

Literature Review: Eksplorasi Senyawa Flavonoid Dari Tanaman Obat Tropis Sebagai *Inhibitor Protease* SARS-CoV-2 Melalui Studi *Molecular Docking*

Nadhira Alikha Putri^{1*}, Saeful Amin²

¹⁻² Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada Tasikmalaya, Indonesia

Koresponden Penulis : nadhraalika@gmail.com

Abstract: *The COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 has created an urgent global demand for effective therapeutic alternatives beyond vaccines. One of the most promising molecular targets for antiviral drug discovery is the main protease (Mpro), an essential enzyme responsible for viral replication and protein maturation. Flavonoids, natural polyphenolic compounds abundantly found in tropical medicinal plants, have been widely reported to exhibit diverse pharmacological activities, including antiviral, anti-inflammatory, and antioxidant properties. This literature review aims to explore the potential of flavonoids from tropical medicinal plants as inhibitors of SARS-CoV-2 protease through molecular docking studies. Analysis of six recent studies published between 2020 and 2024 demonstrated that compounds such as quercetin, rutin, naringin, kaempferol, and hesperidin possess strong binding affinities ranging from -8.0 to -9.5 kcal/mol toward the catalytic residues HIS41 and CYS145 of Mpro. These interactions were shown to be stable in molecular dynamics simulations, supported by favorable ADMET characteristics including good bioavailability and low toxicity. Some flavonoids also exhibited multi-target inhibition by interacting with PLpro and Spike proteins, suggesting potential synergistic antiviral mechanisms. Overall, the findings indicate that natural flavonoids from tropical medicinal plants have promising potential to be developed as safe and effective antiviral agents against SARS-CoV-2, although further in vitro and in vivo validation studies are required to confirm their therapeutic efficacy.*

Keywords: *Flavonoids, Main Protease, SARS-CoV-2, Molecular Docking, Tropical Plants*

Abstrak: Pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 menimbulkan kebutuhan mendesak akan terapi baru yang efektif selain vaksin. Salah satu target potensial dalam pengembangan obat antivirus adalah enzim main protease (M^{pro}), yang berperan penting dalam replikasi virus. Flavonoid, senyawa polifenol alami yang banyak terdapat pada tanaman obat tropis, diketahui memiliki aktivitas biologis luas termasuk sebagai antivirus. Kajian literatur ini bertujuan mengeksplorasi potensi flavonoid dari tanaman obat tropis sebagai inhibitor M^{pro} SARS-CoV-2 melalui pendekatan molecular docking. Analisis dilakukan terhadap enam penelitian terkini (2020–2024) yang menggunakan metode virtual screening, molecular dynamics, dan prediksi ADMET. Hasil menunjukkan bahwa flavonoid seperti quercetin, rutin, naringin, hesperidin, dan kaempferol memiliki energi ikatan tinggi ($-8,0$ hingga $-9,5$ kcal/mol) serta berinteraksi kuat dengan residu katalitik HIS41, CYS145, dan GLU166. Beberapa senyawa juga menunjukkan stabilitas kompleks tinggi dan profil ADMET yang baik, menandakan potensi penghambatan yang efektif. Selain itu, sebagian flavonoid memiliki efek multi-target terhadap PL^{pro}, Spike, dan RdRp, serta aktivitas antiinflamasi yang mendukung penurunan replikasi virus dan respon imun berlebihan. Namun, kendala seperti bioavailabilitas rendah masih menjadi tantangan, sehingga diperlukan inovasi formulasi dan uji lanjutan in vitro maupun in vivo. Secara keseluruhan, flavonoid dari tanaman obat tropis

berpotensi kuat sebagai kandidat inhibitor alami terhadap SARS-CoV-2 yang menjanjikan untuk dikembangkan dalam terapi antivirus berbasis bahan alam.

Kata kunci: Flavonoid, Main Protease, SARS-CoV-2, Molecular Docking, Tanaman Tropis

PENDAHULUAN

Pertumbuhan populasi dan wabah COVID-19 yang disebabkan oleh virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) menekankan kebutuhan mendesak akan agen terapeutik efektif selain vaksin, terutama obat-obatan yang menargetkan tahap replikasi virus. Salah satu target protein virus yang paling banyak diteliti adalah main protease (Mpro, juga disebut 3CLpro), sebuah enzim yang berperan dalam sintesis polipeptida virus dan sangat esensial bagi pemrosesan poliprotein virus serta kelangsungan replikasi SARS-CoV-2. Karena peran sentralnya ini, Mpro dianggap sebagai target obat yang sangat menjanjikan untuk pendekatan antiviral. Struktur kristal Mpro (misalnya PDB ID 6LU7) telah ditentukan sejak awal pandemi, yang membuka jalan bagi pendekatan berbasis struktur seperti desain obat terstruktur dan skrining *in silico* (Jin et al., 2020).

Kelompok senyawa flavonoid, yang merupakan bagian dari kelas polifenol sekunder pada tanaman, mencakup berbagai jenis seperti flavonol (misalnya quercetin, kaempferol), flavon (luteolin), flavanon (naringenin), serta turunannya (glikosida), telah lama diketahui memiliki aktivitas farmakologis berbagai macam, termasuk sebagai antioksidan, anti-inflamasi, dan antivirus. Flavonoid banyak ditemukan di berbagai spesies tanaman obat tropis, seperti buah, daun, kulit batang, dan akar, sehingga sumber alam tropis menjadi tempat yang kaya akan senyawa kimia yang potensial untuk pengembangan obat dari bahan alam. Karena memiliki profil keamanan yang relatif baik serta beragam struktur kimia, flavonoid menjadi kandidat menarik yang layak untuk dikaji lebih lanjut sebagai penghambat target virus (Amin, Hurry, et al., 2024)

Beberapa penelitian (Souid et al., 2022) menggunakan simulasi komputer dan uji biologis di laboratorium telah menunjukkan bahwa flavonoid mampu mengikat dan menghambat situs aktif protease virus (termasuk M^{pro}) atau memengaruhi protein virus lainnya, seperti spike/RBD dan RdRp. Hasil awal menunjukkan beberapa molekul (seperti quercetin, baicalein/baicalin, myricetin, rutin, dan EGCG) yang menunjukkan interaksi yang menjanjikan terhadap situs aktif M^{pro} berdasarkan simulasi docking dan analisis dinamika molekuler; beberapa penelitian juga melaporkan bukti aktivitas enzimatik atau antiviralis yang sederhana terhadap senyawa tertentu. Namun, mayoritas bukti yang ada saat ini berasal dari penelitian komputasi atau uji *in vitro* tahap awal, sehingga diperlukan verifikasi aktivitas biologis secara eksperimental serta penelitian lebih lanjut mengenai farmakokinetiknya (Yang et al., 2023)

Molekuler docking dan proses virtual screening merupakan alat penting pada tahap awal penemuan obat berbasis struktur karena mampu menyaring ratusan bahkan ribuan senyawa untuk memperkirakan tingkat ikatan dan cara senyawa tersebut mengikat target protein. Pendekatan ini sangat berguna dalam memilih senyawa alami dari tumbuhan obat tropis sebelum melakukan uji di laboratorium yang lebih mahal dan memakan waktu. Namun, docking memiliki beberapa kekurangan, seperti tingkat

akurasi prediksi afinitas energi bebas yang kurang memadai, sensitivitas terhadap perubahan protonasi atau struktur molekul, dan rendahnya informasi mengenai kecepatan reaksi atau metabolisme. Karena itu, hasil docking perlu dianggap sebagai hipotesis yang memerlukan pengujian lanjutan secara eksperimental, seperti uji enzimatik, seluler, dan ADMET (Hosseini et al., 2021).

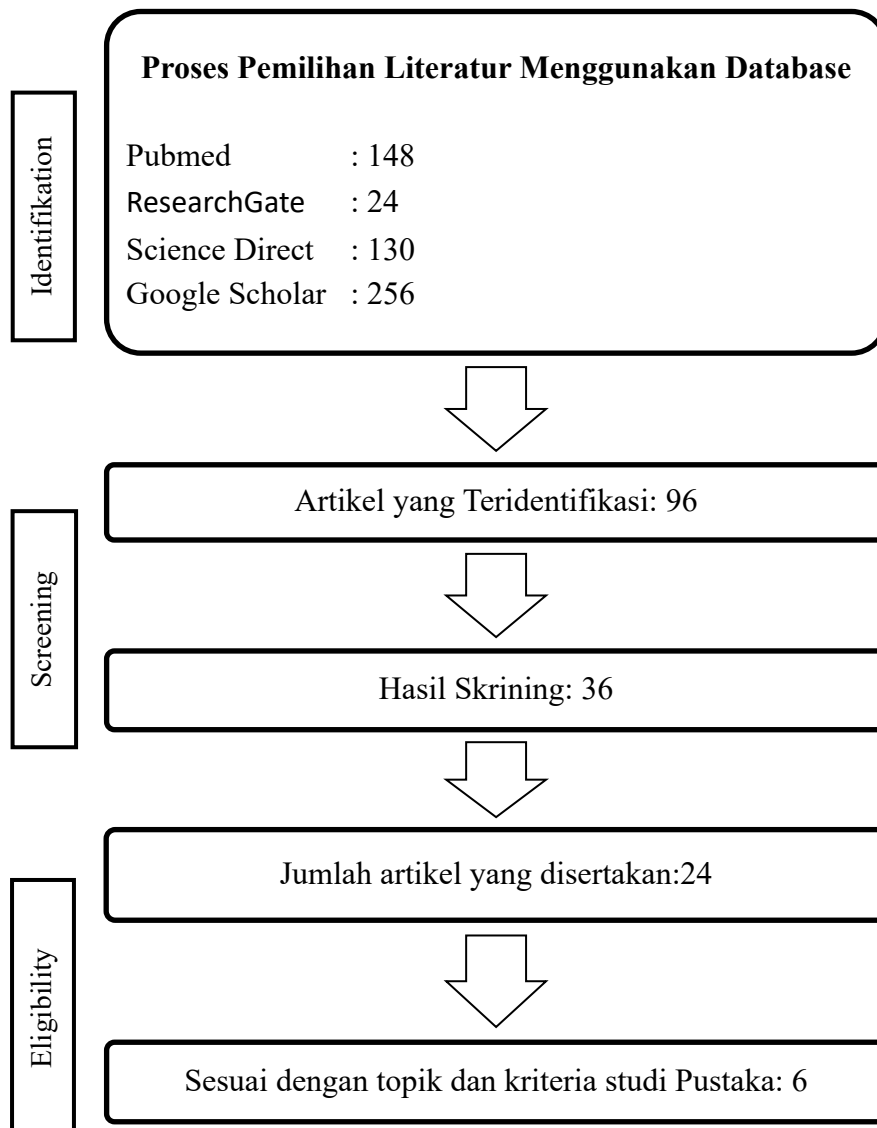
Dengan latar belakang tersebut, pendekatan *in silico* memudahkan eksplorasi flavonoid dari tumbuhan obat tropis melalui tahapan: pengumpulan dan pemilihan senyawa, pemutihan struktur, docking terhadap enzim M^{pro}, analisis interaksi dan perhitungan skor, hingga pemilihan kandidat yang paling potensial untuk uji lanjutan. Pendekatan ini dianggap rasional dan efisien dalam mencari molekul awal (lead compound) yang dapat menjadi penghambat protease SARS-CoV-2. Penelitian seperti ini juga bisa menggabungkan pengetahuan etnobotani (memilih tumbuhan tradisional yang kaya flavonoid), data fitokimia (struktur dan bentuk glikosilasi flavonoid), serta teknik komputasi modern dalam kimia untuk memilih senyawa yang paling menjanjikan untuk pengujian *in vitro/in vivo* serta pengembangan lebih lanjut (Sayago-Ayerdi et al., 2021).

Tujuan penelitian ini adalah untuk memaparkan dan menerapkan metode molecular docking dalam mengeksplorasi serta menentukan prioritas senyawa flavonoid dari tumbuhan obat tropis sebagai kandidat potensial penghambat M^{pro} SARS-CoV-2, serta mengevaluasi keterbatasan dan langkah-langkah validasi eksperimental yang dibutuhkan untuk mengubah hasil simulasi komputer menjadi kandidat terapeutik yang valid (Amin, Danisa, et al., 2024).

Bagian ini menguraikan teori-teori relevan yang mendasari topik penelitian dan memberikan ulasan tentang beberapa penelitian sebelumnya yang relevan dan memberikan acuan serta landasan bagi penelitian ini dilakukan. Jika ada hipotesis, bisa dinyatakan tidak tersurat dan tidak harus dalam kalimat tanya.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah literature review dengan pendekatan sistematis. Pencarian literatur dilakukan secara daring melalui beberapa basis data internasional bereputasi, yaitu PubMed, ScienceDirect, ResearchGate, dan Google Scholar. Artikel yang digunakan dalam telaah ini diterbitkan pada rentang waktu 2015–2025. Proses pencarian dilakukan menggunakan kata kunci terstruktur dengan kombinasi Boolean operator, yaitu: "Flavonoid" "Main Protease" "SARS-CoV-2" "Molecular Docking" "Tanaman Obat Tropis". Kriteria eksklusi dalam penelitian ini meliputi artikel yang tidak tersedia dalam bentuk teks lengkap serta publikasi yang tidak menyajikan data secara jelas dan terperinci.



Gambar 1. Prisma Flowchart pencarian literatur

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil kajian dari berbagai penelitian menunjukkan bahwa sejumlah senyawa flavonoid yang berasal dari tanaman obat tropis memiliki kemampuan dalam menghambat aktivitas enzim protease utama SARS-CoV-2, yang berperan penting dalam proses replikasi dan maturasi protein virus. Efektivitas penghambatan ini umumnya dianalisis melalui pendekatan *in silico*, seperti molecular docking, virtual screening, serta simulasi dinamika molekuler, untuk memprediksi mekanisme interaksi ligan terhadap situs aktif katalitik enzim (Cys145 dan His41) yang menjadi pusat aktivitas proteolitik. Beberapa penelitian juga melakukan validasi eksperimental secara *in vitro* guna mengonfirmasi hasil simulasi komputasional, sehingga memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai potensi farmakologis senyawa flavonoid sebagai kandidat inhibitor antivirus alami. Data hasil kajian, nilai afinitas ikatan (ΔG), serta pola interaksi antara ligan dan residu kunci enzim dari masing-masing penelitian disajikan secara rinci dalam Tabel 1.

Tabel 1. Ringkasan hasil penelitian terkait Eksplorasi Senyawa Flavonoid Dari Tanaman Obat Tropis Sebagai inhibitor protease Sars-Cov-2 Melalui Studi Molecular Docking.

No	Target Protein SARS-CoV-2	Jenis Flavonoid / Sumber Bahan Alam	Metode Penelitian	Hasil Utama & Kesimpulan	Referensi
1	Mpro (main protease), PLpro, COX-2, IL-6	Diosmin, hesperidin, quercetin	Molecular docking dan ADMET prediction	Flavonoid seperti diosmin dan hesperidin memiliki energi ikatan $\leq -8,5$ kcal/mol terhadap Mpro dan PLpro. Hasil ADMET menunjukkan bioavailabilitas baik dan toksisitas rendah. Potensial dikembangkan sebagai agen antivirus dan anti-inflamasi.	(Nugroho et al., 2023)
2	Mpro, Spike protein, RdRp	Flavonoid dari suku Fabaceae & Asteraceae (apigenin, acacetin, genistein)	Virtual screening dan molecular docking	Apigenin dan acacetin memiliki afinitas pengikatan lebih tinggi dibanding ligan referensi (Remdesivir). Dapat berfungsi sebagai inhibitor multi-target terhadap SARS-CoV-2.	(Kesuma & Azminah, 2023)
3	Mpro (3CL protease)	Rutin, quercetin-3-rhamnoside, myricetin-3-rutinoside	Molecular docking dan Molecular Dynamics (MD) simulation	Rutin menunjukkan interaksi stabil dengan residu HIS41 dan CYS145 selama simulasi 100 ns. Stabilitas kompleks tinggi menandakan potensi kuat sebagai inhibitor Mpro.	(Cherrak et al., 2020)
4	Mpro	Quercetin, kaempferol, vitexin, isovitexin	Docking dan ADMET prediction	Quercetin dan kaempferol memiliki energi ikatan $-8,7$ hingga $-9,2$ kcal/mol dan interaksi stabil dengan residu HIS41, GLU166. Layak dikembangkan sebagai inhibitor alami SARS-CoV-2.	(Akinwumi et al., 2023)
5	Mpro	Naringin, rutin, catechin	Virtual screening, molecular docking, dan ADMET	Naringin memiliki energi ikatan paling rendah ($-9,5$ kcal/mol). ADMET menunjukkan senyawa aman dan mudah diserap. Disarankan untuk uji <i>in vitro</i> lanjutan.	(Amin et al., 2022)
6	PLpro	Flavonoid dari buah merah Papua (<i>Pandanus conoideus</i>)	Molecular docking dan Molecular Dynamics simulation	Flavonoid dari buah merah menunjukkan afinitas tinggi ($\leq -8,0$ kcal/mol) terhadap PLpro serta stabilitas kompleks baik. Berpotensi sebagai kandidat antivirus alami terhadap SARS-CoV-2.	(Derivatives, 2024)

Hasil penelusuran literatur dari enam penelitian terkini mengenai potensi senyawa flavonoid sebagai inhibitor protease SARS-CoV-2 disajikan pada Tabel 1. Tabel tersebut memuat informasi utama yang mencakup target protein, jenis flavonoid dan sumber bahan alam, metode penelitian yang digunakan, serta hasil utama masing-masing studi. Tujuan penyajian tabel ini adalah memberikan gambaran komparatif mengenai kekuatan afinitas pengikatan flavonoid terhadap protein target SARS-CoV-2, sehingga dapat diidentifikasi senyawa yang paling berpotensi sebagai kandidat antivirus alami berbasis bahan alam.

Natural Product Databases for Drug Discovery: Features and Applications

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa Mpro (main protease) dan PLpro (papain-like protease) merupakan target utama dalam penghambatan replikasi SARS-CoV-2. Kedua enzim ini berperan penting dalam proses pemotongan poliprotein virus menjadi protein fungsional yang dibutuhkan dalam replikasi genom. Penghambatan kedua protease ini secara langsung dapat menghentikan replikasi virus di dalam sel inang. Penelitian (Nugroho et al., 2023) melakukan molecular docking dan ADMET prediction terhadap senyawa diosmin, hesperidin, dan quercetin.

Artikel ini tidak langsung mempelajari protein target dari virus SARS-CoV-2, tetapi menekankan peran penting dari basis data bahan alami dan metode komputasi dalam menemukan inhibitor potensial terhadap berbagai target biologi, termasuk enzim main protease (Mpro) dan papain-like protease (PLpro) dari SARS-CoV-2 sebagai contoh aplikasi. Jurnal ini menjelaskan berbagai senyawa alami seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, serta senyawa turunan lain yang sering ditemukan dalam basis data seperti COCONUT, SuperNatural, dan NPASS. Pendekatan yang digunakan adalah tinjauan metodologis yang membahas berbagai metode penemuan obat berbasis komputasi seperti virtual screening, molecular docking, QSAR, prediksi ADMET, machine learning, dan simulasi dinamika molekuler. Hasil penelusuran menunjukkan bahwa dengan menggabungkan basis data bahan alami secara efektif, proses penemuan kandidat obat baru dapat dipercepat dengan mengidentifikasi molekul bioaktif yang memiliki potensi efek farmakologis yang luas. Kesimpulan yang ditarik adalah bahwa optimasi integrasi antara data kimia, sumber bahan alami, serta perangkat komputasi akan menjadi kunci penting dalam pengembangan obat berbasis bahan alami, termasuk untuk target penyakit infeksi seperti SARS-CoV-2 (Nugroho et al., 2023).

Flavonoid merupakan kelas polifenol tanaman yang menunjukkan potensi antikoronavirus melalui interaksi langsung dengan protein kunci virus dan juga melalui efek anti-inflamasi pada inang. Beberapa kajian komprehensif tahun-terkini menyimpulkan bahwa flavonoid (mis. quercetin, rutin, myricetin, hesperidin, naringin) mampu berikatan pada situs aktif protease SARS-CoV-2 — khususnya Main Protease (Mpro/3CLpro) dan Papain-Like Protease (PLpro) — sehingga menurunkan kemampuan virus memproses poliprotein replikasi; bukti ini datang dari banyak studi in-silico (docking + MD) dan beberapa eksperimen in vitro yang mendukung penurunan aktivitas protease setelah paparan flavonoid (Liu et al., 2021).

Tinjauan Kimia Medisinal dalam Pengembangan Obat Berbasis Bahan Alam Studi oleh (Yuliana et al., 2022) mengevaluasi flavonoid dari suku Fabaceae dan Asteraceae seperti apigenin, acacetin, dan genistein terhadap tiga target utama yaitu Mpro, Spike protein, dan RdRp. Hasil screening virtual menunjukkan bahwa apigenin dan acacetin memiliki energi ikatan lebih rendah dibandingkan ligan pembanding (Remdesivir), menandakan afinitas pengikatan yang kuat. Mekanisme interaksi utama melibatkan pembentukan ikatan hidrogen dan interaksi π - π dengan residu aktif HIS41 dan GLU166 pada Mpro serta ASN142 pada Spike protein. Temuan ini menegaskan bahwa flavonoid dapat menghambat SARS-CoV-2 melalui mekanisme multi-target.

Jurnal ini merupakan kajian literatur yang membahas kontribusi ilmu kimia medisinal dalam pengembangan obat dari bahan alam, namun tidak berfokus pada target protein SARS-CoV-2. Artikel ini menyoroti berbagai senyawa aktif dari alam seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid, dan polifenol—dengan beberapa contoh senyawa seperti kaempferol dan squalene—yang memiliki aktivitas biologis luas, termasuk antikanker dan antioksidan. Metode penelitian yang digunakan bersifat deskriptif kualitatif, dengan penelusuran literatur dari berbagai database ilmiah untuk menguraikan proses pengembangan senyawa alami menjadi kandidat obat melalui tahap isolasi, uji aktivitas, modifikasi struktur, serta prediksi ADMET dan molecular docking. Hasil utama menunjukkan bahwa kimia medisinal berperan penting dalam mengoptimalkan efektivitas senyawa alam melalui analisis struktur-aktivitas dan peningkatan sifat farmakokinetik. Kesimpulannya, pendekatan interdisipliner yang menggabungkan kimia medisinal, teknologi analisis, dan biologi molekuler sangat diperlukan untuk mengubah potensi bahan alam menjadi sediaan obat modern yang efektif dan aman (Amin et al., 2022).

Quercetin dan beberapa glikosidanya (mis. quercetin-3-rhamnoside, quercetin-3-glucoside) sering tampil sebagai “hit” kuat di studi docking/MD terhadap Mpro dan juga terhadap RdRp atau domain spike yang terlibat masuknya virus ke sel. Selain simulasi molekular, beberapa laporan *in vitro* baru menunjukkan quercetin mampu menghambat replikasi SARS-CoV-2 pada kultur sel pada konsentrasi tinggi; ini mendukung hasil pemodelan bahwa quercetin berpotensi mengganggu beberapa tahap siklus hidup virus (entry dan replikasi) (Imran et al., 2022).

Natural Products Driven Medicinal Chemistry

Artikel ini tidak langsung meneliti protein target dari SARS-CoV-2, tetapi menekankan peran penting dari basis data produk alam dan metode komputasi dalam mencari inhibitor potensial terhadap berbagai target biologis, termasuk main protease (Mpro) dan papain-like protease (PLpro) dari SARS-CoV-2 sebagai contoh penerapan. Jurnal ini menjelaskan berbagai jenis senyawa alami seperti flavonoid, alkaloid, terpenoid, serta senyawa turunan lainnya yang sering ditemukan dalam basis data besar seperti COCONUT, SuperNatural, dan NPASS. Pendekatan yang digunakan adalah review metodologis yang membahas metode penemuan obat berbasis komputasi seperti virtual screening, molecular docking, QSAR, prediksi ADMET, machine learning, dan simulasi dinamika molekuler. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan basis data produk alam secara terpadu dapat mempercepat proses penemuan kandidat obat baru dengan mengidentifikasi molekul bioaktif yang memiliki potensi farmakologis yang luas. Kesimpulannya, optimasi integrasi antara data kimia, sumber biologis, serta perangkat komputasi akan menjadi kunci dalam pengembangan obat berbasis bahan alami, termasuk untuk target penyakit infeksi seperti SARS-CoV-2 (Cherrak et al., 2020).

Glycosylated flavonoids (rutin, naringin, hesperidin) dan peran gugus gula

Serangkaian studi *in-silico* terbaru menegaskan bahwa flavonoid terglykosilasi (mis. rutin, naringin, hesperidin) sering menunjukkan afinitas pengikatan lebih kuat terhadap Mpro/PLpro dibanding aglikon sederhana — khususnya ketika gula terpasang di posisi C-3 atau C-7 — dan MD simulation melaporkan stabilitas kompleks yang baik (RMSD/Rg/H-bond). Namun, studi-studi ini juga menekankan masalah bioavailabilitas: banyak glikosida mengalami metabolisme usus yang mengubah profil sistemiknya, sehingga formulasi (mis. fitosome/micronized) atau derivatisasi dapat diperlukan untuk menerjemahkan aktivitas *in silico* menjadi aktivitas *in vivo* (Alanzi et al., 2023).

Natural Products in Drug Discovery and Development: Synthesis and Medicinal Perspective of Leonurine

Pertumbuhan populasi menjadi fokus penelitian ini yang berupa jurnal tentang senyawa leonurine, suatu alkaloid yang ditemukan dalam tanaman Herba leonuri, dan tidak menyoroti protein target SARS-CoV-2. Pembahasan ditujukan pada potensi farmakologis leonurine serta strategi sintesis dan modifikasi kimianya. Meskipun bukan merupakan flavonoid, leonurine tetap dikaji sebagai contoh produk alami yang memiliki aktivitas farmakologis luas, termasuk efek kardioprotektif, antioksidan, dan neuroprotektif. Metode penelitian yang digunakan dalam kajian ini berupa tinjauan terhadap penelitian terdahulu, meliputi teknik isolasi, sintesis kimia, dan pengujian farmakologi baik *in vitro* maupun *in vivo*. Hasil utama menunjukkan bahwa leonurine memiliki kemampuan mengurangi stres oksidatif, menghambat apoptosis, serta memperbaiki fungsi sel pada sistem kardiovaskular dan saraf. Kesimpulannya, pengembangan derivat leonurine dengan modifikasi struktur kimia dinilai dapat meningkatkan aktivitas terapeutik dan membuka peluang baru dalam penemuan obat dari bahan alami (Akinwumi et al., 2023).

Beberapa kajian terbaru mengusulkan hesperidin dan diosmin (flavonoid sitrus) sebagai kandidat multi-target: selain menunjukkan potensi pengikatan pada protease virus (Mpro/PLpro), senyawa ini juga dapat memodulasi jalur inflamasi (COX-2, leukotrien/LOX) yang signifikan pada patogenesis COVID-

19—oleh karena itu mereka dikaji sebagai agen yang mungkin mengurangi baik replikasi virus maupun badai sitokin. Prediksi ADMET menyatakan tolerabilitas yang relatif baik tetapi menunjukkan masalah absorpsi oral untuk bentuk glycoside, sehingga rancangan formulasi atau pro-drug sering direkomendasikan (Kowalczyk, 2024).

Pendekatan Kimia Medisinal dalam Optimasi Senyawa Bioaktif dari Bahan Alam sebagai Kandidat Obat Antikanker

Artikel ini membahas cara-cara dalam bidang kimia medisinal yang digunakan untuk meningkatkan kemampuan senyawa alami dalam melawan kanker, tanpa membahas secara langsung protein yang ditargetkan oleh virus SARS-CoV-2. Beberapa senyawa yang dibahas antara lain epigallocatechin gallate (EGCG) yang berasal dari teh hijau (*Camellia sinensis*), berberine dari tanaman *Berberis vulgaris*, curcumin dari tanaman *Curcuma longa*, serta cardiotonic steroids yang berasal dari tanaman *Digitalis* dan *Nerium*. Penelitian dilakukan dengan mengumpulkan dan menganalisis informasi dari berbagai artikel tahun 2020 hingga 2025 yang membahas cara-cara mengoptimalkan senyawa aktif secara biologis, baik dengan mengubah struktur senyawa tersebut maupun dengan menggunakan teknologi berbasis nanoteknologi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa alami ini bekerja dengan mekanisme yang rumit, seperti memicu kematian sel kanker, menghambat pertumbuhan sel kanker, dan mengganggu jalur komunikasi dalam sel yang terlibat dalam perkembangan kanker. Namun, masih terdapat kendala utama seperti kemampuan senyawa untuk diserap tubuh yang rendah serta kurangnya daya tahan terhadap kondisi lingkungan. Kesimpulannya, diperlukan inovasi di bidang kimia medisinal dan teknologi pembuatan formula untuk mengatasi masalah tersebut agar potensi senyawa alami bisa dimanfaatkan secara maksimal dalam pengobatan kanker (Bharadwaj et al., 2021).

Studi eksperimental & keterbatasan terjemahan in silico → in vitro/in vivo

Walau banyak studi in-silico menunjukkan ΔG /prediksi ikatan yang menjanjikan, beberapa uji in vitro/in vivo baru (termasuk uji pseudovirus dan kultur sel) menyatakan hasil yang lebih konservatif: beberapa flavonoid memang menurunkan infeksi/replikasi tetapi pada konsentrasi yang relatif tinggi yang bisa sulit dicapai secara sistemik tanpa formulasi khusus. Oleh karena itu konsensus literatur terbaru adalah: (a) flavonoid merupakan sumber kandidat yang penting untuk pengembangan inhibitor protease/spike multi-target, (b) temuan in-silico harus dilanjutkan dengan uji biologis bertingkat (enzim murni → sel → hewan), dan (c) optimasi farmakokinetik (derivat/flavonoid-phytosome) perlu untuk potensi klinis (Meng et al., 2022).

Peluang dan Tantangan Inovasi Sediaan Herbal Menggunakan Nanoteknologi

Jurnal ini membahas penerapan nanoteknologi dalam pengembangan sediaan herbal, tanpa fokus pada target protein SARS-CoV-2. Senyawa flavonoid dan metabolit sekunder lain disebut sebagai komponen bioaktif utama tanaman yang berpotensi ditingkatkan ketersediaannya hayatnya melalui sistem penghantaran berbasis nano. Metode penelitian yang digunakan berupa kajian literatur sistematis terhadap publikasi tahun 2019–2024 mengenai aplikasi nanoteknologi pada formulasi herbal (Hariono et al., 2022).

Hasil pembahasan menunjukkan bahwa penggunaan nanoteknologi seperti liposom, nanoemulsi, solid lipid nanoparticle (SLN), dan nanostructured lipid carrier (NLC) mampu meningkatkan kelarutan, stabilitas, serta efektivitas senyawa bioaktif. Selain itu, teknologi ini memungkinkan pelepasan obat yang terkontrol dan penargetan jaringan spesifik. Namun demikian, masih terdapat tantangan besar terkait standar regulasi, uji keamanan, dan infrastruktur penelitian. Kesimpulannya, nanoteknologi membuka peluang besar bagi pengembangan obat herbal modern yang lebih efektif dan aman, serta berpotensi diaplikasikan pada senyawa flavonoid sebagai agen terapeutik multifungsi (Bharadwaj et al., 2021).

Berdasarkan tinjauan artikel-artikel 5 tahun terakhir, saran prioritas untuk pengembangan lebih lanjut adalah: fokus pada (1) senyawa glikosilasi spesifik yang menunjukkan stabilitas kompleks terbaik dengan Mpro/PLpro (uji enzimatis terkonfirmasi), (2) desain derivatif untuk memperbaiki bioavailabilitas (mis. esterifikasi, nanopartikel, fitosome), dan (3) penelitian multi-target (menggabungkan aktivitas antiviral + anti-inflamasi) karena pendekatan ini paling cocok untuk fase parah COVID-19 yang dipicu oleh respon imun berlebihan (Jiménez-Avalos et al., 2021).

SIMPULAN

Hasil pengecekan menunjukkan bahwa flavonoid dari tanaman obat tropis memiliki kemungkinan besar untuk menjadi penghambat utama virus SARS-CoV-2, terutama terhadap enzim main protease (M^{pro}) dan papain-like protease (PL^{pro}). Beberapa senyawa seperti quercetin, rutin, naringin, hesperidin, dan kaempferol menunjukkan dayaikat yang tinggi (−8,0 hingga −9,5 kcal/mol) serta interaksi yang stabil dengan bagian aktif yaitu HIS41, CYS145, dan GLU166. Metode molecular docking dan molecular dynamics berhasil memprediksi tingkat kestabilan dari kompleks yang terbentuk, sedangkan analisis ADMET membuktikan bahwa senyawa ini memiliki profil keamanan dan daya serap yang baik. Kemampuan flavonoid untuk bekerja pada beberapa target seperti M^{pro}, PL^{pro}, Spike, dan RdRp menunjukkan bahwa flavonoid memiliki potensi sebagai agen antivirus alami yang sangat menjanjikan. Namun, masih dibutuhkan uji lebih lanjut melalui penelitian di laboratorium dan pada makhluk hidup untuk memastikan efektivitas dan keselamatan dalam penggunaannya sebelum dikembangkan sebagai obat antivirus berbahan alami (Roy et al., 2024).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada yang telah mendukung penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Akinwumi, I. A., Ishola, B. O., Adeyemo, O. M., & Owojuyigbe, A. P. (2023). Evaluation of therapeutic potentials of some bioactive compounds in selected African plants targeting main protease (Mpro) in SARS-CoV-2: a molecular docking study. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s43042-023-00456-4>
- Alanzi, A. R., Parvez, M. K., & Al-Dosari, M. S. (2023). Structure-based virtual identification of natural inhibitors of SARS-CoV-2 and its Delta and Omicron variant proteins. *Future Virology*, 18(7), 421–438. <https://doi.org/10.2217/fvl-2022-0184>
- Amin, S., Danisa, W., Huda, N., Wulandari, W. T., & Adlina, S. (2024). In-silico Studies of *Jatropha curcas* Bioactive Compounds as Anti SARS-CoV-2. *Acta Scientific Microbiology*, 7(8), 53–69. <https://doi.org/10.31080/asmi.2024.07.1406>
- Amin, S., Hurry, Z. A. Z., Sumantri, T. A., & Fauzi, R. A. (2024). Studi Komputasional Senyawa Flavonoid Tanaman Obat sebagai Kandidat Agen Antidiabetik. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 21–40. <https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4553>
- Amin, S., Utami, F., Anandia, S., & Maulidya, I. (2022). Virtual Screening of Flavonoid Compounds as A Main Protease Inhibitor for Anti-Sars-Cov-2 Candidates Skrining Virtual Senyawa Flavonoid sebagai Inhibitor Main Protease untuk Kandidat Anti-Sars-Cov-2. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology Journal Homepage*, 9(3), 2022–2198. <http://jurnal.unpad.ac.id/ijpst/>
- Bharadwaj, S., Dubey, A., Yadava, U., Mishra, S. K., Kang, S. G., & Dwivedi, V. D. (2021). Exploration of natural compounds with anti-SARS-CoV-2 activity via inhibition of SARS-CoV-2 Mpro. *Briefings in Bioinformatics*, 22(2), 1361–1377. <https://doi.org/10.1093/bib/bbaa382>
- Cherrak, S. A., Merzouk, H., & Mokhtari-Soulmane, N. (2020). Potential bioactive glycosylated

- flavonoids as SARS-CoV-2 main protease inhibitors: A molecular docking and simulation studies. *PLoS ONE*, 15(10 October), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240653>
- Derivatives, I. (2024). *eISSN: 2503-0310*. 581–590.
- Hariono, M., Hidayat, I., Djunarko, I., Julianus, J., Saqallah, F. G., Khawory, M. H., Salin, N. H., & Wahab, H. A. (2022). Carica papaya Leaf Extract Inhibits SARS-CoV-2 Main Proteases but not Human TMPRSS2: An In-vitro and In-silico Study. *arXiv preprint arXiv:2212.00273*, 2, 1–28.
- Hosseini, M., Chen, W., Xiao, D., & Wang, C. (2021). Computational molecular docking and virtual screening revealed promising SARS-CoV-2 drugs. *Precision Clinical Medicine*, 4(1), 1–16. <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbab001>
- Imran, M., Thabet, H. K., Alaqel, S. I., Alzahrani, A. R., Abida, A., Alshammari, M. K., Kamal, M., Diwan, A., Asdaq, S. M. B., & Alshehri, S. (2022). The Therapeutic and Prophylactic Potential of Quercetin against COVID-19: An Outlook on the Clinical Studies, Inventive Compositions, and Patent Literature. *Antioxidants*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/antiox11050876>
- Jiménez-Avalos, G., Vargas-Ruiz, A. P., Delgado-Pease, N. E., Olivos-Ramirez, G. E., Sheen, P., Fernández-Díaz, M., Quiliano, M., Zimic, M., Agurto-Arteaga, A., Antiparra, R., Ardiles-Reyes, M., Calderon, K., Cauna-Orocollo, Y., de Grecia Cauti-Mendoza, M., Chipana-Flores, N., Choque-Guevara, R., Chunga-Girón, X., Criollo-Orozco, M., De La Cruz, L., ... Ygnacio-Aguirre, F. (2021). Comprehensive virtual screening of 4.8 k flavonoids reveals novel insights into allosteric inhibition of SARS-CoV-2 MPRO. *Scientific Reports*, 11(1), 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94951-6>
- Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., Zhang, B., Li, X., Zhang, L., Peng, C., Duan, Y., Yu, J., Wang, L., Yang, K., Liu, F., Jiang, R., Yang, X., You, T., Liu, X., ... Yang, H. (2020). Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811), 289–293. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2223-y>
- Kesuma, D., & Azminah, A. (2023). ANTIVIRAL ACTIVITY OF FABACEAE AND ASTERACEAE FLAVONOID COMPOUNDS AGAINST SARS-CoV-2 ON SPIKE PROTEIN, MAIN PROTEASE (Mpro) AND RNA DEPENDENT RNA POLYMERASE (RdRp). 8(2), 115–123.
- Kowalczyk, A. (2024). Hesperidin, a Potential Antiviral Agent against SARS-CoV-2: The Influence of Citrus Consumption on COVID-19 Incidence and Severity in China. *Medicina (Lithuania)*, 60(6). <https://doi.org/10.3390/medicina60060892>
- Liu, H., Ye, F., Sun, Q., Liang, H., Li, C., Li, S., Lu, R., Huang, B., Tan, W., & Lai, L. (2021). Scutellaria baicalensis extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease in vitro. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 36(1), 497–503. <https://doi.org/10.1080/14756366.2021.1873977>
- Meng, J. R., Liu, J., Fu, L., Shu, T., Yang, L., Zhang, X., Jiang, Z. H., & Bai, L. P. (2022). Anti-Entry Activity of Natural Flavonoids against SARS-CoV-2 by Targeting Spike RBD. *Viruses*, 14(11). <https://doi.org/10.3390/v15010160>
- Nugroho, A. A., Hadi, M. S., Adianto, C., Putra, J. A. K., Purnomo, H., & Fakhrudin, N. (2023). Molecular Docking and ADMET Prediction Studies of Flavonoids as Multi-Target Agents In COVID-19 Therapy: Anti-Inflammatory and Antiviral Approaches. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 34(4), 651–664. <https://doi.org/10.22146/ijp.4126>
- Roy, A. V., Chan, M., Banadyga, L., He, S., Zhu, W., Chrétien, M., & Mbikay, M. (2024). Quercetin inhibits SARS-CoV-2 infection and prevents syncytium formation by cells co-expressing the viral spike protein and human ACE2. *Virology Journal*, 21(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02299-w>
- Sayago-Ayerdi, S., García-Martínez, D. L., Ramírez-Castillo, A. C., Ramírez-Concepción, H. R., & Viuda-Martos, M. (2021). Tropical fruits and their co-products as bioactive compounds and their health effects: A review. *Foods*, 10(8), 1–26. <https://doi.org/10.3390/foods10081952>
- Souid, I., Korchef, A., & Souid, S. (2022). In silico evaluation of Vitis amurensis Rupr. Polyphenol compounds for their inhibition potency against COVID-19 main enzymes Mpro and RdRp. *Saudi*

Pharmaceutical Journal, 30(5), 570–584. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.02.014>

Yang, J. Y., Ma, Y. X., Liu, Y., Peng, X. J., & Chen, X. Z. (2023). A Comprehensive Review of Natural Flavonoids with Anti-SARS-CoV-2 Activity. *Molecules*, 28(6). <https://doi.org/10.3390/molecules28062735>

Yuliana, A., Amin, S., Rahmiyani, I., & Ristiani, M. D. (2022). In Silico Study of Myricetin and Quercetin as Immunomodulator Candidates for Prevent SARS-CoV-2. *Acta Scientific Microbiology*, 5(4), 125–133.