan dengan metode spektroskopi. Spektroskopi adalah metode yang paling banyak digunakan untuk analisis sampel yang tidak diketahui baik secara kualitatif maupun kuantitatif dengan persentase akurasi yang baik. Teknik ini didasarkan pada prinsip bahwa jumlah radiasi spesifik yaitu sinar atau cahaya (foton) yang diserap atau dipantulkan oleh sampel relatif terhadap intensitas sinar/cahaya yang datang pada panjang gelombang tertentu. Teknik ini digunakan untuk menganalisis kemurnian, persentase kandungan dalam campuran, jenis reaksi/interaksi kimia yang terjadi, penyerapan atau pemantulan warna untuk zat/larutan berwarna yang dapat dideteksi dan penentuan kuantitatif (Dadi & Yasir, 2022).

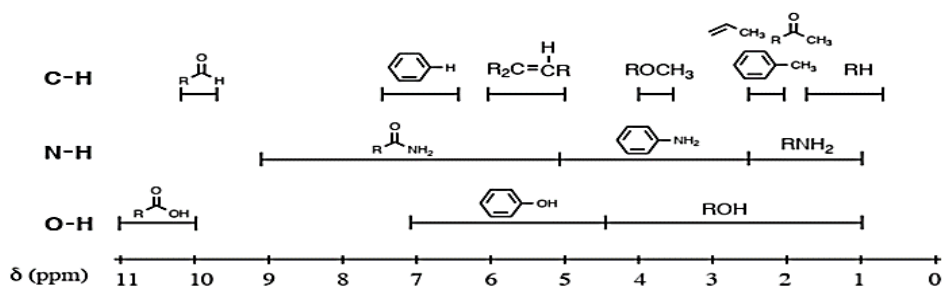
Sebagian besar ilmuwan telah menggunakan teknik spektroskopi dan spektrofotometri yang berbeda seperti spektroskopi inframerah, spektroskopi Raman, fluoresensi sinar-X dan spektrofotometri UV VIS dan lain-lain. Pada penelitian ini metode spektroskopi yang akan digunakan adalah spektroskopi resonansi magnetik inti (RMI) yakni,  $^1\text{H-NMR}$  dan  $^{13}\text{C-NMR}$ .

### 2.8.1 Spektroskopi Resonansi Magnetik Inti (RMI)

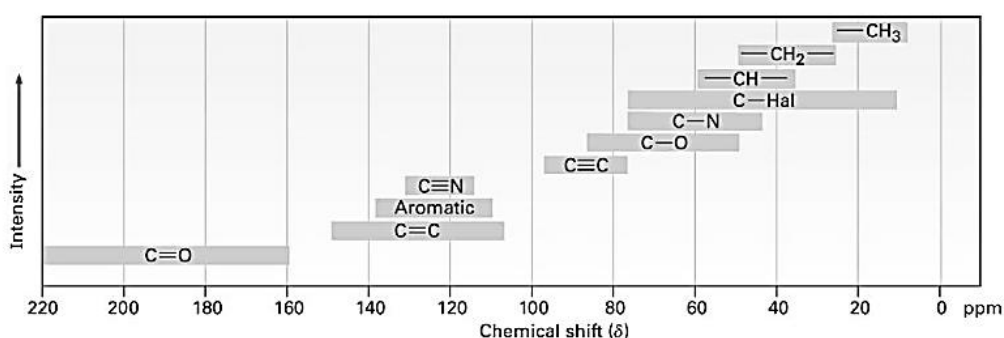
Resonansi Magnetik Inti adalah fenomena fisika di mana inti dalam medan magnet konstan yang kuat diganggu oleh medan magnet berosilasi lemah dan merespons dengan menghasilkan sinyal elektromagnetik dengan karakteristik frekuensi medan magnet di inti. Resonansi Magnetik Inti memiliki kemampuan untuk memecahkan struktur kompleks dan interaksi pada struktur tersebut bahkan dalam sampel multifase heterogen yang kompleks seperti tanah, tanaman, dan jaringan (Simpson et al., 2012). RMI meneliti interaksi putaran nuklir yang membentuk atom dengan medan magnet yang diaplikasikan pada sampel. Istilah resonansi digunakan untuk menentukan bahwa faktor eksternal selaras dengan frekuensi alami sistem magnetik.

Pada karakterisasi akan dilakukan pada senyawa hasil isolasi menggunakan  $^1\text{H}$ -NMR atau spektrometer resonansi magnet inti proton. Alat ini sudah banyak dipakai untuk menganalisis senyawa organik. Alat ini dapat menentukan konformasi struktur dan jumlah proton pada senyawa yang dianalisis (Gunawan & Nandiyanto, 2021). Sifat magnetik yang dimiliki atom-atom deuterium sedikit berbeda dengan hidrogen, sehingga akan menghasilkan puncak spektrum yang berbeda-beda. Gambar 4 menunjukkan letak pergeseran kimia beberapa senyawa organik dalam H-NMR.

Selain itu, karakterisasi senyawa hasil isolasi juga dilakukan dengan  $^{13}\text{C}$ -NMR. Alat ini akan menentukan konformasi struktur dan jumlah karbon pada senyawa yang dianalisis. Gambar 5 menunjukkan letak pergeseran kimia pada  $^{13}\text{C}$ -NMR.



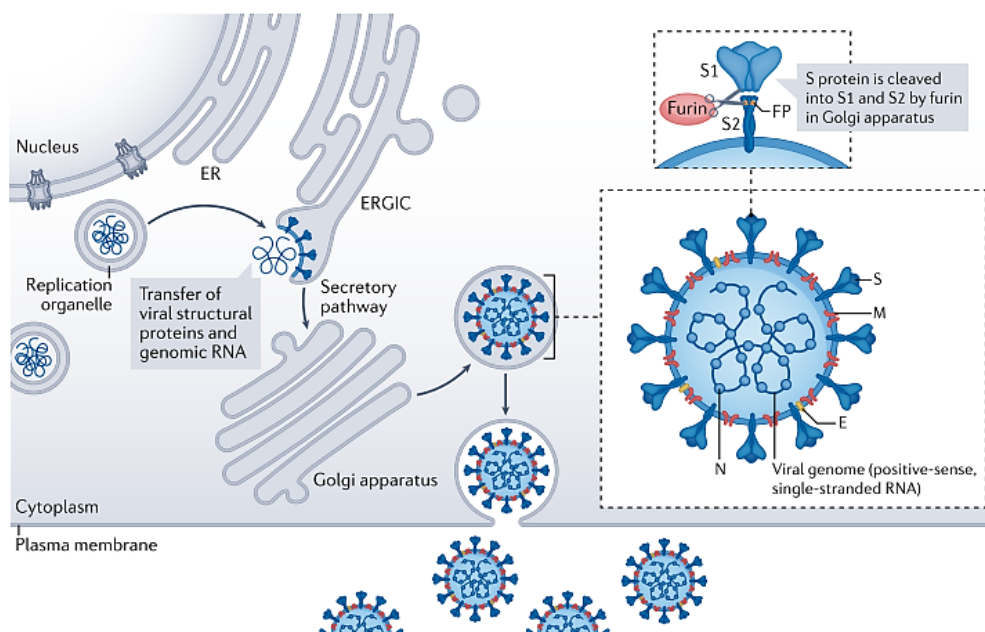
**Gambar 4.** Letak pergeseran kimia pada  $^1\text{H}$ -NMR (Gunawan & Nandiyanto, 2021)



**Gambar 5.** Letak pergeseran kimia senyawa organik pada  $^{13}\text{C}$ -NMR (Gunawan & Nandiyanto, 2021)

## 2.9 COVID-19

*Coronavirus* dikategorikan sebagai suatu virus yang dapat menyebabkan penyakit saluran pernapasan pada hewan maupun manusia. Beberapa jenis dari *coronavirus* dapat menyebabkan infeksi pada saluran pernapasan dengan gejala mulai dari batuk, pilek, hingga yang lebih serius seperti *middle east respiratory syndrome* (MERS) dan *severe acute respiratory syndrome* (SARS). Kemudian, pada bulan Desember 2019 tepatnya di Wuhan, Tiongkok, terdeteksi *strain Coronavirus* jenis baru yang kemudian teridentifikasi sebagai COVID-19 (Mittal et al., 2020). Virus ini kemudian dengan cepat menyebar ke seluruh dunia yang menyebabkan ratusan juta jiwa meninggal dunia. Pertumbuhan *coronavirus* dapat dilihat pada Gambar 6.



**Gambar 6.** *Coronavirus* beserta pertumbuhannya (Jackson et al., 2022)

*Coronavirus* merupakan suatu jenis virus RNA yang memiliki strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. *Coronavirus* masuk ke dalam ordo Nidovirales, keluarga Coronaviridae. Struktur dari coronavirus ini berbentuk seperti kubus dengan protein Sherlokasi di permukaan virus. Protein S atau spike protein merupakan salah satu protein yang ada pada virus ini. Protein S atau *spike protein* ini merupakan salah satu protein antigen utama virus dan merupakan

struktur utama untuk penulisan gen. Protein S pada virus ini berfungsi dalam penempelan dan masuknya virus ke dalam *sel-host* (interaksi protein. S dengan reseptornya di sel inang) (Jackson et al., 2022). *Coronavirus* memiliki sifat yang sensitif terhadap panas dan secara efektif dapat dinonaktifkan oleh disinfektan yang mengandung klorin, pelarut lipid dengan suhu 56° C selama 30 menit, eter, alkohol, asam peroksi-asetat, detergen non-ionik, formalin, *oxidizing agent*, dan kloroform.

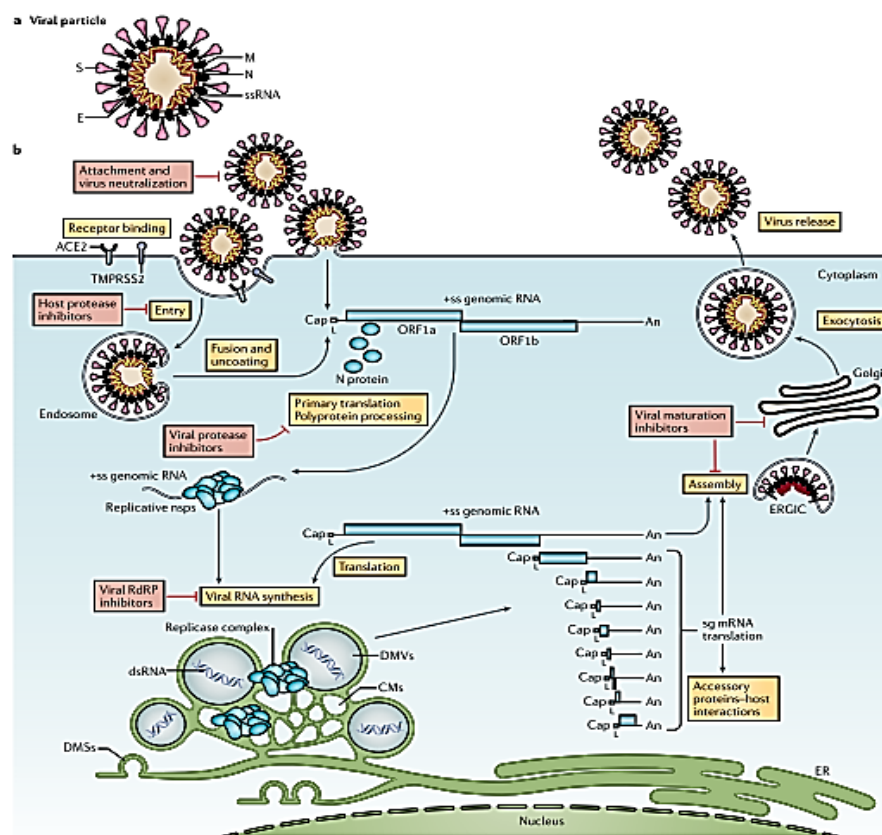
COVID-19 termasuk ke dalam *Coronavirus* dan merupakan virus RNA yang mempunyai strain tunggal positif (Bartas et al., 2022). Virus ini disebut juga virus zoonotik, yaitu virus yang dapat ditransmisikan dari hewan kepada manusia yang memiliki sensitivitas terhadap panas (Ahmad et al., 2020).

Adapun gejala awal dari penyakit yang disebabkan COVID-19 ini adalah demam dengan suhu di atas 38° C, batuk kering, pilek, gangguan pernapasan, sakit tenggorokan, letih, dan lesu (Struyf et al., 2020). Ada beberapa gejala lain juga yang dapat muncul jika terinfeksi virus COVID-19. Namun, gejala ini jarang terjadi. Gejala-gejala tersebut diantaranya diare, sakit kepala, konjungtivitis, hilangnya kemampuan mengecap rasa atau mencium bau, serta ruam di kulit (Maniaci et al., 2020). Gejala-gejala COVID-19 ini, biasanya muncul dalam waktu 2 hari hingga 2 minggu setelah penderita terpapar *coronavirus*.

### **2.9.1 Siklus Hidup COVID-19**

Siklus hidup COVID-19 dalam tubuh dimulai dengan infeksi virus yang melibatkan pengikatan spesifik protein puncak virus corona (S) ke reseptor masuk seluler, yang sudah pernah teridentifikasi sebelumnya untuk beberapa virus corona dan termasuk human aminopeptidase N (APN; HCoV-229E), enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2; HCoV-NL63, SARS-CoV dan SARS-CoV-2) dan dipeptidyl peptidase 4 (DPP4; MERS-CoV). Setelah virus masuk dan terdistribusi ke jaringan reseptor akan menyebabkan terpengaruhnya tropisme virus dan patogenisitas. Selama siklus hidup intraseluler, virus corona mereplikasi RNA genomiknya untuk menghasilkan penyusun lengkap yang digabungkan ke dalam

partikel virus yang baru diproduksi. *Coronavirus* memiliki genom RNA yang sangat besar yang diapit oleh daerah yang belum teridentifikasi yakni 5' dan 3' yang mengandung struktur RNA sekunder yang berperan penting untuk sintesis RNA. Pada ujung 5', *genomic* RNA memiliki dua *open reading frames* (ORFs; ORF1a dan ORF1b) yang menempati dua pertiga dari genom tertutup dan poliadenilasi. ORF1a dan ORF1b mengkodekan 15–16 protein non-struktural (nsp), di mana 15 di antaranya penyusun kompleks replikasi dan transkripsi virus (RTC) yang mencakup, antara lain, pemrosesan RNA dan modifikasi RNA (V'kovski et al., 2021). Siklus hidup COVID-19 dapat dilihat pada Gambar 7.



**Gambar 7.** Siklus hidup COVID-19 dalam tubuh

Berbagai jenis obat telah digunakan dalam mengatasi penyakit COVID-19. Salah satunya adalah obat anti-inflammasi non-steroid atau *Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs* (NSAID). Contoh obat yang digunakan adalah ibuprofen. Obat ini digunakan untuk meredakan nyeri dan demam yang disebabkan oleh infeksi COVID-19 (Poutoglidou et al., 2021).

## 2.9.2 Penyebaran COVID-19

COVID-19 bisa menyerang siapa saja, baik pria atau wanita, ataupun lansia. Penyakit ini dinyatakan sangat berbahaya bagi kesehatan dikarenakan penyakit ini menular melalui droplet dari penderita COVID-19 (Jayaweera et al., 2020). Lansia dan penderita penyakit lain seperti: asma, diabetes, laki-laki, serta perokok merupakan kelompok yang sangat rentan dan memiliki potensi yang sangat besar jika terinfeksi COVID-19 (Sanyaolu et al., 2020).

Penularan SARS-CoV-2 dapat terjadi dari kontak langsung, kontak tidak langsung, maupun kontak erat dengan orang yang terinfeksi melalui sekresi seperti air liur atau droplet saluran napas yang keluar saat orang tersebut, batuk, bersin, atau berbicara (Dhand & Li, 2020). Droplet dari saluran napas memiliki ukuran diameter  $>5-10 \mu\text{m}$ , sedangkan droplet yang berukuran  $\leq 5 \mu\text{m}$  disebut sebagai droplet nuklei atau aerosol (WHO, 2014). Penularan droplet saluran napas dapat terjadi ketika seseorang melakukan kontak erat (berada dalam jarak 1 meter) dengan orang yang mengalami gejala-gejala pernapasan (seperti batuk atau bersin) atau yang sedang berbicara. Dalam situasi tersebut, droplet saluran napas yang mengandung virus dapat mencapai mulut, hidung, mata orang yang rentan, dan dapat menimbulkan infeksi. Penularan kontak tidak langsung terjadi ketika berkontak antara inang yang rentan dengan benda atau permukaan yang terkontaminasi atau yang biasa disebut dengan penularan fomit (Meister et al., 2022).

## 2.10 Anti-inflammasi

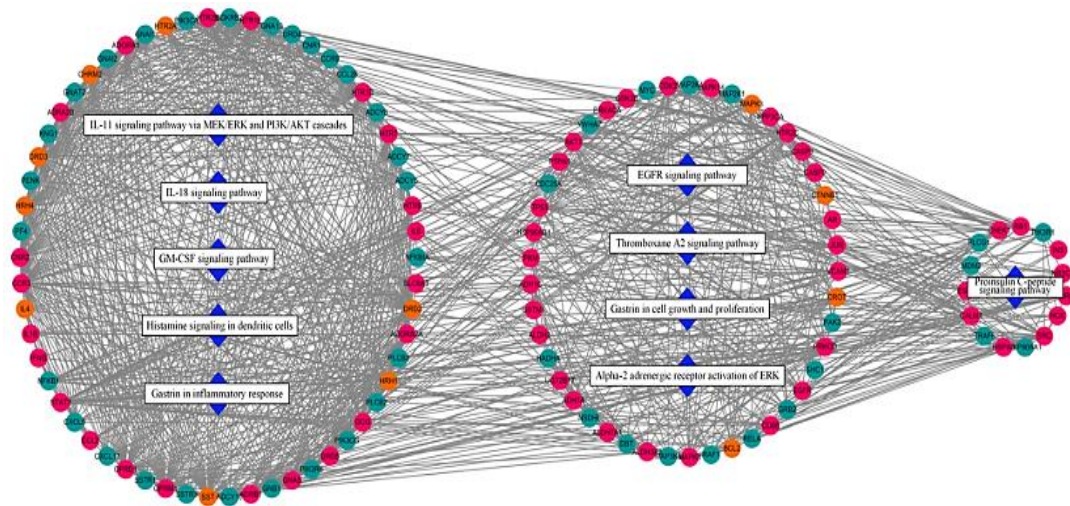
Inflammasi berkaitan dengan respons tubuh terhadap infeksi atau cedera dan sangat penting peranannya untuk kekebalan. Aktivitas anti-inflammasi adalah sifat suatu zat atau pengobatan yang mengurangi peradangan atau nyeri (Bost et al., 2010). Terdapat dua jenis utama obat anti-inflammasi, yaitu obat anti-inflammasi steroid, yang mengurangi peradangan dengan mengikat reseptor kortisol dan obat anti-inflammasi non-steroid, yang mengurangi kerusakan dengan penghambatan enzim siklooksigenase. Obat anti inflamasi non-steroid umumnya termasuk

aspirin, ibuprofen dan naproxen (Princeton et al., 2021). Inflammasi kaitannya erat dengan COVID-19 karena infeksi dari COVID-19 menyebabkan gejala-gejala inflammasi seperti demam, sakit perut, dan nyeri.

### **2.11 *Network Pharmacology***

*Network Pharmacology* merupakan ilmu yang mengintegrasikan dengan sistem biologi (Zhang et al., 2013). Ilmu ini berkaitan dengan farmakologi *multi-direction*, komputasi biologi, ilmu jaringan, dan ilmu terkait lainnya. *Network Pharmacology* menganalisis hubungan secara molekuler antara obat dan penyakit, sehingga dapat menggambarkan mekanisme farmakologis sistematis obat melalui validasi ilmiah. *Network Pharmacology* dapat menjadi pemandu dalam penelitian dan pengembangan obat baru, ataupun perawatan klinis. *Network Pharmacology* bukan hanya terobosan dalam penelitian sistem biologi dan kedokteran jaringan, namun juga terobosan dalam penelitian lintas fungsi kecerdasan buatan dan kedokteran. Contohnya, konsep penelitian dan pengembangan obat baru berbasis *Network Pharmacology* sangat sesuai dengan resep TCM (Obat Tradisional asal Tiongkok). Contoh *Network Pharmacology* dapat dilihat pada Gambar 8.

Jaringan molekuler biologis dan kaitannya dengan penyakit dan sindrom dapat dipahami dari pendekatan ini. Dalam hal relevansinya, *Network Pharmacology* dapat memetakan target obat dan molekul terkait fenotipe sindrom penyakit ke jaringan biomolekuler, dan kemudian menganalisis interaksi dan korelasi antara keduanya (Chandran et al., 2017). Analisis kualitatif dan kuantitatifnya dapat dilihat dengan mengamati efek gabungan obat, berdasarkan jaringan biomolekuler penyakit dan sindrom, sehingga dapat memprediksi mekanisme kerja obat.



**Gambar 8.** Tampilan interaksi pada *Network Pharmacology* (Wang *et al.*, 2020)

### 2.11.1 Teori Inti *Network Pharmacology*

Teori inti dari suatu *Network Pharmacology* adalah target jaringan dan jaringan biologis:

#### 1. Jaringan Biologis

Jaringan biologis berfungsi sebagai dasar untuk pembentukan sistem biologis yang kompleks dari suatu organisme dan sebagai metode utama yang membantu dalam menggambarkan hubungan antara unsur-unsur dalam sistem biologis (Gligorijević & Pržulj, 2015). Hal tersebut menjadi inti dari esensi untuk konstruksi suatu sistem biologis. Jaringan biologis menggambarkan beragam perwujudan dalam arti sempit dan luas. Dalam arti sempit, terdapat jaringan pengatur gen, jaringan interaksi protein, jaringan transduksi sinyal, jaringan metabolisme, dll. Sedangkan dalam pengertian yang lebih luas mencakup sistem seperti jaringan fungsi biologis, jaringan bahan obat herbal, jaringan kompatibilitas obat herbal, jaringan penyakit-penyakit, dan jaringan penyakit-obat herbal. Hal ini menjadi sangat penting dalam menggambarkan hubungan antara unsur-unsur dalam sistem biologis. Jaringan biologis ini dapat dijelaskan dan dianalisis dengan memakai teori dan metode jaringan yang kompleks yang berkaitan dengan perhitungan. Misalnya, dapat



mengetahui topologi jaringan biologis dengan memeriksa sifatnya seperti derajat simpul, sebaran derajat, jumlah perantara, dan jalur terpendek jaringan hayati (Wang *et al.*, 2021).

## 2. Target Jaringan

Target jaringan mengarahkan pada hubungan utama dalam jaringan yang dapat mengaitkan antara obat dengan penyakit dari mekanisme dan secara kuantitatif dapat mewakili mekanisme pengaturan keseluruhan, termasuk molekul kunci, jalur kunci atau modul kunci, dll (Berger & Iyengar, 2009). Target jaringan memiliki arti sempit dan arti luas. Target jaringan dalam arti sempit muncul sebagai mata rantai utama dalam jaringan biologis sindrom penyakit, dimana obat-obatan dapat bercampur-tangan. Target jaringan dalam arti luas disebut sebagai model penelitian yang menghubungkan obat dan sindrom penyakit. Dengan kata lain, analisis kualitatif dan kuantitatif dari topologi jaringan dan karakteristik dinamis dari jaringan biologis yang terkait dengan fenotipe sindrom penyakit dalam jaringan biologis penyakit, kemudian mengidentifikasi mekanisme kuncinya, dan lalu merancang hubungan utama campur-tangan obat di jaringan biologis penyakit-sindrom yang akhirnya dapat mengarah pada realisasi keseluruhan fenotipe sindrom penyakit (Somvanshi & Venkatesh, 2014). Konsep target jaringan pada dasarnya tampak berbeda dari target tunggal dan multi-target. Konsep target tunggal mengacu pada obat dengan afinitas tinggi dan selektivitas tinggi untuk satu target, dan mengobati penyakit dengan mengintervensi target. Konsep multi-target berdasar pada metode yang memberikan obat ke dua atau lebih ke target terkait dalam jaringan biologis penyakit-sindrom pada saat yang sama, sehingga menghasilkan efek sinergis pada aksi masing-masing target. Oleh karena itu, efek total lebih besar dari jumlah dari semua efek individu. Perbedaan antara target jaringan, target tunggal, dan multi-target adalah sebagai berikut: Pertama, konsep target tunggal dan multi-target dilihat dari sisi sifat kerja obat, sedangkan target jaringan dilihat dari sisi interaksi obat dengan organisme, dengan mempertimbangkan mekanisme

kerja obat dan mekanisme molekuler penyakit dan sindrom (Morrow et al., 2010).

Teori penelitian *Network Pharmacology* menjelaskan mengenai pemetaan target obat dan molekul terkait sindrom penyakit ke jaringan molekuler biologis, kemudian menetapkan mekanisme hubungan antara obat dan sindrom penyakit yang berasal dari jaringan molekuler biologis, serta menganalisis mekanisme sistem target jaringan obat yang diberikan (Chandran et al., 2017).

### **2.11.2 Metode Umum pada *Network Pharmacology***

Terkait dengan metode umum dalam analisis target jaringan, metode yang digunakan adalah *Functional Module Enrichment*. Sebagai metode umum dalam analisis target jaringan, *Functional Module Enrichment* menggunakan pengayaan *node* jaringan dan set gen fungsional yang diketahui untuk mempelajari hubungan antara jaringan dan proses biologis yang diketahui (van Dam et al., 2017). Target jaringan bertujuan untuk menganalisis proses biologis yang terlibat dalam jaringan biologis terkait sindrom penyakit, dan karakteristik statis dan dinamis utama dalam jaringan. Ini membantu dalam menggambarkan dan memprediksi mekanisme intervensi obat (Somvanshi & Venkatesh, 2014). Jika ada pengayaan yang lebih signifikan dan terdapat hubungan kuat antara target jaringan dan proses biologis, biasanya digunakan alat analisis pengayaan termasuk DAVID, GSEA, Enrichr, dll. DAVID adalah aplikasi web yang umum digunakan untuk analisis pengayaan. Metode statistik yang digunakan pada aplikasi ini adalah uji eksak Fisher dan koreksi nilai-p. Kumpulan gen modul fungsional menggunakan gen dikumpulkan dan diberi label oleh otoritas seperti KEGG, BioCarta, Gene Ontology, and Reactome (Huang et al., 2007). GSEA adalah metode pengayaan dengan menghitung posisi skor pengayaan maksimum dari gen fungsional yang ditetapkan dalam *Molecular Signatures Database* (MSigDB) (Liberzon et al., 2015). Metode ini menunjukkan hubungan set gen dengan set gen fungsional yang diuji. Metode Enrichr merupakan metode yang mengumpulkan sejumlah besar set gen dari sumber yang berbeda (tidak terbatas pada penyakit atau proses biologis,

tetapi juga set gen seperti garis sel dan perubahan setelah intervensi obat) (Xie et al., 2021). Selain itu, banyak kasus penelitian menggunakan aplikasi jenis lain, sementara metode dan aplikasi baru masih terus dieksplorasi dan dikembangkan. Penentuan target obat adalah langkah kunci dalam penemuan obat (Schenone et al., 2013), dan saat ini telah banyak algoritma prediksi interaksi target obat telah dikembangkan untuk prediksi target obat. Interaksi obat-target yang digabungkan dengan hubungan gen penyakit, dapat digunakan untuk menemukan indikasi obat. Namun, sudah semakin banyak perhatian telah diberikan pada penelitian *Network Pharmacology* yang menggabungkan penelitian eksperimental dan klinis untuk membantu orang memperdalam pemahaman mereka mengenai terjadinya dan perkembangan penyakit dan mekanisme kerja suatu obat. Tersaji pada Tabel 3 mengenai beberapa cara analisis dalam *Network Pharmacology*.

**Tabel 3.** Beberapa cara analisis *Network Pharmacology* (Li, 2021)

<b>Kategori</b>	<b>Jenis tujuan analisis</b>	<b>Jenis modul analisis</b>
Prediksi target obat	Mengidentifikasi intervensi target obat	Berdasarkan analisis data struktur ligan, analisis jaringan interaksi
Mekanisme kerja bahan obat tunggal dalam pengobatan indikasi spesifik	Identifikasi bahan utama dalam bahan obat, indikasi, target kunci, dan mekanisme biologis	Identifikasi komposisi kimia, prediksi target. analisis pengayaan, konstruksi jaringan, analisis struktur topologi jaringan
Analisis bahan dan mekanisme aksi sindrom dan resep obat	Identifikasi kelompok bahan aktif utama dalam resep dan identifikasi target jaringan terkait sindrom	Identifikasi komposisi kimia, analisis data omics, prediksi target, analisis pengayaan, konstruksi jaringan, analisis struktur topologi jaringan

---

Analisis penanda kualitas obat	Menganalisis bahan yang efektif komposisi kimia dalam tanaman herbal dan <i>quality control</i>	Identifikasi analisis data fenomena terkait penyakit, konstruksi jaringan, analisis jaringan
Analisis dasar biologis penyakit dan sindrom	Analisis kerja fenotipe atau <i>biomarker</i> yang terkait pada obat	Identifikasi analisis data fenomena terkait penyakit, konstruksi jaringan, analisis jaringan
Pelajari tentang hukum kompatibilitas resep obat	Mengidentifikasi cara kerja dari masing-masing bahan aktif dari resep formulasi tanaman herbal	Analisis kompatibilitas, prediksi target, konstruksi jaringan, analisis jaringan
Relokasi obat	Identifikasi penggunaan baru dari obat yang diketahui	Analisis struktur kimia, analisis data omics, prediksi target, konstruksi jaringan, analisis jaringan
Pengembangan obat kombinatorial	Identifikasi kombinasi obat dengan efek sinergis	Prediksi target, analisis <i>cluster</i> , konstruksi jaringan, analisis jaringan
Analisis indikasi obat	Identifikasi penyakit atau fenotipe klinis yang dapat diobati dengan obat secara efektif	Analisis data <i>omics</i> , prediksi target, konstruksi jaringan, analisis jaringan

---

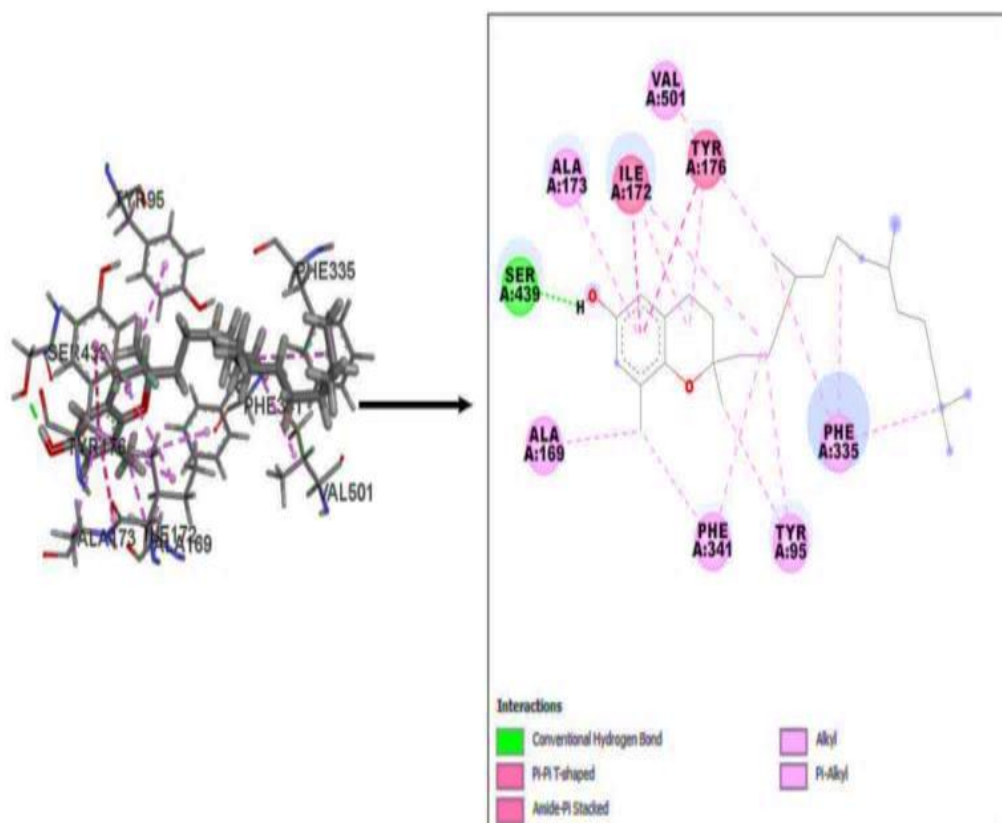
### 2.11.3 Keuntungan *Network Pharmacology*

Keuntungan *Network Pharmacology* adalah menggabungkan secara organik indikator makro fenotipe dan mikrobiologis, sehingga membuat penelitian tentang

biologis mekanisme penyakit kompleks dan sindrom lebih prediktif daripada deskriptif, agar dapat memberikan wawasan tentang mekanisme biologis penyakit kompleks. Selain itu, *Network Pharmacology* dapat melakukan penelitian terpadu tentang farmakodinamik, efek biologis, dan mekanisme kerja obat. Hal tersebut dilakukan dengan cara perhitungan analisis prediktif berdasarkan eksperimen dan praktik klinis. Hipotesis penelitian dihasilkan dari analisis dan perhitungan yang berasal dari eksperimen dan menggunakan pendekatan ini untuk mengatasi kekurangan metode penelitian yang lebih tradisional, sehingga memberikan metode baru yang sejalan dengan karakteristik holistik obat herbal. Metode ini secara signifikan dapat mempersingkat siklus *Research and Development*, serta dapat menghemat biaya.

### **2.12 *Molecular Docking***

*Molecular docking* merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengonfirmasi hasil dari analisis *Network Pharmacology*. *Molecular docking* adalah pendekatan penting untuk mencapai desain obat yang rasional atau pemodelan proses kimia (Stefaniu, 2019). Metode ini termasuk ke dalam pengetahuan molekuler yang mendalam sebagai struktur dan mekanisme yang membantu peneliti untuk mengkarakterisasi berbagai konformasi dan interaksi molekuler dalam hal energi dan afinitas pengikatan, memberikan kemungkinan untuk mencari di antara lusinan, ratusan senyawa nyata atau imajiner, yang paling cocok. Dimulai dari zat yang diketahui dengan mekanisme aksi dan aktivitas biologisnya, dapat dibayangkan senyawa terkait lainnya sebagai kandidat obat dengan kemanjuran yang lebih baik dan efek samping yang lebih sedikit. Penggambaran *molecular docking* dapat dilihat pada Gambar 9.



**Gambar 9.** Tampilan dari *Molecular docking* (Obaidullah et al., 2021)

### 2.13 *Molecular Dynamics Simulations*

Simulasi Dinamika Molekul atau *Molecular Dynamis (MD) Simulations* adalah teknik simulasi untuk menganalisis fisik atom dan molekul dengan berbagai konformasi, dan memberikan informasi tentang perubahan posisi atom terhadap waktu. Simulasi MD digunakan untuk menggambarkan sifat atom dan molekul protein, interaksi obat-target, pelarut senyawa, dan perubahan konformasi yang mungkin dialami protein atau senyawa dalam berbagai kondisi. Metode ini didasarkan pada metode mekanika Newtonian (NM) atau mekanika klasik (Zhang et al., 2015). NM berkaitan dengan gerak partikel besar, sedangkan mekanika kuantum (QM) berhubungan dengan gerak partikel kecil (atom dan molekul). NM menjelaskan partikel sebagai keadaan yang berkelanjutan, sementara QM menegaskan bahwa partikel kecil ada dalam keadaan gerak (energi) diskrit. Agar dapat memahami dasar simulasi MD, pengetahuan tentang medan gaya juga

penting. Medan gaya adalah energi potensial dalam bentuk sekumpulan fungsi yang digunakan untuk menentukan keterkaitan antara struktur dan energi potensial (Martín-García et al., 2015). Medan gaya adalah persamaan matematis yang menggambarkan ketergantungan energi suatu sistem pada koordinat partikelnya. Medan gaya juga menjelaskan *building blocks* yang diperlukan untuk perhitungan gaya dan energi yang mengandung interaksi terikat dan tidak terikat. Medan gaya mekanika molekuler (MM) digunakan untuk menghitung gaya yang bekerja pada setiap atom. Medan gaya MM didasarkan pada empat prinsip dasar:

1. Metode Born-Oppenheimer: Dalam metode ini, kecepatan dianggap konstan. Elektron dianggap lebih banyak bergerak daripada inti sedangkan inti dianggap lebih stabil daripada (Brela et al., 2016).
2. Panjang ikatan dan sudut ikatan ditentukan untuk setiap ikatan, sedangkan energi sterik sistem meningkat deviasi ikatan meningkat. Menurut medan gaya, posisi inti atom disesuaikan melalui model matematika dan geometri baru dengan energi lebih rendah dapat ditetapkan.
3. Energi potensial permukaan molekul dijelaskan dengan persamaan matematika yang menggambarkan kecocokan terbaik untuk data percobaan. Ketika parameter ini dievaluasi untuk suatu senyawa, maka parameter tersebut dapat digeneralisasikan untuk senyawa yang serupa.
4. Keempat adalah jenis atom yang meliputi distribusi elektronik dan hibridisasi.

Energi minimisasi merupakan faktor penting dalam melakukan simulasi dinamika molekuler. Energi minimisasi juga dikenal sebagai optimasi geometri. Setiap molekul selalu cenderung berada dalam keadaan energi terendah yang memiliki stabilitas tertinggi. Proses ini tergantung pada konformasi awal dari struktur masukan. Beberapa algoritme tersedia untuk minimisasi energi, seperti *Conjugant Gradient*, ABNR dari CHARMM-GUI, dan Sander dari Amber, dll. Minimisasi energi menurunkan energi setiap atom dibandingkan dengan struktur awalnya. Sebelum melanjutkan ke simulasi MD, perlu dilakukan minimisasi energi.

Simulasi MD dilakukan untuk mempelajari konformasi protein dalam lingkungan sistem. Untuk mempelajari dinamika tingkat seluler dari suatu protein, diperlukan

untuk menciptakan lingkungan yang sesuai. Karena sel memiliki 75% molekul air, molekul air perlu ditambahkan ke dalam sistem untuk membangun lingkungan yang mirip sel. Pada langkah pertama, sebuah kotak dibuat. Di dalam kotak, ditambahkan molekul seperti protein, ligan, air, ion, dll. Ukuran kotak juga penting karena jumlah molekul air yang ditambahkan ke dalam kotak bergantung pada ukuran protein dan kotak. Ada dua jenis model air yakni, model air eksplisit, dan 2 model air implisit. Dalam model air eksplisit, molekul air nyata ditambahkan ke dalam sistem, sedangkan dalam model air implisit, penambahan parameter lingkungan seperti air ke dalam sistem menggunakan persamaan matematika (Leherte & Vercauteren 2017). Model air implisit membutuhkan lebih sedikit perhitungan dibandingkan dengan model air eksplisit karena kebanyakan metode simulasi MD menggunakan model air eksplisit.

Kondisi batas atau *Periodic Boundary Conditions* (PBC) digunakan dalam simulasi MD untuk menghindari masalah efek *boundary* yang disebabkan oleh ukuran yang terbatas, yang membuat sistem tidak terbatas (Linke, *et al* 2018). Selama simulasi MD, di dalam kotak air sistem, partikel mungkin bergerak keluar karena dimensi. Untuk menghindari kesalahan ini, kotak dibuat untuk menutupi kotak asli dari semua sisi, dan setiap kali partikel bergerak keluar dari kotak tengah, partikel lain akan masuk dari kotak yang berdekatan dengan kecepatan yang sama. Kehadiran PBC berarti setiap atom yang meninggalkan kotak simulasi seperti contohnya, sisi kanan, memasuki kotak simulasi dengan sisi kiri.

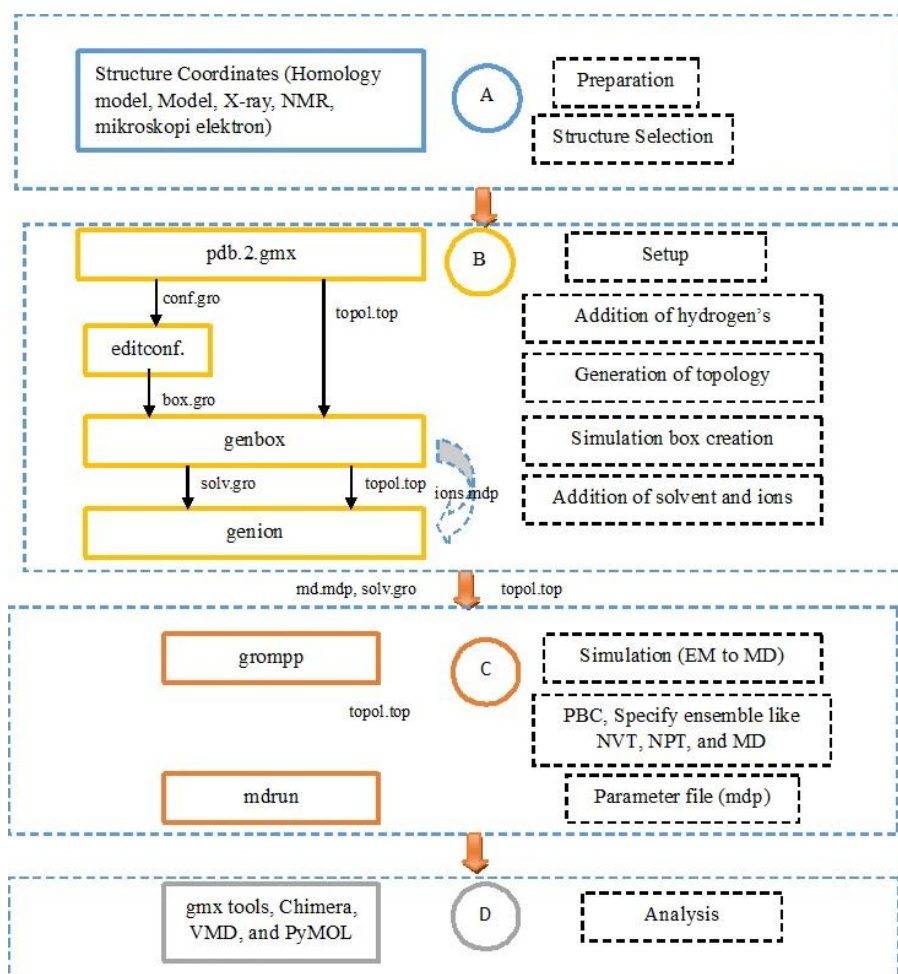
Simulasi MD dapat dilakukan dengan beberapa tahapan berikut secara berurutan:

1. Konversi format file
2. Konstruksi kotak
3. Penambahan molekul air
4. Netralisasi sistem yang ditentukan
5. Minimisasi energi
6. Tahap persiapan, meliputi pemanasan dan ekuilibrisasi
7. Proses produksi (simulasi akhir)
8. Konversi lintasan dan analisis hasil



File protein PDB diubah menjadi format tertentu menggunakan perangkat lunak, seperti Gromac dan Amber. Misalnya, di Gromacs, file PDB diubah menjadi format file .gro. Konversi ini menghasilkan topologi berdasarkan medan gaya yang berbeda. Beberapa server eksternal tertentu dapat menghasilkan topologi untuk ligan baru, seperti CHARMM-GUI (Jo et al., 2008), ProDRG (van Aalten et al., 1996), pembuat topologi otomatis (Stroet et al., 2018), Amber, dll. Setelah pembuatan file yang diperlukan, ukuran kotak ditentukan menurut protein yang akan ditempatkan di dalamnya. Kemudian, molekul air diisikan ke dalam kotak, dan sistem dinetralkan dengan menambahkan ion natrium atau kalium yang diperlukan. Geometri seluruh sistem dioptimalkan untuk menghilangkan bentrok sterik jika ada melalui minimisasi energi. Setelah minimisasi energi, tahap ekuilibrasi ditentukan di mana suhu meningkat secara linear dari 0 hingga 310 K atau sesuai persyaratan percobaan. Setelah pemanasan hingga 310 K, sistem diseimbangkan untuk memastikan stabilitasnya. Kemudian, simulasi pengendalian posisi dilakukan pada kondisi NVT (Jumlah partikel, Volume, dan Suhu konstan) dan NPT (Jumlah partikel, Tekanan, dan Suhu konstan). Setelah ekuilibrasi, proses produksi akhir dimulai dan analisis dilakukan pada lintasan atau *trajectory* yang diperoleh dari proses produksi.

Simulasi MD didasarkan sepenuhnya pada model teoretis. Maka dari itu, hubungan antara eksperimen dan simulasi diperlukan untuk mengevaluasi hipotesis dengan benar. Eksperimen lab basah memberikan data awal dan memandu simulasi MD untuk memperoleh pemahaman mekanistik yang mungkin mencakup struktur 3D molekul, atau aktivitas *in vitro* dan *in vivo* (Sonkar et al., 2019). Tahapan simulasi MD dapat dilihat pada Gambar 10.



**Gambar 10.** Tahapan Simulasi MD (Chandra et al., 2021)

Misalnya, dalam kasus analisis, pendekatan laboratorium basah tidak dapat menjelaskan mekanisme yang terlibat tertentu menyebabkan hilangnya aktivitas. Simulasi MD dapat memberikan informasi tentang perubahan tingkat atom dalam struktur setelah, misalnya, efek pada lingkungan mikro *active sites* atau efek pada struktur, dinamika, fleksibilitas, atau jaringan interaksi residu protein. Semua informasi ini dapat diperoleh dengan membandingkan *trajectory* simulasi MD dari protein asli dan mutan (Shukla, *et al* 2018). Data tersebut tidak dapat diperoleh dengan eksperimen in-vitro dan in-vivo. Setelah simulasi dilakukan, perbandingan dengan eksperimen diperlukan untuk validasi dan menindaklanjuti prediksi untuk penjelasan lebih lanjut.

## 2.14 Sumber Informasi Database

### a. PubChem

PubChem ([./://PubChem.ncbi.nlm.nih.gov](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov)) adalah sebuah *database* berbasis *web service* yang menyediakan data berbagai senyawa kimia serta aktivitas senyawa (Hähnke et al., 2018). Situs PubChem ini digunakan untuk mendapatkan struktur kimia yang akan di analisis.

### b. Protein Data Bank (PDB)

Protein Data Bank adalah sebuah situs *website* yang menyediakan data protein dan asam nukleat dengan struktur 3 dimensinya dan sifat atau karakteristiknya (Burley et al., 2019). Data PDB sendiri dikelola oleh Worldwide Protein Data Bank (wwPDB) *partnership* (Rose et al., 2021). Dengan menggunakan PDB akan dicari struktur 3 dimensi protein untuk keperluan *Molecular docking*.

### c. Swiss ADME

Swiss ADME merupakan *website* yang menyediakan layanan untuk prediksi kemampuan suatu senyawa sebagai obat. Swiss ADME akan menghitung penggambaran fisikokimia serta untuk memprediksi parameter ADME, sifat farmakokinetik, sifat seperti obat dan keamanan kimia suatu obat dari satu atau beberapa kecil molekul untuk mendukung penemuan obat (Jyothi et al., 2020). Dalam data yang ditampilkan, terdapat aturan Lipinsky atau *Lipinsky rule of five*. Aturan ini penting sebagai panduan dalam melakukan *Molecular docking*. Aturan ini menjelaskan (1) berat molekul harus kurang dari 500 Da (2) nilai logP harus kurang dari 5, (3) jumlah donor ikatan hidrogen harus kurang dari 5, dan (4) jumlah akseptor ikatan hidrogen harus kurang dari 1025 (Syahputra et al., 2014). Jika ada dari aturan tersebut dilanggar, maka tidak dapat dilanjutkan ke *Molecular docking*.

**d. *Swiss Target Prediction***

*Swiss Target Prediction* merupakan sebuah *tool* berbasis *website* yang digunakan untuk memberikan informasi mengenai target protein yang paling mungkin untuk sebuah molekul (Daina et al., 2019).

**e. **GO & KEGG****

*Gene Ontology* atau GO memberikan gambaran mengenai aktivitas biologis yang terjadi dimana meliputi *Biological Process*, *Cellular Components*, *Molecular Function*. *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* atau KEGG merupakan *database* yang menyediakan alat pemetaan KEGG, yakni sebuah fitur yang memungkinkan pemahaman tentang fungsi tingkat seluler dan organisme dari urutan genom dan kumpulan data molekuler lainnya. Pemetaan KEGG bersifat prediktif yang berguna untuk merekonstruksi sistem jaringan molekuler dari blok bangunan molekuler berdasarkan konsep ortolog fungsional (Kanehisa et al., 2021).

**f. **GeneCards****

GeneCards adalah *database* gen manusia yang menyediakan data mengenai genomik, proteomik, transkriptomik, genetik dan fungsional pada semua gen manusia yang diketahui dan diprediksi. GeneCards dikembangkan dan dikelola oleh Crown Human Genome Center di Institut Sains Weizmann. Menurut Safran dkk (2021), GeneCards mencakup entitas dan hubungan yang berpusat pada gen dan penyakit.

**g. **Molinspiration****

Molinspiration (<https://www.molinspiration.com>) memberikan layanan *online* gratis untuk perhitungan sifat molekul penting (logP, luas permukaan kutub,

jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen, dan lain-lain), serta prediksi skor bioaktivitas untuk target obat yang paling penting (ligan GPCR, penghambat kinase, modulator saluran ion, reseptor nuklir).

#### **h. SuperPred**

SuperPred adalah situs *website* untuk mengidentifikasi kandidat target potensial untuk molekul kecil *probe* yang diberikan seperti obat-obatan, produk alami, atau senyawa lain. Prediksi yang dilakukan berdasarkan didasarkan pada model *machine learning*, menggunakan regresi logistik dan *fingerprint* Morgan dengan panjang 2048.

#### **i. CHARMM-GUI**

CHARMM-GUI merupakan sebuah *platform* berbasis *web* yang ideal untuk membangun sistem yang kompleks dan menyiapkan sistem partikel dengan protokol simulasi yang mapan dan dapat direproduksi untuk simulasi molekuler canggih menggunakan paket simulasi yang banyak digunakan seperti CHARMM, NAMD, GROMACS, AMBER, GENESIS, Tinker, LAMMPS, Desmond, dan OpenMM (Jo et al., 2008).

#### **j. STRING**

STRING adalah *website database* yang berisi interaksi protein-protein yang diketahui dan diprediksi. Sumber data STRING berisi informasi dari berbagai sumber, termasuk data eksperimen, metode prediksi komputasi, dan koleksi teks publik. STRING digunakan untuk mengintegrasikan semua asosiasi yang diketahui dan diprediksi antara protein, termasuk interaksi fisik serta asosiasi fungsional (Szklarczyk et al., 2021).

## 2.15 Perangkat Lunak

### a. MarvinSketch

MarvinSketch merupakan *software* yang digunakan untuk membuat struktur senyawa kimia. Selain menggambar struktur kimia, MarvinSketch juga dapat digunakan untuk optimasi, protonasi, menampilkan gambar 3D dan beberapa fitur lainnya. (Fadlan & Nusantoro, 2021). Pada penelitian ini MarvinSketch digunakan untuk menggambar struktur senyawa kimia yang belum ada di *database* seperti, PubChem atau ChemSpider.

### b. AutoDock Vina

AutoDock Vina adalah *software* alat *docking* otomatis yang memungkinkan untuk memprediksi bagaimana molekul kecil, seperti substrat atau kandidat obat, mengikat reseptor struktur 3D yang diketahui. Untuk memungkinkan pencarian ruang konformasi besar yang ada untuk ligan di sekitar protein, AutoDock menggunakan metode berbasis *grid* agar dapat mengevaluasi cepat energi ikat konformasi percobaan. Dalam metode ini, protein target dimasukkan ke dalam kisi atau *grid*. Kemudian, sebuah atom probe ditempatkan secara berurutan pada setiap titik *grid*, energi interaksi antara *probe* dan target dihitung, dan nilainya disimpan dalam *grid*. *Grid* energi ini kemudian dapat digunakan sebagai tabel pencarian selama simulasi *docking*. AutoDock Vina memiliki kegunaan yang sama dengan AutoDock Tools, namun AutoDock Vina dapat menampilkan hasil yang cepat dan bersifat *open-source*. AutoDock Vina sudah banyak dipakai untuk melakukan kerja *docking* (Eberhardt et al., 2021).

### c. Cytoscape

Cytoscape adalah sebuah *software* bioinformatika yang bersifat *open-source* untuk memvisualisasikan jaringan interaksi molekuler dan menghubungkannya dengan profil gen dan data keadaan lainnya. Pada penelitian ini, Cytoscape akan digunakan untuk menggabungkan jaringan-jaringan protein atau *protein-protein interaction* (PPI).

Pada *protein-protein interaction* (PPI), Cytoscape digunakan untuk melakukan proses *clustering* dan pengukuran topologi seperti *degree*, *betweenness centrality*, dan *closeness centrality* (Ramadhani et al., 2022). *Clustering* merupakan teknik yang efektif dan akurat dalam mengelompokkan data ke dalam kelompok kecil yang lebih relevan (Ghosal et al., 2020). *Degree* adalah jumlah *node* yang terhubung pada suatu protein. Semakin tinggi derajatnya, semakin banyak *node* yang terhubung. *Betweenness centrality* adalah cara untuk mendeteksi jumlah pengaruh yang dimiliki node, seperti komunikasi, koneksi, transportasi, maka node ini harus penting dan sangat mungkin memiliki sentralitas antara yang tinggi. *Closeness centrality* mengukur jarak antara satu *node* dengan *node* lain. Jika jaraknya dekat maka nilai *closeness centrality*-nya semakin tinggi pula (Zhang & Luo, 2017).

### d. Discovery Studios

Discovery Studio adalah rangkaian perangkat lunak untuk mensimulasikan molekul kecil dan sistem makromolekul. *Software* ini dikembangkan oleh Dassault Systemes BIOVIA (Biovia, 2022).

### e. LigPlus

Agar dapat menghasilkan representasi skematis 2-D dari kompleks protein-ligan dari data protein, maka digunakan sebuah *software* yakni LigPlus untuk melakukan hal tersebut (Amin et al., 2018). Pada penelitian ini, LigPlus akan

digunakan untuk memberikan tampilan visual mengenai interaksi yang terjadi antara protein-ligan hasil *Molecular docking*.

**f. PyMOL**

PyMOL adalah *software* yang digunakan untuk visualisasi molekuler secara 3D yang bersifat *open-source* yang dikelola oleh Schrödinger, Inc. (Lu, 2020). Pada penelitian ini, hasil *Molecular docking* akan divisualisasikan secara 3D menggunakan *software* PyMOL.

**g. NAMD dan VMD**

NAMD merupakan salah satu *software* yang digunakan untuk melakukan simulasi *molecular* dinamik. *Software* ini dikembangkan oleh Theoretical and Computational Biophysics Group (TCBG) di Universitas Illinois (Phillips et al., 2020). *Software* ini bersifat *open source* dan gratis . Penggunaan NAMD tidak lepas dari VMD (Visual Molecular Dynamics) yang merupakan *software* untuk memvisualisasikan dan menganalisis hasil simulasi *molecular* dinamik (Humphrey et al., 1996). *Software* ini dikembangkan oleh institusi yang sama dan bersifat *open source*.



### III. METODE PENELITIAN

#### 3.1 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan dari September 2022 – April 2023 di Pusat Studi Biofarmaka Institut Pertanian Bogor (IPB) dan merupakan bagian dari program Merdeka Belajar Kampus Merdeka BKP Riset oleh Kementerian Pendidikan, Kebudayaan, Riset, dan Pendidikan Tinggi tahun anggaran 2022.

#### 3.2 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi laptop dan HPC (*High Performance Computer*).

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini diambil dari berbagai database yang tersedia di *web service*. Program-program yang meliputi Cytoscape, PyRx, Discovery Studios, PyMOL, VMD, dan NAMD.

#### 3.3 Prosedur Penelitian

##### 3.3.1 Analisis *Network Pharmacology*

##### 3.3.1.1 Membangun database senyawa kimia dari kulit batang *S. grandiflora* yang sudah diisolasi

Data senyawa kimia yang berhasil diisolasi di kulit batang *Sesbania grandiflora* diperoleh dari berbagai literatur. Data senyawa yang diperoleh, dibangun struktur 2D-nya dalam format sdf yang diunduh dari PubChem atau digambar menggunakan MarvinSketch (<https://chemaxon.com/products/marvin>).

Kemampuan senyawanya berdasarkan lima aturan Lipinsky diprediksi oleh database SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) dan Molinspiration Cheminformatics Software (<https://www.molinspiration.com/>). Serta untuk prediksi bioavailabilitas oralnya seperti *blood–brain barrier* (BBB), *human intestinal absorption* (HIA+) > 0.5 (nilai positif mengindikasikan penyerapan yang baik pada usus) dan *Caco-2 permeability* > 0, dilakukan menggunakan admetSAR 2.0 (<http://lmm.d.ecust.edu.cn/admetSar2/>) (Yang et al., 2019).

### **3.3.1.2 Membangun database target protein yang terlibat dalam inflammasi pada COVID-19**

Target protein yang terkait dengan COVID-19 diambil dari *database* GeneCards. Pengambilan data dari GeneCards dilakukan dengan kata kunci "COVID-19 Inflammation" pada kolom mesin pencari penyakit. Data disaring dengan memilih gen yang dikategorikan sebagai protein-coding (Fadli et al., 2021). Data kemudian diinput pada Cytoscape v3.9.1 untuk dilakukan pembuatan *network* atau jaringan.

### **3.3.1.3 Membangun target protein senyawa isolasi kulit batang *S. grandiflora***

Data *Simplified Molecular Input Line Entry System* (SMILES) setiap senyawa yang diperoleh dari SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>), kemudian dimasukkan ke SuperPred (<http://prediction.charite.de/>) (Nickel et al., 2014), dan Swiss Target Prediction (<http://swisstargetprediction.ch/>) (Gfeller et al., 2014) untuk mendapatkan prediksi target proteinnnya. Hanya protein target manusia (*Homo sapiens*) yang ditetapkan dalam pengambilan data. Data target protein yang dihasilkan kemudian diinput pada Cytoscape v3.9.1 untuk dilakukan *network analysis* dengan target protein dari COVID-19.

#### **3.3.1.4 Konstruksi *network* atau jaringan antara senyawa target dengan target penyakit beserta titik potongnya**

Jaringan target atau target *network* senyawa serta *network* inflammasi COVID-19 digabungkan atau *merged* menggunakan Cytoscape v3.9.1. Setelah itu dianalisis target protein yang berasosiasi dengan senyawa dan penyakit.

#### **3.3.1.5 Konstruksi *Protein-Protein Interaction (PPI) network* beserta target signifikan**

Target protein yang menjadi titik potong dimasukkan ke dalam database STRING (<http://string-db.org/>) (Szklarczyk et al., 2015) . *Homo sapiens* ditetapkan sebagai satu-satunya organisme, dan akurasi skor interaksi ditetapkan pada akurasi tertinggi (0,900). Hasilnya dimasukkan ke dalam Cytoscape v3.9.1 untuk memperoleh jaringan Interaksi protein-protein (PPI). Selanjutnya jaringan PPI dianalisis menggunakan *software* Cytoscape 3.7.2 untuk mengetahui rangking signifikansi protein berdasarkan skor derajat atau *degree* konektivitas. Pemilihan target signifikan protein dilakukan dengan melakukan *filtering* berdasarkan *degree centrality*, *betweenness centrality*, dan *closeness centrality* yang lebih besar dari mediannya untuk menemukan protein yang berperan signifikan.

#### **3.3.1.6 GO & KEGG *Enrichment Analysis***

Jaringan PPI yang diperoleh juga dilakukan GO & KEGG *Enrichment analysis* menggunakan Metascape (<http://metascape.org/>) (Y. Zhou et al., 2019). Parameter yang digunakan adalah homo sapiens sebagai organisme dan nilai P kurang dari 0.01. Hasil analisis kemudian diurutkan berdasarkan skornya untuk memperoleh proses biologis maupun *pathway* terbaik.

### 3.3.2 *Molecular Docking*

*Molecular docking* dilakukan terhadap protein signifikan dalam COVID-19 dan ditargetkan oleh senyawa hasil isolasi. Reseptor diunduh dari Protein Data Bank (PDB) (<http://www.rcsb.org/pdb/>) dalam format .pdb sesuai dengan target protein dan struktur 3D ligan diambil dari PubChem database (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) atau dibuat menggunakan MarvinSketch (<https://chemaxon.com/products/marvin>) menggunakan struktur 2D asalnya. Preparasi reseptor dilakukan dengan menghilangkan molekul air serta ligan aslinya, kemudian rantai yang mengandung situs aktif dipilih. Setelah itu, ditambahkan hidrogen polar dan penambahan muatan Gasteiger. Preparasi reseptor dilakukan menggunakan *software* UCSF Chimera (Pettersen et al., 2004). Preparasi ligan dilakukan dengan mengatur torsi maksimal yang dapat dilakukan dan *energy minimization* menggunakan *software* Avogadro (Hanwell et al., 2012). Baik ligan dan reseptor disimpan sebagai file pdbqt.

Sebelum dilanjutkan ke tahap *molecular docking*, semua ligan dan reseptor yang telah dipreparasi akan dilakukan skrining *docking* menggunakan metode. Tahap skrining *docking* dilakukan menggunakan Autodock Vina pada *software* PyRx. Molekul reseptor maupun ligan dimasukkan ke dalam *software* dan diatur masing-masing “*Make a Macromolecule*” dan “*Make a Ligand*”. *Grid box* diatur menjadi “*maximize*” dan *exhaustiveness* diatur menjadi 8. SBVS dilakukan dengan skrining *docking* terhadap ligan-ligan dengan target protein secara bersamaan. Peringkat 3 teratas dipilih untuk melakukan *molecular docking* lanjutan.

Untuk mendapatkan hasil yang komprehensif, peringkat 3 teratas dengan energi pengikatan terbaik dilanjutkan dengan tahap *molecular docking*. Pada tahap ini juga digunakan *software* Autodock Vina pada PyRx. *Grid box* diatur “*maximize*” serta *exhaustiveness* diatur menjadi 8. Pada tahap ini, *docking* dilakukan secara bergiliran antara ligan dengan reseptor. Setelah itu, visualisasi *docking* secara 2D maupun 3D dilakukan menggunakan *software* PyMOL, LigPlot, dan Discovery Studios.

### 3.3.3 *Molecular Dynamics Simulations*

Untuk memvalidasi hasil *docking*, simulasi dinamika molekul kompleks dilakukan. Hasil *docking* terbaik dibuat menjadi kompleks reseptor-ligan, disimulasikan menggunakan perangkat lunak Nanoscale *Molecular Dynamics Simulation* (NAMD). *Docking* ligan yang paling baik digunakan untuk menghasilkan file topologi ligan dengan bantuan server web CHARMM-GUI menggunakan generator *input* untuk fitur NAMD (Jo et al., 2008). Pengaturan yang digunakan adalah medan gaya CHARMM dan ion natrium klorida untuk netralisir, serta TIP3P *water solvation box* untuk melarutkan. Energy minimization dan equilibrasi dilakukan dengan jumlah *run* 12500. Sistem disimulasikan selama 10 ns pada 310 K dalam ansambel NPT. Analisis simulasi dilakukan dengan bantuan program Visual *Molecular Dynamics* (VMD 1.9.3) (Humphrey et al., 1996).

## V. KESIMPULAN

### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, kesimpulan yang diperoleh adalah sebagai berikut:

1. Berdasarkan kajian *Network Pharmacology*, target protein yang memainkan peranan penting dalam penyakit inflammasi akibat infeksi COVID-19 yang terasosiasi dengan senyawa isolasi kulit batang tanaman turi putih (*Sesbania grandiflora* (L.) Pers) adalah SRC, MAPK1, PIK3R1, HSP90AA1, dan AKT1.
2. Berdasarkan analisis GO menjelaskan bahwa target protein yang signifikan umumnya berasosiasi dengan proses biologis (*Biological Process*) seperti *response to hormone*. Sementara, jalur KEGG yang terasosiasi dengan target signifikan adalah *MAPK signaling pathway* dan *PI3K-Akt signaling pathway* di dalam *pathway in cancer*.
3. Hasil *molecular docking* menunjukkan senyawa sesbagrandidflorain A dengan target protein SRC (PDB ID: 2H8H) memiliki energi pengikatan terbaik dengan nilai -9 kcal/mol dengan jumlah ikatan hidrogen lebih banyak pula daripada senyawa lainnya sebanyak 3 ikatan hidrogen.
4. Simulasi *molecular* dinamik dilakukan untuk mengevaluasi kestabilan struktur kompleks hasil *docking* dengan hasil bahwa senyawa sesbagrandidflorain A stabil berdasarkan nilai rata-rata RMSD dan RMSF yang dihasilkan.
5. Senyawa sesbagrandidflorain A dan protein SRC merupakan senyawa dan target potensial untuk pengobatan inflammasi akibat infeksi COVID-19.

## 5.2 Saran dan Masukan

Dari penelitian yang telah dilakukan, didapatkan saran untuk penelitian selanjutnya, yaitu:

1. Melakukan kajian secara eksperimental sebagai konfirmasi terhadap hasil penelitian menggunakan uji inhibisi Src kinase secara *in vitro*.
2. Melakukan kajian potensi terhadap bagian tanaman lain seperti daun, batang, ataupun akar *S. grandiflora*.
3. Melakukan kajian potensi terapeutik lain seperti, antidiabetes, antiviral, dan antioksidan.
4. Perlu dilakukan lebih banyak lagi isolasi senyawa-senyawa dari kulit batang tumbuhan *S. grandiflora* untuk memperkaya *database* senyawa.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abd El-Karim, S. S., Anwar, M. M., Mohamed, N. A., Nasr, T., & Elseginy, S. A. (2015). Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of novel benzofuran-pyrazole derivatives as anticancer agents. In *Bioorganic Chemistry* Vol. 63. Elsevier Inc.
- Abd El-Karim, S. S., Mohamed, H. S., Abdelhameed, M. F., El-Galil E. Amr, A., Almehezia, A. A., & Nossier, E. S. (2021). Design, synthesis and molecular docking of new pyrazole-thiazolidinones as potent anti-inflammatory and analgesic agents with TNF- $\alpha$  inhibitory activity. *Bioorganic Chemistry*, *111*, 1–17.
- Abdelmohsen, U. R., Sayed, A. M., & Elmaidomy, A. H. (2022). Natural Products' Extraction and Isolation-Between Conventional and Modern Techniques. *Frontiers in Natural Products*, *1*, 1–4.
- Abelian, A., Dybek, M., Wallach, J., Gaye, B., & Adejare, A. (2021). Pharmaceutical chemistry. In *Remington* (pp. 105–128). Elsevier.
- Agustin, W. (2023). *Identifikasi dan Isolasi Senyawa Bioaktif Antiinflammasi dari Kulit Batang Tumbuhan Turi Putih (Sesbania grandiflora (L.) Poir) Menggunakan Metabolomik Berbasis LC-MS/MS*. Skripsi. Universitas Lampung.
- Ahmad, T., Khan, M., Haroon, Musa, T. H., Nasir, S., Hui, J., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). COVID-19: Zoonotic aspects. *Travel Medicine and Infectious Disease*, *36*.
- Amananti, W., Tivani, I., & Riyanta, A. B. (2017). Uji Kandungan Saponin pada Daun, Tangkai Daun dan Biji Tanaman Turi (*Sesbania grandiflora*). *Politeknik Tegal: Seminar Nasional 2nd IPTEK Terapan (SENIT)*, 1–5.
- Amin, M., Putra, K. S., Amin, I. F., Earlia, N., Maulina, D., Lukiati, B., & Lestari, U. (2018). Quercetin: the bioactive compound from *Allium cepa* L. as anti-inflammation based on in silico screening. *Biology, Medicine, & Natural Product Chemistry*, *7*(1), 27–31.
- Amoo, I., Opong-Kykyeku, J., Boakye-Gyasi, E., Asare-Nkansah, S., & Adu, J. K. (2021). Quality Control and Anti-Inflammatory Activity of the Stem Bark of *Chlorophora regia* A. Chev. (Moraceae). *Journal of Tropical Pharmacy and Chemistry*, *5*(4), 309–323.
- Anwar, H. U., Andarwulan, N., & Dewi Yuliana, N. (2017). Identification of Antibacterial Compounds from Turkey Berry (*Solanum torvum* Swartz)



- Extracts by Thin-Layer Chromatography. *Jurnal Mutu Pangan*, 4(2), 59–64.
- Apoorva, M., Suryawanshi, P., & Vidyasagar, G. M. (2021). Phytochemical Screening for Secondary Metabolites and Nutraceutical Value of *Sesbania grandiflora* (L) Pers leaf extract. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(01), 28–32.
- Bahera, M., Karki, R., & Shekar, C. (2012). Preliminary Phytochemical Analysis of Leaf and Bark Methanolic Extract of *Sesbania grandiflora*. *The J. of Phytopharmacology*, 1(2), 10–20.
- Bartas, M., Volná, A., Beaudoin, C. A., Poulsen, E. T., Červeň, J., Brázda, V., Špunda, V., Blundell, T. L., & Pečinka, P. (2022). Unheeded SARS-CoV-2 proteins? A deep look into negative-sense RNA. *Briefings in Bioinformatics*, 23(3).
- Basicmedicalkey. (2017). *Grandiflora*. Basic Medical Key.
- Baud, V., & Karin, M. (2001). Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends in Cell Biology*, 11(9), 372–377.
- Berger, S. I., & Iyengar, R. (2009). Network analyses in systems pharmacology. *Bioinformatics*, 25(19), 2466–2472.
- Bintari, S. H., Fitriana, N., Widodo, N., Nugraheni, K., Rudyatmi, E., & Sunyoto, S. (2023). The Potential of ZICURMA Herbal Supplement in Inhibiting Pro-Inflammatory Cytokines as Therapeutic Agents in SARS-CoV2 Infection. *Trends in Sciences*, 20(2).
- Biovia, D. S. (2022). *Discovery Studio Visualizer*. Dassault Systèmes.
- Bost, J. W., Maroon, A., & Maroon, J. C. (2010). Natural Anti-inflammatory Agents for Pain Relief. *Surgical Neurology International*, 1(1), 80.
- Braithwaite, A., & Smith, F. J. (1999). *Chromatographic Methods* (5th ed.). Kluwer Academic Publishers.
- Brela, M. Z., Wójcik, M. J., Witek, Ł. J., Boczar, M., Wrona, E., Hashim, R., & Ozaki, Y. (2016). Born–Oppenheimer Molecular Dynamics Study on Proton Dynamics of Strong Hydrogen Bonds in Aspirin Crystals, with Emphasis on Differences between Two Crystal Forms. *The Journal of Physical Chemistry B*, 120(16), 3854–3862.
- Brewin, N. J. (2010). Root Nodules (Legume– Rhizobium Symbiosis). In *eLS*. Wiley.
- Budiarti, M., Maruzy, A., Mujahid, R., Sari, A. N., Jokopriyambodo, W., Widayat, T., & Wahyono, S. (2020). The use of antimalarial plants as traditional treatment in Papua Island, Indonesia. *Heliyon*, 6(12).
- Burley, S. K., Berman, H. M., Bhikadiya, C., Bi, C., Chen, L., Costanzo, L. Di, Christie, C., Duarte, J. M., Dutta, S., Feng, Z., Ghosh, S., Goodsell, D. S., Green, R. K., Guranovic, V., Guzenko, D., Hudson, B. P., Liang, Y., Lowe, R., Peisach, E., ... Ioannidis, Y. E. (2019). Protein Data Bank: the single

- global archive for 3D macromolecular structure data. *Nucleic Acids Research*, 47.
- Centeno-González, N. K., Martínez-Cabrera, H. I., Porras-Múzquiz, H., & Estrada-Ruiz, E. (2021). Late Campanian fossil of a legume fruit supports Mexico as a center of Fabaceae radiation. *Communications Biology*, 4(1), 1–8.
- Chandra, I., Nayak, C., & Singh, S. K. (2021). Predicting Protein Folding and Protein Stability by Molecular Dynamics Simulations for Computational Drug Discovery. In *Innovations and Implementations of Computer Aided Drug Discovery Strategies in Rational Drug Design*.
- Chandran, U., Mehendale, N., Patil, S., Chaguturu, R., & Patwardhan, B. (2017). Network Pharmacology. In *Innovative Approaches in Drug Discovery* (pp. 127–164). Elsevier.
- Chaturvedi, S., & Gupta, P. (2021). Plant secondary metabolites for preferential targeting among various stressors of metabolic syndrome. In *Studies in Natural Products Chemistry* (pp. 221–261).
- Chen, H., Zeng, X., Gao, C., Ming, P., Zhang, J., Guo, C., Zhou, L., Lu, Y., Wang, L., Huang, L., He, X., & Mei, L. (2015). A new arylbenzofuran derivative functions as an anti-tumour agent by inducing DNA damage and inhibiting PARP activity. *Scientific Reports*, 5(1).
- Cheyrier, V., Dueñas-Paton, M., Salas, E., Maury, C., Souquet, J.-M., Sarni-Manchado, P., & Fulcrand, H. (2006). Structure and Properties of Wine Pigments and Tannins. *American Journal of Enology and Viticulture*, 57(3), 298–305.
- Coli, J. C., & Bowden, B. F. (1986). The application of vacuum liquid chromatography to the separation of terpene mixtures. *Journal of Natural Products*, 49(5), 934–936.
- Coskun, O. (2016). Separation Techniques: Chromatography. *Northern Clinics of Istanbul*.
- Cucio, Ardy L.; Aragonés, J. A. A. (n.d.). *Katuray Production Guide*. Bureau of Plant Industry, Department of Agriculture, Republic of the Philippines.
- Dadi, M., & Yasir, M. (2022). Spectroscopy and Spectrophotometry: Principles and Applications for Colorimetric and Related Other Analysis. In *Colorimetry*. IntechOpen.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2019). SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Research*, 47(1), 357–364.
- de Luca, C., & Olefsky, J. M. (2008). Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters*, 582(1), 97–105.
- Deepthi, K., Renjith, P. K., Shameem, K., Habeeb Rahman, K., & Chandramohanakumar, N. (2022). Phytochemical screening of leaves and

flower extracts of *Sesbania grandiflora* (L.) Pers. and its antimicrobial activity against fish pathogens. *Vegetos*.

- Demain, A. L., & Fang, A. (2000). *The Natural Functions of Secondary Metabolites* (pp. 1–39).
- Dhand, R., & Li, J. (2020). Coughs and Sneezes: Their Role in Transmission of Respiratory Viral Infections, Including SARS-CoV-2. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(5), 651–659.
- Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), 3891–3898.
- El Aissouq, A., Chedadi, O., Bouachrine, M., & Ouammou, A. (2021). Identification of Novel SARS-CoV-2 Inhibitors: A Structure-Based Virtual Screening Approach. *Journal of Chemistry*.
- Fadlan, A., & Nusantoro, Y. R. (2021). The Effect of Energy Minimization on The Molecular Docking of Acetone-Based Oxindole Derivatives. *JKPK (Jurnal Kimia Dan Pendidikan Kimia)*, 6(1), 69.
- Fadli, A., Kusuma, W. A., Annisa, Batubara, I., & Heryanto, R. (2021). Screening of potential Indonesia herbal compounds based on multi-label classification for 2019 coronavirus disease. *Big Data and Cognitive Computing*, 5(4).
- Farooq, S., Mir, S. A., Shah, M. A., & Manickavasagan, A. (2022). Extraction techniques. In *Plant Extracts: Applications in the Food Industry* (pp. 23–37). Elsevier.
- Gfeller, D., Grosdidier, A., Wirth, M., Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2014). SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Research*, 42(1), 32–38.
- Ghoran, S. H., Taktaz, F., Mozafari, A. A., Tunçtürk, M., Sekeroglu, N., & Kijjoa, A. (2022). Uncommon Terpenoids from *Salvia* Species: Chemistry, Biosynthesis and Biological Activities. *Molecules*, 27(3).
- Ghosal, A., Nandy, A., Das, A. K., Goswami, S., & Panday, M. (2020). A Short Review on Different Clustering Techniques and Their Applications. In *Emerging Technology in Modelling and Graphics* (pp. 69–83).
- Ghosn, M. (2020). *Preliminary Assay For Extraction Of Saponins From Styraax Officinalis and Characterization Of Emulsifying Properties of Their Extract*. Notre Dame University-Louaize.
- Gligorijević, V., & Pržulj, N. (2015). Methods for biological data integration: perspectives and challenges. *Journal of The Royal Society Interface*, 12(112).
- Gunawan, R., & Nandiyanto, A. B. D. (2021). How to read and interpret 1h-nmr and 13c-nmr spectrums. *Indonesian Journal of Science and Technology*, 6(2), 267–298.

- Hähnke, V. D., Kim, S., & Bolton, E. E. (2018). PubChem chemical structure standardization. *Journal of Cheminformatics*, *10*(1), 1–40.
- Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E., & Hutchison, G. R. (2012). Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics*, *4*(1), 17.
- Hasan, N., Osman, H., Mohamad, S., Chong, W. K., Awang, K., & Zahariluddin, A. S. M. (2012). The chemical components of *Sesbania grandiflora* root and their antituberculosis activity. *Pharmaceuticals*, *5*(8), 882–889.
- Huang, D. W., Sherman, B. T., Tan, Q., Collins, J. R., Alvord, W. G., Roayaei, J., Stephens, R., Baseler, M. W., Lane, H. C., & Lempicki, R. A. (2007). The DAVID Gene Functional Classification Tool: A novel biological module-centric algorithm to functionally analyze large gene lists. *Genome Biology*, *8*(9).
- Humphrey, W., Dalke, A., & Schulten, K. (1996). VMD: Visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, *14*(1), 33–38.
- Hussein, R., & El-Ansary, A. (2019). Plants Secondary Metabolites: The Key Drivers of the Pharmacological Actions of Medicinal Plants. In *Herbal Medicine*. IntechOpen.
- Ibrahim, M. A. A., Abdeljawaad, K. A. A., Abdelrahman, A. H. M., & Hegazy, M.-E. F. (2021). Natural-like products as potential SARS-CoV-2 M pro inhibitors: in-silico drug discovery. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, *39*(15), 5722–5734.
- Irianti, T. T., Kuswandi, Nuranto, S., & Purwanto. (2021). *Antioksidan dan Kesehatan*. UGM PRESS. Yogyakarta.
- Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *23*(1), 3–20.
- Jayaweera, M., Perera, H., Gunawardana, B., & Manatunge, J. (2020). Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy. *Environmental Research*, *188*, 1–18.
- Ji, Y., Yu, M., Wang, B., & Zhang, Y. (2014). The extraction, separation and purification of alkaloids in the natural medicine. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, *6*(1), 338–345.
- Jia, F., Wang, G., Xu, J., Long, J., Deng, F., & Jiang, W. (2021). Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the mortality of hospitalized patients with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Aging*, *13*(21), 23895–23912.
- Jo, S., Kim, T., Iyer, V. G., & Im, W. (2008). CHARMM-GUI: A web-based graphical user interface for CHARMM. *Journal of Computational Chemistry*, *29*(11), 1859–1865.
- Johansson, M. U., Zoete, V., Michielin, O., & Guex, N. (2012). Defining and searching for structural motifs using DeepView/Swiss-PdbViewer. *BMC Bioinformatics*, *13*(1), 173.

- Jyothi, R., Yaligar ICAR -Krishi Vigyan Kendra, R., Jyothi ICAR -Krishi Vigyan Kendra, I. R., Narappa ICAR -Krishi Vigyan Kendra, I. G., Ravi ICAR - Krishi Vigyan Kendra, I. M., & Yaligar, R. (2020). Swiss ADME prediction of phytochemicals present in *Butea monosperma* (Lam.) Taub. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 9(3), 1799–1809.
- Kanehisa, M., Furumichi, M., Sato, Y., Ishiguro-Watanabe, M., & Tanabe, M. (2021). KEGG: integrating viruses and cellular organisms. *Nucleic Acids Research*, 49(1), 545–551.
- Karale, P. A., Karale, M. A., Dharashive, V., Ladde, S., & Yelam, V. (2018). Pythochemical Screening and In-Vivo Anti-Inflammatory Potential of *Sesbania grandiflora*. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 5(3), 343–347.
- Khalil, H. S. A., Sedky, N. K., Amin, K. M., Abd Elhafez, O. M., & Arafa, R. K. (2019). Visnagin and benzofuran scaffold-based molecules as selective cyclooxygenase-2 inhibitors with anti-inflammatory and analgesic properties: Design, synthesis and molecular docking. *Future Medicinal Chemistry*, 11(7), 659–676.
- Kindrachuk, J., Ork, B., Hart, B. J., Mazur, S., Holbrook, M. R., Frieman, M. B., Traynor, D., Johnson, R. F., Dyllal, J., Kuhn, J. H., Olinger, G. G., Hensley, L. E., & Jahrling, P. B. (2015). Antiviral Potential of ERK/MAPK and PI3K/AKT/mTOR Signaling Modulation for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection as Identified by Temporal Kinome Analysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(2), 1088–1099.
- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935–949.
- Kurmukov, A. G. (2013). Phytochemistry of Medicinal Plants. *Medicinal Plants of Central Asia: Uzbekistan and Kyrgyzstan*, 1(6), 13–14.
- Kuzmanic, A., & Zagrovic, B. (2010). Determination of Ensemble-Average Pairwise Root Mean-Square Deviation from Experimental B-Factors. *Biophysical Journal*, 98(5), 861–871.
- Leba, M. A. U. (2017). *Buku Ajar: Ekstraksi dan Real Kromatografi*. Deepublish. Yogyakarta.
- Leherte, L., & Vercauteren, D. P. (2017). Reduced Point Charge Models of Proteins: Effect of Protein–Water Interactions in Molecular Dynamics Simulations of Ubiquitin Systems. *The Journal of Physical Chemistry B*, 121(42), 9771–9784.
- Li, C., Wang, T., Zhang, C., Xuan, J., Su, C., & Wang, Y. (2016). Quercetin attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Gene*, 577(2), 275–280.
- Li, H., Guo, L., Ding, X., An, Q., Wang, L., Hao, S., Li, W., Wang, T., Gao, Z., Zheng, Y., & Zhang, D. (2022). Molecular Networking, Network

- Pharmacology, and Molecular Docking Approaches Employed to Investigate the Changes in Ephedrae Herba before and after Honey-Processing. *Molecules*, 27(13), 4057.
- Li, S. (2021). *Network Pharmacology*. Springer. Berlin.
- Liberzon, A., Birger, C., Thorvaldsdóttir, H., Ghandi, M., Mesirov, J. P., & Tamayo, P. (2015). The Molecular Signatures Database Hallmark Gene Set Collection. *Cell Systems*, 1(6), 417–425.
- Linke, M., Köfinger, J., & Hummer, G. (2018). Rotational Diffusion Depends on Box Size in Molecular Dynamics Simulations. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 9(11), 2874–2878.
- Liu, W., Jiang, H., Cai, L., Yan, M., Dong, S., & Mao, B. (2016). Tanreqing Injection Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Airway Inflammation through MAPK/NF- $\kappa$ B Signaling Pathways in Rats Model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1–15.
- Lu, X.-J. (2020). DSSR-enabled innovative schematics of 3D nucleic acid structures with PyMOL. *Nucleic Acids Research*.
- Luo, G., Lu, F., Qiao, L., Chen, X., Li, G., & Zhang, Y. (2016). Discovery of Potential Inhibitors of Aldosterone Synthase from Chinese Herbs Using Pharmacophore Modeling, Molecular Docking, and Molecular Dynamics Simulation Studies. *BioMed Research International*, 2016, 1–8.
- Maniaci, A., Iannella, G., Vicini, C., Pavone, P., Nunnari, G., Falsaperla, R., Di Mauro, P., Ferlito, S., & Cocuzza, S. (2020). A Case of COVID-19 with Late-Onset Rash and Transient Loss of Taste and Smell in a 15-Year-Old Boy. *American Journal of Case Reports*, 21.
- Martín-García, F., Papaleo, E., Gomez-Puertas, P., Boomsma, W., & Lindorff-Larsen, K. (2015). Comparing Molecular Dynamics Force Fields in the Essential Subspace. *PLOS ONE*, 10(3).
- Martínez, L. (2015). Automatic Identification of Mobile and Rigid Substructures in Molecular Dynamics Simulations and Fractional Structural Fluctuation Analysis. *PLOS ONE*, 10(3).
- Matthews, J. D., Morgan, R., Sleighter, C., & Frey, T. K. (2013). Do viruses require the cytoskeleton? *Virology Journal*, 10(1), 121.
- McConkey, B. J., Sobolev, V., & Edelman, M. (2002). The performance of current methods in ligand–protein docking. *Current Science*, 83(7), 845–856.
- Meister, T. L., Dreismeier, M., Blanco, E. V., Brüggemann, Y., Heinen, N., Kampf, G., Todt, D., Nguyen, H. P., Steinmann, J., Schmidt, W. E., Steinmann, E., Quast, D. R., & Pfaender, S. (2022). Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites – a clinical observational study in highly infectious COVID-19 patients. *The Journal of Infectious Diseases*.
- Mesa, A., & Araveti, S. (2017). Functional quality, sensorial and shelf life characteristics of Agathi (*Sesbania grandiflora* (L). Poir leaves enriched

- bread. *Functional Foods in Health and Disease*, 7(6), 429–441.
- Mittal, A., Manjunath, K., Ranjan, R. K., Kaushik, S., Kumar, S., & Verma, V. (2020). COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathogens*, 16(8), 1–12.
- Mohan, S., Syam, S., Abdelwahab, S. I., & Thangavel, N. (2018). An anti-inflammatory molecular mechanism of action of  $\alpha$ -mangostin, the major xanthone from the pericarp of *Garcinia mangostana*: an in silico, in vitro and in vivo approach. *Food and Function*, 9(7), 3860–3871.
- Morrow, J. K., Tian, L., & Zhang, S. (2010). Molecular Networks in Drug Discovery. *Critical Reviews<sup>TM</sup> in Biomedical Engineering*, 38(2), 143–156.
- Muhammad, I., Hassan, S. S. ul, Xu, W. J., Tu, G. L., Yu, H. J., Xiao, X., Yan, S. K., Jin, H. Z., & Bungau, S. (2023). An extensive pharmacological evaluation of novel anti-nociceptive and IL-6 targeted anti-inflammatory guaiane-type sesquiterpenoids from *Cinnamomum migao* H. W. Li through in-depth in-vitro, ADMET, and molecular docking studies. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 164.
- Nickel, J., Gohlke, B.-O., Erehman, J., Banerjee, P., Rong, W. W., Goede, A., Dunkel, M., & Preissner, R. (2014). SuperPred: update on drug classification and target prediction. *Nucleic Acids Research*, 42(1), 26–31.
- Noviany, Hasnah, O., Suriyati, M., & Sutopo, H. (2020). Antibacterial activity of extracts and compounds from the roots of *Sesbania grandiflora* (Leguminosae). *Research Journal of Chemistry and Environment*, 24(8), 108–113.
- Noviany, N., Samadi, A., Carpenter, E. L., Abugrain, M. E., Hadi, S., Purwitasari, N., Indra, G., Indra, A., & Mahmud, T. (2021). Structural revision of sesbigrandiflorins A and B, and synthesis and biological evaluation of 6-methoxy-2-arylbenzofuran derivatives. *Journal of Natural Medicines*, 75(1), 66–75.
- Noviany, N., Samadi, A., Yuliyani, N., Hadi, S., Aziz, M., Purwitasari, N., Mohamad, S., Ismail, N. N., Gable, K. P., & Mahmud, T. (2020). Structure characterization and biological activity of 2-arylbenzofurans from an Indonesian plant, *Sesbania grandiflora* (L.) Pers. *Phytochemistry Letters*, 35, 211–215.
- Noviany, Osman, H., Chong, W. K., Awang, K., & Manshoor, N. (2012). Isolation and Characterisation of 1,1'-binaphthalene-2,2'-diol, A New Biaryl Natural Product from *Sesbania grandiflora* Root. *Journal of Basic & Applied Sciences*, 8(1), 253–256.
- Obaidullah, A. J., Alanazi, M. M., Alsaif, N. A., Mahdi, W. A., Fantoukh, O. I., Tareq, A. M., Sami, S. A., Alqahtani, A. M., & Emran, T. Bin. (2021). Deeper insights on *Cnesmone javanica* blume leaves extract: Chemical profiles, biological attributes, network pharmacology and molecular docking. *Plants*, 10(4).

- Odi, R., Bibi, D., Wager, T., & Bialer, M. (2020). A perspective on the physicochemical and biopharmaceutic properties of marketed antiseizure drugs—From phenobarbital to cenobamate and beyond. *Epilepsia*, *61*(8), 1543–1552.
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera: A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, *25*(13), 1605–1612.
- Phillips, J. C., Hardy, D. J., Maia, J. D. C., Stone, J. E., Ribeiro, J. V., Bernardi, R. C., Buch, R., Fiorin, G., Hémin, J., Jiang, W., McGreevy, R., Melo, M. C. R., Radak, B. K., Skeel, R. D., Singharoy, A., Wang, Y., Roux, B., Aksimentiev, A., Luthey-Schulten, Z., ... Tajkhorshid, E. (2020). Scalable molecular dynamics on CPU and GPU architectures with NAMD. *The Journal of Chemical Physics*, *153*(4).
- Plé, P. A., Green, T. P., Hennequin, L. F., Curwen, J., Fennell, M., Allen, J., Lambert-Van Der Brempt, C., & Costello, G. (2004). Discovery of a New Class of Anilinoquinazoline Inhibitors with High Affinity and Specificity for the Tyrosine Kinase Domain of c-Src. *Journal of Medicinal Chemistry*, *47*(4), 871–887.
- Poole, C. (2002). *The Essence of Chromatography* (1st ed.). Elsevier.
- Poutoglidou, F., Saitis, A., & Kouvelas, D. (2021). Ibuprofen and COVID-19 disease: separating the myths from facts. *Expert Review of Respiratory Medicine*, *15*(8), 979–983.
- Princeton, B., Gayathri, R., Selvaraj, J., & Priya, V. V. (2021). Evaluation of Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Cayratia trifolia. *Journal of Pharmaceutical Research International*, *33*, 174–180.
- Promchai, T., Janhom, P., Maneerat, W., Rattanajak, R., Kamchonwongpaisan, S., Pyne, S. G., & Limtharakul, T. (2020). Antibacterial and cytotoxic activities of phenolic constituents from the stem extracts of Spatholobus parviflorus. *Natural Product Research*, *34*(10), 1394–1398.
- Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R., & Salem, R. (2020). The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Frontiers in Immunology*, *11*.
- Ramadhani, H. F., Annisa, A., Tedjo, A., Noor, D. R., & Kusuma, W. A. (2022). *Combination of Enrichment Using Gene Ontology and Transcriptomic Analysis Revealed Contribution of Interferon Signaling to Severity of COVID-19*.
- Rapaport, D. C. (2004). *The Art of Molecular Dynamics Simulation*. Cambridge University Press. Cambridge.
- Rasul, M. G. (2018). Conventional Extraction Methods Use in Medicinal Plants, their Advantages and Disadvantages. *International Journal of Basic Sciences and Applied Computing*, *6*, 10–14.



- Rattanachaikunsopon, P., & Phumkhachorn, P. (2010). Contents from leaves of *Psidium guajava*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(5), 393–396.
- Rosamah, E. (2019). *Kromatografi Lapis Tipis: Metode Sederhana dalam Analisis Kimia Tumbuhan Berkayu*. Mulawarman University Press. Samarinda.
- Rose, Y., Duarte, J. M., Lowe, R., Segura, J., Bi, C., Bhikadiya, C., Chen, L., Rose, A. S., Bittrich, S., Burley, S. K., & Westbrook, J. D. (2021). RCSB Protein Data Bank: Architectural Advances Towards Integrated Searching and Efficient Access to Macromolecular Structure Data from the PDB Archive. *Journal of Molecular Biology*, 433(11), 1–9.
- Roskoski, R. (2004). Src protein–tyrosine kinase structure and regulation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 324(4), 1155–1164.
- Roskoski, R. (2015). Src protein-tyrosine kinase structure, mechanism, and small molecule inhibitors. *Pharmacological Research*, 94, 9–25.
- Rubiyanto, D. (2017). *Metode Kromatografi : Prinsip Dasar, Praktikum dan Pendekatan Pembelajaran Kromatografi*. Deepublish. Yogyakarta.
- Rustamaji, H. C., Suharini, Y. S., Permana, A. A., Kusuma, W. A., Nurdianti, S., Batubara, I., & Djatna, T. (2022). A network analysis to identify lung cancer comorbid diseases. *Applied Network Science*.
- Safari-Alighiarloo, N., Taghizadeh, M., Rezaei-Tavirani, M., Goliaei, B., & Peyvandi, A. A. (2014). Protein-protein interaction networks (PPI) and complex diseases. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 7(1), 17–31.
- Safran, M., Rosen, N., Twik, M., BarShir, R., Stein, T. I., Dahary, D., Fishilevich, S., & Lancet, D. (2021). The GeneCards Suite. In *Practical Guide to Life Science Databases* (pp. 27–56). Springer Nature Singapore. Singapore.
- Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., Hosein, Z., Padda, I., Mangat, J., & Altaf, M. (2020). Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(8), 1069–1076.
- Schenone, M., Dančik, V., Wagner, B. K., & Clemons, P. A. (2013). Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery. *Nature Chemical Biology*, 9(4), 232–240.
- Seca, A. M. L., & Pinto, D. C. G. A. (2019). Biological Potential and Medical Use of Secondary Metabolites. *Medicines*, 6(2), 66.
- Shukla, R., Shukla, H., & Tripathi, T. (2018). Activity loss by H46A mutation in *Mycobacterium tuberculosis* isocitrate lyase is due to decrease in structural plasticity and collective motions of the active site. *Tuberculosis*, 108, 143–150.
- Simpson, A. J., Simpson, M. J., & Soong, R. (2012). Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy and Its Key Role in Environmental Research.

*Environmental Science & Technology*, 46(21), 11488–11496.

- Somanath, P. R. (2020). Is targeting akt a viable option to treat advanced-stage COVID-19 patients? *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, 319(1), 45–47.
- Somvanshi, P. R., & Venkatesh, K. V. (2014). A conceptual review on systems biology in health and diseases: from biological networks to modern therapeutics. *Systems and Synthetic Biology*, 8(1), 99–116.
- Sonkar, A., Shukla, H., Shukla, R., Kalita, J., & Tripathi, T. (2019). Unfolding of *Acinetobacter baumannii* MurA proceeds through a metastable intermediate: A combined spectroscopic and computational investigation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 126, 941–951.
- Stefaniu, A. (2019). *Molecular Docking and Molecular Dynamics*. IntechOpen.
- Stroet, M., Caron, B., Visscher, K. M., Geerke, D. P., Malde, A. K., & Mark, A. E. (2018). Automated Topology Builder Version 3.0: Prediction of Solvation Free Enthalpies in Water and Hexane. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 14(11), 5834–5845.
- Struyf, T., Deeks, J. J., Dinnes, J., Takwoingi, Y., Davenport, C., Leeftang, M. M., Spijker, R., Hooft, L., Emperador, D., Dittrich, S., Domen, J., Horn, S. R. A., & Van den Bruel, A. (2020). Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Sudhakar, M., Gutam, M., Yerrabelli, J. R., Irlapati, V. K., Gorityala, N., Sagurthi, S. R., & Chitneni, P. R. (2020). Design and Synthesis of Novel 2-Substituted-Benzyl-5-(2-Methylbenzofuran-3-yl)-2H-Tetrazoles: Anti-Proliferative Activity. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 46(5), 845–855.
- Suhargo, L., Kharisma, V. D., & Winarni, D. (2023). Antidiabetic Activity of Daun Wungu (*Graptophyllum pictum* L. Griff) Extract via Inhibition Mechanism of TNF- $\alpha$ , IL-6, and IL-8: Molecular Docking and Dynamic Study. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 16(6), 2291–2296.
- Swaroop, A. K., Patnaik, S. K., Vasanth, P., Jeyaprakash, M. R., Praharsh Kumar, M. R., Jawahar, N., & Jubie, S. (2022). Design and synthesis of novel quercetin metal complexes as IL-6 inhibitors for anti-inflammatory effect in SARS-CoV-2. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*, 59(8), 823–835.
- Syahputra, G., Ambarsari L, & T, S. (2014). Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim12-lipoksigenase. *Biofisika*, 10(1), 55–67.
- Szklarczyk, D., Franceschini, A., Wyder, S., Forslund, K., Heller, D., Huerta-Cepas, J., Simonovic, M., Roth, A., Santos, A., Tsafou, K. P., Kuhn, M.,

- Bork, P., Jensen, L. J., & von Mering, C. (2015). STRING v10: protein–protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic Acids Research*, *43*(1), 447–452.
- Szklarczyk, D., Gable, A. L., Nastou, K. C., Lyon, D., Kirsch, R., Pyysalo, S., Doncheva, N. T., Legeay, M., Fang, T., Bork, P., Jensen, L. J., & von Mering, C. (2021). Correction to ‘The STRING database in 2021: customizable protein–protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets.’ *Nucleic Acids Research*, *49*(18).
- Tallei, T. E., Tumilaar, S. G., Niode, N. J., Fatimawali, Kepel, B. J., Idroes, R., Effendi, Y., Sakib, S. A., & Emran, T. Bin. (2020). Potential of Plant Bioactive Compounds as SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) and Spike (S) Glycoprotein Inhibitors: A Molecular Docking Study. *Scientifica*.
- Tan, Y.-X., Yang, Y., Zhang, T., Chen, R.-Y., & Yu, D.-Q. (2010). Bioactive 2-arylbenzofuran derivatives from *Morus wittiorum*. *Fitoterapia*, *81*(7), 742–746.
- Tang, Y., Li, M., Wang, J., Pan, Y., & Wu, F.-X. (2015). CytoNCA: A cytoscape plugin for centrality analysis and evaluation of protein interaction networks. *Biosystems*, *127*, 67–72.
- Tanjung, M., Aldin, M. F., Tjahjandarie, T. S., Rahayu, D. O., Gunawan, A. N. I., & Saputri, R. D. (2021). Sesbagrandidiflorain F, a new 2-arylbenzofuran from the stem bark of *sesbania grandiflora* L. *Natural Product Sciences*, *27*(3), 172–175.
- Tjahjandarie, T. S., Tanjung, M., Saputri, R. D., Rahayu, D. O., Gunawan, A. N. I., & Aldin, M. F. (2021). Two new 2-arylbenzofurans from *Sesbania grandiflora* L. and their cytotoxicity towards cancer cell. *Natural Product Research*, *35*(24), 5637–5642.
- Tshepelevitsh, S., Hernits, K., Jenčo, J., Hawkins, J. M., Muteki, K., Solich, P., & Leito, I. (2017). Systematic Optimization of Liquid-Liquid Extraction for Isolation of Unidentified Components. *ACS Omega*, *2*(11), 7772–7776.
- Umar, A. H., Ratnadewi, D., Rafi, M., Caecilia, Y., Hamim, H., & Kusuma, W. A. (2022). Drug candidates and potential targets of *Curculigo* spp . compounds for treating diabetes mellitus based on network pharmacology , molecular docking and molecular dynamics simulation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1–17.
- V’kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*, *19*(3), 155–170.
- van Aalten, D. M. F., Bywater, R., Findlay, J. B. C., Hendlich, M., Hooft, R. W. W., & Vriend, G. (1996). PRODRG, a program for generating molecular topologies and unique molecular descriptors from coordinates of small molecules. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, *10*(3), 255–262.

- van Dam, S., Vösa, U., van der Graaf, A., Franke, L., & de Magalhães, J. P. (2017). Gene co-expression analysis for functional classification and gene–disease predictions. *Briefings in Bioinformatics*.
- Wang, M., Wang, Q., Du, Y., & Zhang, X. (2020). Network Pharmacology-Based Strategy to Investigate Pharmacological Mechanisms of Qiaoshao Formula for Treatment of Premature Ejaculation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1–12.
- Wang, Xinyi, Tang, G., Liu, Y., Zhang, L., Chen, B., Han, Y., Fu, Z., Wang, L., Hu, G., Ma, Q., Sheng, S., Wang, J., Hu, X., & Shao, S. (2022). The role of IL-6 in coronavirus, especially in COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*, 13.
- Wang, Xiuqing, Zhang, H., Abel, A. M., Young, A. J., Xie, L., & Xie, Z. (2014). Role of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and Akt1 kinase in porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) replication. *Archives of Virology*, 159(8), 2091–2096.
- Wang, Y. X. R., Li, L., Li, J. J., & Huang, H. (2021). Network Modeling in Biology: Statistical Methods for Gene and Brain Networks. *Statistical Science*, 36(1).
- Wheeler, D. L., Iida, M., & Dunn, E. F. (2009). The Role of Src in Solid Tumors. *The Oncologist*, 14(7), 667–678.
- WHO. (2019). *Coronavirus disease (COVID-19)*. Health Topics.
- Wu, H., Wang, Y., Zhang, B., Li, Y., Ren, Z., Huang, J., Zhang, Z., Lin, Z., & Zhang, X. (2022). Smilax glabra Roxb.: A Review of Its Traditional Usages, Phytochemical Constituents, Pharmacological Properties, and Clinical Applications. *Drug Design, Development and Therapy*, 16, 3621–3643.
- Wu, L., Chen, Y., Yi, J., Zhuang, Y., Cui, L., & Ye, C. (2020). Mechanism of action of Bu-fei-yi-shen formula in treating chronic obstructive pulmonary disease based on network pharmacology analysis and molecular docking validation. *BioMed Research International*.
- Wulandari, L. (2011). *Kromatografi Lapis Tipis*. PT. Taman Kampus Presindo. Jember.
- Xia, Q. D., Xun, Y., Lu, J. L., Lu, Y. C., Yang, Y. Y., Zhou, P., Hu, J., Li, C., & Wang, S. G. (2020). Network pharmacology and molecular docking analyses on Lianhua Qingwen capsule indicate Akt1 is a potential target to treat and prevent COVID-19. *Cell Proliferation*, 53(12), 1–13.
- Xiang, M., Cao, Y., Fan, W., Chen, L., & Mo, Y. (2012). Computer-Aided Drug Design: Lead Discovery and Optimization. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 15(4), 328–337.
- Xie, Z., Bailey, A., Kuleshov, M. V., Clarke, D. J. B., Evangelista, J. E., Jenkins, S. L., Lachmann, A., Wojciechowicz, M. L., Kropiwnicki, E., Jagodnik, K.

- M., Jeon, M., & Ma'ayan, A. (2021). Gene Set Knowledge Discovery with Enrichr. *Current Protocols*, 1(3).
- Xiong, L.-L., Tan, Y., Ma, H.-Y., Dai, P., Qin, Y.-X., Yang, R., Xu, Y.-Y., Deng, Z., Zhao, W., Xia, Q.-J., Wang, T.-H., & Zhang, Y.-H. (2016). Administration of SB239063, a potent p38 MAPK inhibitor, alleviates acute lung injury induced by intestinal ischemia reperfusion in rats associated with AQP4 downregulation. *International Immunopharmacology*, 38, 54–60.
- Yang, H., Lou, C., Sun, L., Li, J., Cai, Y., Wang, Z., Li, W., Liu, G., & Tang, Y. (2019). admetSAR 2.0: web-service for prediction and optimization of chemical ADMET properties. *Bioinformatics*, 35(6), 1067–1069.
- Yu, W., & MacKerell, A. D. (2017). Computer-Aided Drug Design Methods. In *Antibiotics* (pp. 85–106).
- Yueniwati, Y., Syaban, M. F. R., Erwan, N. E., Putra, G. F. A., & Krisnayana, A. D. (2021). Molecular docking analysis of ficus religiosa active compound with anti-inflammatory activity by targeting tumour necrosis factor alpha and vascular endothelial growth factor receptor in diabetic wound healing. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9, 1031–1036.
- Zelová, H., Hanáková, Z., Čermáková, Z., Šmejkal, K., Dalí Acqua, S., Babula, P., Cvačka, J., & Hošek, J. (2014). Evaluation of Anti-Inflammatory Activity of Prenylated Substances Isolated from *Morus alba* and *Morus nigra*. *Journal of Natural Products*, 77(6), 1297–1303.
- Zhang, G., Li, Q., Chen, Q., & Su, S. (2013). Network Pharmacology: A New Approach for Chinese Herbal Medicine Research. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1–9.
- Zhang, Jingchao, Xu, F., Hong, Y., Xiong, Q., & Pan, J. (2015). A comprehensive review on the molecular dynamics simulation of the novel thermal properties of graphene. *RSC Advances*, 5(109), 89415–89426.
- Zhang, Junlong, & Luo, Y. (2017). *Degree Centrality, Betweenness Centrality, and Closeness Centrality in Social Network*. 132, 300–303.
- Zhang, Q. W., Lin, L. G., & Ye, W. C. (2018). Techniques for extraction and isolation of natural products: A comprehensive review. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 13(1), 1–26.
- Zhang, X., Shen, T., Zhou, X., Tang, X., Gao, R., Xu, L., Wang, L., Zhou, Z., Lin, J., & Hu, Y. (2020). Network pharmacology based virtual screening of active constituents of *Prunella vulgaris* L. and the molecular mechanism against breast cancer. *Scientific Reports*, 10(1).
- Zhou, K., & Liu, B. (2022). *Molecular Dynamics Simulation: Fundamentals and Applications*. Academic Press Inc. Cambridge.

Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., Chang, M., Khodabakhshi, A. H., Tanaseichuk, O., Benner, C., & Chanda, S. K. (2019). Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets. *Nature Communications*, *10*(1).