

## **Studi *In Silico* Nanopartikel Perak dengan Jeruk Nipis (*Citrus aurantiifolia*) sebagai Antibakteri**

### ***In Silico Study of Nanoparticles with Lime (*Citrus aurantiifolia*) as an Antibacterial***

**Apriliya Mauldy H Putri<sup>1</sup>, Septian Dwi Mulyana<sup>\*1</sup>, Reyda Eka F N Aini<sup>1</sup>, Nabila Putri Syafi'in<sup>1</sup>, Nada Aulia L Mahmudah<sup>1</sup>, Nadya J Ats-Tsaqiifah<sup>1</sup>**

**<sup>1</sup>Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Lamongan**

**\*Email: [septiandemul@gmail.com](mailto:septiandemul@gmail.com)**

#### **ABSTRAK**

Nanopartikel Perak (NPAg) menjadi fokus penelitian karena aktivitas antibakterinya tinggi, rasio permukaan terhadap volumenya tinggi dan ukurannya kecil, NPAg dapat dengan mudah menembus dinding sel bakteri. Metode sintesis konvensional menggunakan bahan kimia menimbulkan bahaya dan memerlukan biaya tinggi, sehingga metode sintesis hijau dengan bioreduktor alami seperti jeruk nipis menjadi alternatif yang ramah lingkungan. Jeruk nipis mengandung senyawa flavonoid, berfungsi sebagai pereduksi alami, mengubah ion  $\text{Ag}^+$  menjadi  $\text{Ag}^0$ . Pengembangan *in silico* merupakan pendekatan eksperimental yang kini banyak digunakan sebagai metode inovatif dalam mengevaluasi potensi senyawa bioaktif, terutama dalam desain obat berbasis komputer. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi *in silico* NPAg dengan jeruk nipis sebagai antibakteri melalui metode sintesis hijau. Penelitian dilakukan secara *in silico* menggunakan *molecular docking*. Ligan yang digunakan yaitu Quercetin sebagai senyawa flavonoid jeruk nipis, reseptor target antibakteri dari Protein Data Bank (PDB) dengan ID 4ZVI, meliputi *drug scan*, analisis ADME, uji toksisitas, preparasi reseptor, validasi metode *docking*, dan visualisasi hasil *docking*. Hasil menunjukkan Quercetin memenuhi aturan *Lipinski's rule* dan memiliki nilai binding energy -4,63 kcal/mol. Meskipun pada uji toksisitas *Cramer Rules Kroes* menunjukkan toksisitas tinggi (*Class III*), Quercetin pada jeruk nipis tetap memiliki potensi antibakteri melalui mekanisme penghambatan protein target bakteri.

**Kata kunci :** Nanopartikel Perak, Quercetin, *In Silico*, Antibakteri

#### **ABSTRACT**

*Silver Nanoparticles (NPAg) are the focus of research because of their high antibacterial activity, high surface-to-volume ratio, and small size; NPAg can easily penetrate bacterial cell walls. Conventional synthesis methods using chemicals are hazardous and costly, so green synthesis methods with natural bioreactors such as lime are an environmentally friendly alternative. Lime contains flavonoid compounds, which function as natural reducers, converting  $\text{Ag}^+$  ions to  $\text{Ag}^0$ . The *in silico* approach is currently an increasingly popular and innovative experimental method for assessing the potential of bioactive compounds, especially in the computer-aided drug design process. This study aims to conduct an *in silico* study of NPAg with lime as an antibacterial through a green synthesis method. The study was conducted *in silico* using molecular docking. The ligands used were Quercetin as a lime flavonoid compound, antibacterial target receptors from the Protein Data Bank (PDB) with ID 4ZVI, including drug scan, ADME analysis, toxicity, receptor preparation, docking method validation, and docking result visualization. The results show that Quercetin meets Lipinski's rule and has a binding energy value of -4.63 kcal/mol. Although the Cramer Rules Kroes toxicity test showed high toxicity (Class III), Quercetin in lime still has antibacterial potential by inhibiting bacterial target proteins.*

**.Keywords:** Silver Nanoparticles, Quercetin, *In Silico*, Antibacterial

## PENDAHULUAN

Nanopartikel saat ini menjadi perhatian para peneliti karena memiliki keuntungan yang sangat efektif dalam sistem penghantaran obat yang memiliki aktivitas antibakteri, seperti nanoemulsi dan nanopartikel logam emas (Au), tembaga (Cu), dan perak (Ag). Material logam dalam skala nanometer yang umum digunakan sebagai antibakteri adalah Au dan Ag. Nanopartikel perak (NPAg) telah banyak dimanfaatkan karena menunjukkan aktivitas antibakteri yang tinggi terhadap sel mikroba (Ivan Fadillah and Anggi Arumsari, 2022; Indrawati, 2023). Hal ini disebabkan oleh ukurannya yang kecil (1-100 nm) serta energi permukaannya yang tinggi, sehingga memungkinkan NPAg untuk berinteraksi secara lebih mudah dengan permukaan dinding sel bakteri yang bermuatan negatif (Parapat *et al.*, 2024).

Pada umumnya, NPAg disintesis melalui metode kimia dan fisika yang menghasilkan partikel murni. Namun, penggunaan metode ini melibatkan zat berbahaya, memerlukan pemanasan pada suhu tinggi, menghasilkan residu, dan membutuhkan biaya yang mahal. Oleh karena itu, banyak penelitian beralih ke metode sintesis hijau (*Green Synthesis*) NPAg dengan menggunakan bioreduktor

dari ekstrak tanaman, enzim bakteri, ataupun enzim jamur karena lebih ramah lingkungan dan tidak toksik (Mulyana, 2021; Ivan Fadillah and Anggi Arumsari, 2022). Bioreduktor tersebut memanfaatkan metabolit sekunder seperti asam karboksilat, keton, aldehyd, terpenoid, dan flavonoid (Qurrataayun *et al.*, 2022).

Jeruk nipis (*Citrus aurantiifolia*) merupakan buah yang mengandung beberapa senyawa, seperti minyak atsiri, vitamin C, vitamin B1, asam sitrat, asam amino, saponin, tanin, alkaloid, serta flavonoid (Sirait *et al.*, 2023). Senyawa tersebut memiliki efek biologis antara lain analgesik, antioksidan, antiinflamasi, antivirus, dan antimikroba (izzah, *et al.*, 2023). Flavonoid yang terkandung dalam buah ini dapat berfungsi sebagai bioreduktor dalam proses sintesis ion perak ( $\text{Ag}^+$ ) menjadi NPAg ( $\text{Ag}^0$ ) dan antibakteri (Mulyana, 2021).

Pengembangan studi *in silico* saat ini yang mencakup pendekatan berbasis struktur dan ligan yang pemilihannya tergantung pada ketersediaan informasi struktural protein target. Pendekatan *in silico* juga dapat mengatasi keterbatasan metode konvensional seperti *in vitro* dan *in vivo* yang memerlukan biaya besar, waktu lama, serta risiko kegagalan yang

tinggi akibat masalah efikasi, toksisitas, dan proses penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME-Tox) (Shaker, 2021). Sehingga, pada penelitian ini bertujuan untuk melakukan studi *in silico* NPAG dengan jeruk nipis sebagai antibakteri melalui metode sintesis hijau.

## METODE PENELITIAN

### Preparasi Ligan

Alat yang digunakan pada penelitian ini mulai dari preparasi ligan hingga analisis hasil docking menggunakan *hardware* HP Laptop 14-em0xxx dengan spesifikasi processor AMD Ryzen 3 7320U with Radeon Graphics, 2401 Mhz, 4 Core(s), 8 Logical Processor(s), system operasi Windows 11 64-bit. Preparasi ligan dilakukan dengan menggambar ligan menggunakan ChemDraw Pro 12.0, lalu di-copy menggunakan MarvinSketch, serta dilakukan optimasi yang meliputi penambahan muatan Gasteiger, penggabungan atom non-polar (merge non-polar), serta pengaturan torsion tree. Kedua struktur yang telah dipreparasi, disimpan dalam format (\*.pdb) (Fitri, Hermanto and Azizah, 2023).

### Drug scan

Pengamatan obat dicoba terhadap senyawa zat warna yang berasal dari

Flavonoid (Quercetin) diperoleh dari senyawa metabolit sekunder jeruk nipis yang sudah dilakukan sintesis NPAG dengan potensi aktivitas sebagai antibakteri dengan mempertimbangkan ketentuan *the rule of good medicine* (Lipinski's rule of five) ialah berat molekul <500 g/mol, donor ikatan hydrogen <5, akseptor ikatan hydrogen <10, lipofilitas <5, serta *refractory molar* antara 40-13 serta bioavailabilitas oral. Penentuan parameter tersebut dilakukan menggunakan MarvinSketch (Riyaldi *et al.*, 2022).

### PreADME

PreADME diakses melalui [preadmet.bmdrc.kr](http://preadmet.bmdrc.kr). Parameter yang digunakan oleh PreADME berupa nilai CaCo2, *Human Intestinal Absorption* (HIA), dan *Plasma Protein Binding* (PPB) (Mulyana, 2021).

### Toxtree

Uji toksisitas dilakukan terhadap senyawa turunan pigmen Quercetin dari senyawa metabolit sekunder jeruk nipis menggunakan *software* Toxtree Versi 3.1.0. Parameter yang dilihat pada uji toksisitas ini adalah prediksi parameter *Kroes TTC decision tree*, *Cramer Rules*, dan *Benigni/Bossa rulebase* (Noviardi, *et al.*, 2020).

### Preparasi Reseptor

Protein antibakteri diperoleh dari RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB) ID 4ZVI atau dapat diunduh dari web <https://www.rcsb.org/> dan diunduh dalam bentuk pdb.format. Preparasi dilakukan optimasi menggunakan AutoDock Tools Versi 1.5.7. Berkas reseptor dipisahkan antara ligan alami dan protein menggunakan Molegro Molecular Viewer (MMV), sehingga protein siap untuk dianalisis lebih lanjut melalui proses *docking*. Optimasi tersebut meliputi penghapusan struktur ligan, komponen air, penambahan muatan hidrogen polar, perbaikan atom yang hilang, dan penambahan muatan Kollman. Preparasi ligan dilakukan dengan menggambar ligan menggunakan ChemDraw Pro 12.0, lalu di-copy menggunakan MarvinSketch, serta dilakukan optimasi yang meliputi penambahan muatan Gasteiger, penggabungan atom non-polar (merge non-polar), serta pengaturan torsion tree. Kedua struktur yang telah dipreparasi, disimpan dalam format (\*.pdb) (Mulyana, 2021).

### Validasi Metode *Docking*

Selanjutnya, dilakukan validasi metode *docking* dengan tujuan menentukan ligan alami terbaik

menggunakan AutoDock Tools Versi 1.5.7. Tahap ini dilakukan dengan menyusun grid box yang bertujuan untuk menentukan lokasi sisi pengikatan (*binding side*) yang akan digunakan dalam proses *docking*. Proses ini dilakukan dengan menyusun grid box untuk menentukan lokasi sisi pengikatan (*binding site*) yang akan digunakan dalam proses *docking*. Pada tahap ini diperoleh parameter dimensi grid box, jarak antar titik (spasi) dalam satuan Angstrom (Å), serta koordinat ligan dan reseptor protein. Hasil validasi menghasilkan nilai *binding energy*, konstanta inhibisi (Ki), dan *Root Mean Square Deviation (RMSD)*. Suatu metode *docking* dianggap valid apabila nilai RMSD yang diperoleh <2 Å (Pitaloka *et al.*, 2023).

### *Docking* Ligan Uji dan Visualisasi Hasil

*Re-docking* ligan uji (Quercetin) pada protein yang telah dipisahkan dari ligan alaminya. Hasil *docking* dianalisis menggunakan AutoDock Tools Versi 1.5.7 yang menghasilkan parameter *binding energy*, Ki dan interaksi ligan-reseptor. Simulasi *docking* dilakukan menggunakan AutoDock yang dikonfigurasi oleh AutoDock Tools Versi 1.5.7 dan dijalankan oleh Command Prompt. Visualisasi interaksi antara ligan

dan reseptor disajikan dalam format 2D dan 3D menggunakan Discovery Studio Visualizer 2021 Client. Selanjutnya, file hasil *docking* konversi ke dalam format .pdb (Nur, Yudiandani and Solikah, 2023).

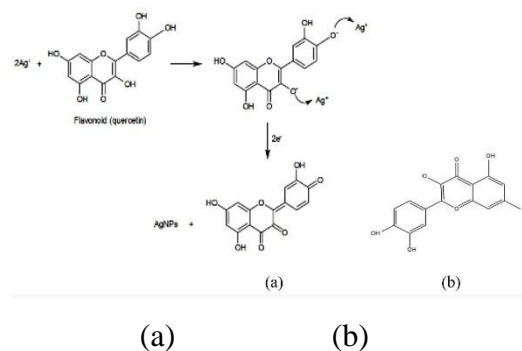
### Analisis Hasil *Docking*

Analisis hasil *docking* dilakukan terhadap konformasi ligan dengan nilai energi paling rendah. Semakin negatif nilai *binding energy*, menunjukkan afinitas ikatan yang semakin kuat antara ligan dan reseptor. Selain energi, diamati juga jenis dan jumlah interaksi yang terbentuk, seperti ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, dan lainnya (Herdi Al Huda, *et al.*, 2020).

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Preparasi Ligan

Preparasi ligan (Quercetin) yang dioptimasi dengan geometri dan protonasi pada pH 7,4. pH tersebut menyesuaikan pH dalam darah (Kartika and Ruswanto, 2021). Optimasi ini dilakukan secara konformasi untuk menghasilkan molekul dan potensi rendah energi yang diatur berdasarkan pH tubuh manusia (Fitri, Hermanto and Azizah, 2023; Sa *et al.*, 2024).



Gambar 1 (a). Ligan (Quercetin) sebelum diprotonasi (Mulyana, Sari and Rijal, 2024)) dan (b). Sesudah diprotonasi

### Drug scan

*Drug scan* dilakukan untuk mengevaluasi karakteristik ligan yang akan diuji, dengan mengacu pada kriteria dalam *Lipinski's rule of five*. Aturan ini membantu memprediksi tingkat hidrofobisitas atau hidrofilisitas dari suatu molekul obat sebelum proses simulasi *molecular docking* dilakukan (Yuliana, Adlina and Saputri, 2022). Selain itu, *Lipinski's rule* juga dapat membantu membedakan antara molekul yang berpotensi sebagai obat, dengan mempertimbangkan kemampuan absorpsi serta permeabilitasnya melalui lapisan *lipid bilayer* dalam sistem fisiologis manusia (Nursanti, Aziz and Hadisoebroto, 2023). Parameter tersebut dilihat dari MarvinSketch. Berikut hasil pengujian *drug scan* :

Tabel 1. Hasil *drug scan* senyawa turunan pigmen Quercetin

Parameter	Nilai
Berat Molekul	312
Donor Ikatan H	5
Akseptor Ikatan H	6
Log P	-0,053101
<i>Refractory Molar</i>	77,14582

Kriteria dalam aturan *Lipinski's* mensyaratkan agar suatu molekul sebaiknya memiliki massa molekul <500 g/mol, nilai log P <5, jumlah donor ikatan hidrogen <5, jumlah akseptor ikatan hidrogen maksimal 10, serta nilai refraktivitas molar berada dalam kisaran 40-130 bioavailabilitas oral dari ligan (Riyaldi *et al.*, 2022; Nursanti, Aziz and Hadisoebroto, 2023). Berdasarkan pengujian *drug scan* senyawa Quercetin memenuhi persyaratan semua parameter. Berat molekul dan lipofilitas yang kecil, sebagaimana ditampilkan dalam Tabel 1. akan memudahkan senyawa obat dalam menembus membran sel (Nursanti, Aziz and Hadisoebroto, 2023). Salah satu parameter lipofilisitas, yakni Log P yang memengaruhi bioavailabilitas, permeabilitas membran, dan toksisitas. Nilai log P <5 menunjang penetrasi membran *lipid bilayer* namun dapat menurunkan afinitas target dan meningkatkan toksisitas. Nilai log P >5 mengurangi selektivitas ikatan dan berpotensi meningkatkan toksisitas sistemik. Log P juga mencerminkan

kelarutan senyawa dalam oktanol dan air (Mardianingrum *et al.*, 2021; Gbaj *et al.*, 2025). Aturan *Lipinski's* juga menekankan bahwa senyawa dengan lebih dari 5 donor dan 10 akseptor ikatan hidrogen sulit menembus membran lipid karena terpartisi dalam pelarut polar seperti air. Jumlah ikatan hidrogen mencerminkan polaritas molekul, yang meningkatkan kelarutan dan interaksi dengan air. Selain itu, *refractory molar* mengukur total polarisabilitas molekul, dipengaruhi oleh suhu, indeks bias, dan tekanan, yang menunjukkan kemampuan molekul membentuk atau menginduksi dipol sementara (Astuty and Komari, 2022; Karim *et al.*, 2023).

### PreADME

Analisis ADME dilakukan menggunakan platform online PreADME yang menitikberatkan pada parameter absorpsi dan distribusi, termasuk nilai CaCo2, HIA, dan PPB. Hasil evaluasi PreADME disajikan sebagai berikut:

Tabel 2. Hasil PreADME Quercetin

Parameter	Nilai
CaCo2	3 nm/sec
HIA	77%
PPB	73%

**CaCo2:** Rendah <4; Sedang 4-70; Tinggi >70

**HIA** : Buruk 0-20%; Sedang 20-70%; Baik 70-100%

**PPB** : Terikat Lemah <90%; Sangat Terikat >90%

Hasil nilai CaCo2 menunjukkan

angka rendah di bawah 4, yang mengindikasikan permeabilitas yang rendah. Hal ini karena rentang nilai  $CaCo2$  yang dianggap baik untuk penyerapan usus manusia berkisar antara 4 -70 (Prasiska Wulandari *et al.*, 2023). Parameter absorpsi obat dievaluasi berdasarkan sejauh mana suatu senyawa dapat diserap melalui dinding usus, yang dikenal dengan istilah prediksi HIA. Langkah ini dilakukan karena obat yang dikonsumsi secara oral harus dapat diserap secara optimal melalui dinding usus untuk dapat masuk ke dalam peredaran darah. Jika kemampuan adsorbsinya rendah, maka obat tidak akan mencapai reseptor targetnya secara efektif, sehingga mengurangi potensi terapeutiknya. Oleh karena itu, uji HIA ini penting dilakukan (Djamaluddin *et al.*, 2020). PPB merupakan proporsi obat yang terikat pada protein plasma, yang mempengaruhi ketersediaan fraksi bebas obat untuk distribusi ke berbagai jaringan. Pada Tabel 2. menunjukkan bahwa senyawa Quercetin memiliki nilai <90% yang menunjukkan ikatan lemah dengan protein plasma, sehingga memungkinkan distribusi senyawa tersebut ke jaringan tubuh secara efektif (Praceka *et al.*, 2022).

### Uji Toksisitas

Salah satu perangkat lunak yang dapat digunakan untuk evaluasi toksisitas pada manusia adalah Toxtree. Aplikasi ini mampu memprediksi tingkat toksisitas suatu molekul. Uji toksisitas ini dilakukan terhadap senyawa Quercetin yang sebelumnya dilakukan eliminasi pada uji ADME. Berikut ini disajikan hasil uji toksisitas menggunakan software Toxtree:

Tabel 3. Hasil Toxtree senyawa Quercetin

Parameter	Hasil
<i>Cramer Rules</i>	<i>Class III</i>
<i>Kroes</i>	
<i>TTC decision tree</i>	Zat tersebut tidak diperkirakan akan menjadi masalah keamanan.
<i>Benigni / Bossa rulebase</i>	Negatif untuk karsinogenisitas nongenotoksik.

Parameter toksisitas yang digunakan meliputi *Cramer Rules*, yang berfungsi untuk mengklasifikasikan tingkat toksisitas berdasarkan struktur gugus fungsinya; *Kroes TTC decision tree*, yang digunakan pendekatan dalam mengidentifikasi tingkat paparan senyawa farmasetik yang masih berada dalam batas aman bagi manusia; serta *Benigni/Bossa rulebase*, yang bertujuan untuk menilai senyawa yang berpotensi menimbulkan efek karsinogenik serta menyebabkan mutasi pada DNA (Noviardi, *et al.*, 2020; Fakih *et al.*, 2022).



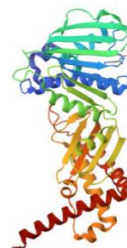
Selain itu, *Cramer Rules* juga berperan dalam mengeliminasi bahan kimia non-karsinogenik dan menentukan level toksisitas berdasarkan TTC. Parameter ini mengklasifikasikan bahan dalam 3 kelas (*Class I-Low*, *Class II-Intermediate*, *Class III-High*). Sedangkan yang memiliki toksisitas menengah *Class II* artinya zat yang memiliki struktur yang masih aman dibandingkan zat *Class I*, tetapi tidak mengandung fitur struktural yang menunjukkan tingkat toksik seperti zat di *Class III* (Damayanti, Khonsa and Amelia, 2021; Mulyana, Sari and Rijal, 2024).

Berdasarkan parameter *Cramer Rules Class III* bahwa senyawa Quercetin memiliki toksisitas tinggi (*Class III*), artinya dengan konsentrasi yang tinggi dari senyawa tersebut tidak menjamin keamanannya dalam penggunaan. Disebutkan bahwa *Class III* memiliki substansi konformasi kimia yang dari aspek keamanannya memberikan pengaruh awal lemah. *Kroes TTC decision tree* senyawa Quercetin ambang batas paparannya tidak lebih dari 0,15 µg/hari. Hal ini mengacu pada kajian data respon konsentrasi dosis senyawa karsinogenik. Tingkat batasan ini memberikan 86-97% kemungkinan

bahwa beberapa risiko dapat diminimalkan jika yang diberikan 0,15 µg/hari, dibawah senyawa ini menjadi *carcinogen genotoxic*.

### Preparasi Reseptor

Proses preparasi reseptor melibatkan pemilihan struktur protein, pemisahan molekul air dan ion yang tidak diinginkan serta pembersihan struktur dari residu atau gugus fungsional yang tidak diinginkan. Reseptor antibakteri ID 4ZVI memiliki nilai RMSD yang baik, seperti Gambar berikut.



Gambar 2 Protein 4ZVI  
(Sumber: <https://www.rcsb.org/structure/4ZVI>)

Kode 4ZVI merupakan protein dari DNA gyrase bakteri yang dikenal dan tervalidasi dalam perancangan obat antibakteri. 4ZVI sudah dievaluasi terhadap bakteri Gram positif (*S. aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) dan bakteri Gram-negatif (*E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853) dan aktivitas penghambatan terhadap DNA gyrase dari *S. aureus*, *E. E. faecalis*, dan *P.*



*aeruginosa* secara umum lebih lemah daripada aktivitas terhadap DNA *gyrase* *E. coli*, mungkin karena perbedaan situs aktif enzim (Zidar *et al.*, 2015).

### Validasi Metode *Docking*

Validasi dilakukan pada protein antibakteri dengan ID 4ZVI. Ligan alami yang dipilih adalah N-(4-[(4,5-dibromo-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]amino}benzoyl)glycine.

Ligan dan reseptor divalidasi dengan pengaturan dimensi grid box dan spasi grid (0,375 Å). Validasi ini dilakukan dengan membandingkan antara nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dan *binding energy* (Pitaloka *et al.*, 2023). Berikut tabel hasil validasi *docking*:

Tabel 4. Hasil Validasi *Docking*

Parameter	Hasil
PDB ID	4ZVI
Grid Box Size	X: -12,637 Y: 29,712 Z: 21,239
RMSD	1,83
<i>Binding energy</i>	- 9,64 kcal/mol

Hasil validasi menunjukkan bahwa reseptor antibakteri dengan ID 4ZVI memenuhi kriteria yang disyaratkan dalam tahap validasi metode *docking*, sebagaimana ditunjukkan oleh nilai RMSD sebesar 1,83 Å. Nilai tersebut berada di bawah ambang batas 2 Å, yang

menunjukkan tingkat akurasi perhitungan yang tinggi. Semakin rendah nilai RMSD, semakin kecil kesalahan perhitungan, sehingga dapat dikatakan lebih akurat (Pitaloka *et al.*, 2023). Nilai RMSD digunakan sebagai parameter untuk mengukur tingkat kesamaan antara dua struktur, yang dinilai berdasarkan penyimpangan posisi atom-atom berat antara konformasi hasil *docking* dan struktur data eksperimen. Posisi ligan yang menempel pada *binding side* protein dengan skor RMSD rendah menunjukkan bahwa konformasi ligan mendekati struktur asli, sehingga mampu membentuk jalur mekanisme pengobatan yang tertarget (Sweeney *et al.*, 2024). Berdasarkan hasil validasi yang telah dilakukan, reseptor dengan kode 4ZVI memenuhi parameter validasi metode *docking* dan dinyatakan layak untuk digunakan dalam proses pemodelan ligan uji.

### *Docking* Ligan Uji dan Visualisasi Hasil

*Docking* dilakukan untuk mencari senyawa yang berpotensi menjadi kandidat penghambat protein melalui hasil analisis terhadap nilai *binding energy* dan *Ki* serta kesamaan interaksi asam amino dari ligan alami. *Binding energy* merupakan salah satu parameter

penting yang dihasilkan dari proses *docking* dan perlu diperhatikan. Nilai energi ikatan ( $\Delta G$ ) yang dinyatakan dalam satuan kcal/mol dapat digunakan untuk mengidentifikasi konformasi ligan yang paling stabil atau paling sesuai (Mulyana, Sari and Rijal, 2024). *Docking* antara ligan uji dan protein target menghasilkan konformasi dari senyawa Quercetin. Selanjutnya, senyawa dilakukan *re-docking* pada protein 4ZVI. Berikut hasil konformasi antara ligan terhadap protein target:

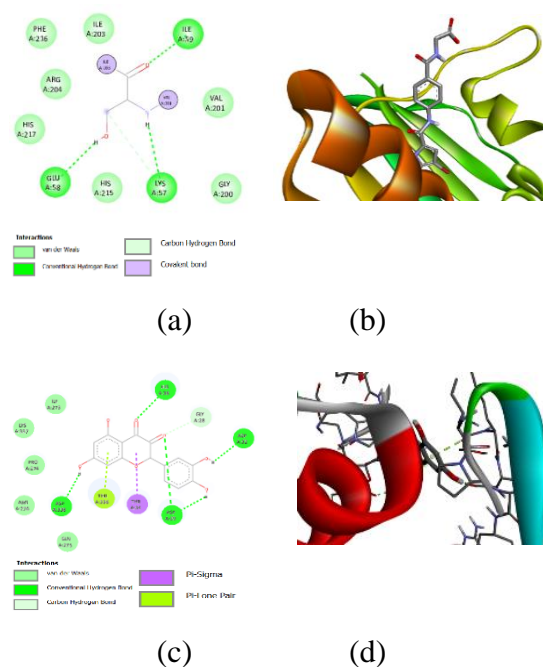
Tabel 5. Hasil Interaksi Ligan dengan Protein Target Uji

Senyawa	Binding Energy
Quercetin	-4,63 kcal/mol

Berdasarkan hasil *re-docking* diperoleh Quercetin sebagai senyawa yang memiliki nilai *binding energy* terhadap reseptor 4ZVI yang cukup baik. Nilai *binding energy* yang semakin baik adalah nilai yang mendekati -12 kcal/mol (Herdi Al Huda, *et al.*, 2020). Semakin rendah nilai nya (minus), semakin stabil interaksi antara ligan dan reseptor. Dalam konteks ini, afinitas negatif menunjukkan potensi reseptor untuk berinteraksi lebih mudah dengan bakteri, sehingga mampu menghambat aktivitas biologisnya, khususnya dalam proses transkripsi (Nur, Yudiandani and Solikah, 2023). Setelah proses *docking*

terhadap senyawa uji selesai dilakukan, tahap berikutnya adalah visualisasi interaksi hasil *docking* dalam format 2D dan 3D.

Visualisasi dan analisis interaksi hasil molecular *docking* bertujuan untuk mengevaluasi proses pengikatan antara ligan alami dan ligan uji. Hasil visualisasi menunjukkan adanya interaksi asam amino yang terlibat memungkinkan kontak dengan ligan (Sari, Junaidin and Pratiwi, 2020; Aziz, Andrianto and Safithri, 2022). Hasil pengikatan molekuler dianalisis dalam bentuk visualisasi 2D dan 3D. Berikut hasil visualisasi *docking*:



Gambar 3 (a) Hasil docking senyawa ligan alami dengan protein 4ZVI 2D (b) Hasil docking senyawa ligan alami dengan protein 4ZVI 3D (c) Hasil docking senyawa Quercetin dengan protein 4ZVI 2D (d) Hasil docking senyawa Quercetin dengan protein 4ZVI

3D.

Melalui hasil visualisasi pada tersebut, Quercetin merupakan senyawa yang memiliki interaksi asam amino yang kuat dan stabil terhadap protein 4ZVI. Stabilitas interaksi antara ligan dan residu asam amino tidak hanya ditentukan oleh kesamaan jenis residu, tetapi juga oleh jumlah ikatan yang terbentuk dalam kompleks tersebut (Fayyadh, 2025). Pembentukan lebih banyak ikatan hydrogen dengan residu asam amino cenderung memperkuat dan menstabilkan ligan-target reseptor (Perdana *et al.*, 2021).

### Analisis Hasil Docking

Berdasarkan hasil *docking* antara ligan dengan reseptor diperoleh konformasi dengan energi terkecil, yang merepresentasikan kestabilan interaksi kompleks. Nilai *binding energy* berfungsi sebagai indikator kekuatan interaksi spesifik antara protein dan ligan dalam konteks pengembangan senyawa obat. *Binding energy* yang bernilai negatif menunjukkan bahwa proses pengikatan berlangsung secara spontan dan stabil secara termodinamika (Mulyana, 2021; Nur, Yudiandani and Solikah, 2023).

Tabel 6. Hasil Analisis *Docking*

Parameter	Hasil
-----------	-------

PDB ID	4ZVI
Grid Box Size	X : -12,637 Y : 29,712 Z : 21,239
RMSD	1,83
<i>Binding Energy</i> Ligan Alami (Kca/mol)	-9,64
<i>Binding Energy</i> Quercetin (Kca/mol)	-4,63

Berdasarkan hasil *docking* nilai *binding energy* pada Tabel 6 dari ligan uji (Quercetin) mempunyai interaksi yang lebih rendah dari pada ligan alami karna mempunyai nilai *binding energy* lebih kecil dengan reseptor kode 4ZVI. Sehingga, dapat dikatakan senyawa jenis flavonoid yaitu senyawa Quercetin memiliki potensi aktivitas sebagai antibakteri karena nilai *binding energy* yang dihasilkan cukup baik.

### SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian. Maka, dapat disimpulkan bahwa hasil penelitian senyawa Quercetin yang dapat berikatan dan berinteraksi dengan ligan-respetor yaitu protein (4ZVI: -4,63) sehingga dapat dikatakan memiliki potensi aktivitas yang baik sebagai antibakteri berdasarkan *studi in silico*.

### DAFTAR PUSTAKA

- Astuty, P. and Komari, N. (2022) 'Kajian Molecular Docking Senyawa Karwinaphthol B dari Tanaman Bawang Dayak (*Eleutherine palmifolia*

- (L.) Merr) sebagai Inhibitor Enzim Glukokinase', *Jurnal Natural Scientiae*, 2(1), pp. 1–9.
- Aziz, A., Andrianto, D. and Safithri, M. (2022) 'Penambatan Molekuler Senyawa Bioaktif Daun Wungu (*Graptophyllum Pictum* (L) Griff) sebagai Inhibitor Tirosinase', *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 9(2), p. 94.
- Damayanti, S., Khonsa, K. and Amelia, T. (2021) 'Antiviral Activity and Toxicity Prediction of Compounds Contained in Figs (*Ficus carica* L.) by In Silico Method', *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), p. 21.
- Djamaluddin, M.I. *et al.* (2020) 'Studi in Silico Senyawa Bioaktif Daun Sirih (*Piper Betle* L.) Sebagai Antikolesterol Pada Reseptor Hmg Co-a Reduktase', *Farmaka*, 18(1), pp. 1–15.
- Fakih, T.M. *et al.* (2022) 'Identifikasi Aktivitas Biologis, Prediksi Toksisitas, dan Molecular Docking Senyawa Jubanine dari Tanaman Bidara Arab sebagai Kandidat Antivirus SARS-CoV-2', *Jurnal Riset Kimia*, 13(1), pp. 111–121.
- Fayyadh, A. (2025) 'Analisis Ekstrak Kulit Nanas (*Ananas comosus* L.) Sebagai Antibakteri *Streptococcus Mutans* Secara In', 9(3), pp. 783–793.
- Fitri, D.A., Hermanto, S. and Azizah, Y.N. (2023) 'Studi Penambatan Molekul Peptida Bioaktif Kacang Kedelai (*Glycine max*) Hasil Hidrolisis In Silico Terhadap Reseptor hER- $\alpha$  (3ERT)', *Kimia Padjajaran*, 1(2), pp. 122–130.
- Gbaj, A.M. *et al.* (2025) 'Design and In-Silico Evaluation of Pyridine-4-Carbohydrazide Derivatives for Potential Therapeutic Applications', pp. 1–27.
- Herdi Al Huda, B. *et al.* (2020) 'Docking Molekuler Senyawa B-Karoten Dalam Tanaman Kelor (*Moringa Oleifera* L.) Sebagai Penghambat Enzim Tirosinase Dengan Autodock – Vina', *Jurnal Insan Farmasi Indonesia*, 3(2), pp. 230–240.
- Indrawati, T. (2023) 'Pemanfaatan Nanosains dan Nanoteknologi untuk Meningkatkan Efektivitas Obat', *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 16(2), pp. 73–83.
- Ivan Fadillah and Anggi Arumsari (2022) 'Kajian Literatur Sintesis Nanopartikel Perak Menggunakan Reduktor Kimia dan Biologi serta Uji Aktivitas Antibakteri', *Jurnal Riset Farmasi*, 1(2), pp. 141–149.
- Izzah, S. C., Richard, G. & Odubo, T. C.,

2023. Phytochemical constituents, food preservative potentials, and pharmacological values. In Herbal Medicine Phytochemistry: Applications and Trends. Cham: Springer International Publishing, pp. 1-26.
- Karim, B.K. *et al.* (2023) 'In-Silico Study of Active Compounds in Guava Leaves (*Psidium guajava* L.) as Candidates for Breast Anticancer Drugs', *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3(3), pp. 194–209.
- Kartika, C. and Ruswanto, R. (2021) 'Studi In Silico Perbandingan Aktivitas Antikanker Payudara dari Senyawa Kuersetin dengan Derivatisasi Kuersetin terhadap Protein HER-2 In Silico Study Comparison of Breast Anticancer Activity of Quercetin Compounds with Quercetin Derivatization of HER-2 P'.
- Mardianingrum, R. *et al.* (2021) 'Studi In Silico Senyawa 1,4-Naphthalenedione-2-Ethyl-3-Hydroxy sebagai Antiinflamasi dan Antikanker Payudara', *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, 17(1), p. 83.
- Mulyana, S.D. (2021) 'Studi In Silico Senyawa Turunan Pigmen *Monascus* sp. Sebagai Kandidat Anticorona Virus', 1(2), pp. 2–22.
- Mulyana, S.D., Sari, R. and Rijal, A.S. (2024) 'Green Synthesis of Silver Nanoparticles with Bioreductant from Lime Juice Powder (*Citrus aurantifolia*): Effect of Concentration and pH', *Indonesian Journal of Chemistry*, 24(5), pp. 1445–1455.
- Noviardi, H., Masaenah, E. and Ramadhan, R. (2020) 'Penapisan Molekular Kandidat Obat Sintetik Tuberkulosis Terhadap Protein Tirosin Kinase *Mycobacterium tuberculosis*', *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal)*, 5(2), pp. 60–69..
- Nur, M.S., Yudiandani, R.E. and Solikah, A.N. (2023) 'Potensi Senyawa Chromodoris sebagai Pengikat Reseptor SARS-CoV-2 secara In Silico', *Sains dan Matematika*, 7(2), pp. 70–76.
- Nursanti, O., Aziz, A. and Hadisoebroto, G. (2023) 'Prediksi Toksisitas dan Farmakokinetika untuk mendapatkan Kandidat Obat Analgesik', *Journal of Noncommunicable Diseases*, 3(1), p. 34.
- Parapat, R.Y. *et al.* (2024) 'Scientica Scientica', *Evaluasi Keselamatan Kerja (K3) Di PT. Timah Industri Dengan Menggunakan Metode HIRARC*, 2, pp. 251–255.
- Perdana, A.T. *et al.* (2021) 'Molecular

- Docking Senyawa Potensial Anticovid-19 ( <http://www.rcsb.org/pdb>). *Jurnal Informatika*, 2019, pp. 159–166.
- Pitaloka, A.D. *et al.* (2023) ‘Molecular Docking of Chemical Constituents of Dayak Onion (*Eleutherine palmifolia* (L.) Merr) towards VHR Receptors as Candidates for Cervical Anticancer Drugs’, *Indonesian Journal of Biological Pharmacy*, 3(2), pp. 83–95.
- Praceka, M.S. *et al.* (2022) ‘Molecular Docking and Toxicity from Temulawak Rhizome (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) against COX-2’, *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 1(1), p. 106.
- Prasiska Wulandari, R. *et al.* (2023) ‘Indonesian Journal of Chemical Science In Silico Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (*Petroselinum crispum*) as a Drug Terapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2’, *Indonesian Journal of Chemical Science*, 12(2), pp. 216–228.
- Qurrataayun, S. *et al.* (2022) ‘Sintesis Hijau Nanopartikel Perak (Agnp) Menggunakan Ekstrak Daun Serai (*Cymbopogon Citratus*) Sebagai Bioreduktor’, *Original Article MFF*, 26(3), pp. 124–128.
- Riyaldi, M.R. *et al.* (2022) ‘Studi In-Silico Senyawa Pada Ekstrak Bawang Putih (*Allium Sativum* L.) Sebagai Inhibitor Neuraminidase Pada Influenza’, *Farmaka*, 20(3), pp. 1–11.
- Sa, N. *et al.* (2024) ‘Desain dan Studi In Silico Senyawa Daun Kelor (*Moringa oleifera* ) sebagai Kandidat Antimikroba terhadap *Staphylococcus aureus* Design and In Silico Study of Moringa Leaf (*Moringa oleifera* ) Compounds as an Antibacterial Candidate Against *Staphylococcus*’, 9(2), pp. 72–82.
- Sari, I.W., Junaidin, J. and Pratiwi, D. (2020) ‘Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) PADA RESEPTOR A-GLUKOSIDASE SEBAGAI ANTIDIABETES TIPE 2’, *Jurnal Farmagazine*, 7(2), p. 54.
- Sirait, M. *et al.* (2023) ‘Sediaan krim ekstrak jeruk nipis (*Citrus aurantifolia* S.) Sebagai Obat luka sayat pada mencit jantan (*Mus musculus*)’, *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 6(4), pp. 1515–1522.
- Shaker, B. e. a., 2021. In silico methods and tools for drug discovery. *Computers in biology and medicine*,

Volume 137, p. 104851.

Sweeney, A. *et al.* (2024) 'ChemEM: Flexible Docking of Small Molecules in Cryo-EM Structures', *Journal of Medicinal Chemistry*, 67(1), pp. 199–212.

Yuliana, A., Adlina, S. and Saputri, O.A. (2022) '893-Article Text-3600-2-10-20230625', 5(1), pp. 38–55.

Zidar, N. *et al.* (2015) 'N-Phenyl-4,5-dibromopyrrolamides and N-Phenylindolamides as ATP Competitive DNA Gyrase B Inhibitors: Design, Synthesis, and Evaluation', *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(15), pp. 6179–6194.