

Research Article

**Molecular Docking Analysis of Anti-Dengue Activity of Kelor Leaves
(*Moringa oleifera*) Bioactive Compounds**

Analisis *Molecular docking* terhadap Aktivitas Anti-Dengue Senyawa Bioaktif Daun Kelor
(*Moringa oleifera*)

**Audrey Gracelia Riwu^{1*}, Insani Fitrahulil Jannah¹, Katty Hendriana Priscilia Riwu²,
Maria Laurenci Fanny Permata Kale³, Fhady Rischky Loe⁴, Halena Meldy Asa⁵**

¹Department of Biomedicine, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine, Universitas
Nusa Cendana, East Nusa Tenggara, Indonesia

²Department of Veterinary Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Universitas
Pendidikan Mandalika, West Nusa Tenggara, Indonesia

³Department of Veterinary Public Health, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine,
Universitas Nusa Cendana, East Nusa Tenggara, Indonesia

⁴Departement of Animal Disease and Public Health, Faculty of Medicine and Veterinary
Medicine, Universitas Nusa Cendana, Kupang, Indonesia

⁵Department of Medical Education, Faculty of Medicine and Veterinary Medicine,
University of Nusa Cendana

*Audrey Gracelia Riwu
audreygracelia.riwu@staf.undana.ac.id

Abstract

Background: Dengue infection is an endemic disease in various tropical regions, including Indonesia, with increasing incidence and mortality rates, and currently, no specific therapy is available. One of the potential targets for therapeutic development is the dengue virus (DENV) envelope (E) protein, which plays a crucial role in viral replication in the host.

Objective: This study aimed to explore the potential of bioactive compounds from *Moringa oleifera* leaves as inhibitors of the E protein through an *in silico* approach using molecular docking methods.

Methods: A total of 17 bioactive compounds from *Moringa oleifera* leaf extract, based on previous studies, were obtained from the PubChem database, while the target protein structure was retrieved from the Protein Data Bank (RCSB). The drug-likeness properties of the compounds were evaluated using the SwissADME web tool. Molecular docking analysis was performed using PyRx Autodock, followed by 3D visualisation and ligand-protein interaction analysis using PyMOL and Discovery Studio 2.0.

Apigenin, chrysin, kaempferol, and quercetin exhibited more negative binding affinity values than the control compound Celgosivir (-6.2 kcal/mol), with respective values of -7.4, -7.3, -7.4, and -7.3

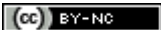
Results: kcal/mol. These compounds also shared key amino acid residues with the control at the active site of the envelope protein. Moreover, all four compounds fulfilled the five drug-likeness criteria, indicating good oral bioavailability.

Conclusion: *Moringa oleifera* leaves show potential as candidate anti-dengue agents through inhibition of the DENV envelope protein.

Keywords: *Moringa oleifera*, molecular docking, dengue, antiviral, envelope protein

How to Cite:

Riwu AG, Jannah IF, Riwu KHP, Kale MLFP, Loe FR, Asa HM. Analisis *Molecular docking* terhadap Aktivitas Anti-dengue Senyawa Bioaktif Daun Kelor (*Moringa oleifera*). Cendana Medical Journal (CMJ).12(2):1-14. DOI: <https://doi.org/10.35508/cmj.v%vi%i.23665>

© 2024 The Authors. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. 

Research Article

Abstrak

Latar Belakang: Infeksi dengue merupakan penyakit infeksi endemis di berbagai wilayah tropis termasuk Indonesia, dengan angka kejadian dan kematian yang terus meningkat serta belum tersedia terapi spesifik. Salah satu target potensial untuk pengembangan terapi adalah protein envelope (E) DENV yang berperan penting dalam proses replikasi virus pada host.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengeksplorasi potensi senyawa bioaktif dari daun kelor (*Moringa oleifera*) sebagai inhibitor protein E melalui pendekatan *in silico* menggunakan metode *molecular docking*.

Metode: Sebanyak 17 senyawa bioaktif dari ekstrak daun kelor dari penelitian sebelumnya diperoleh dari basis data PubChem, sedangkan struktur protein target diunduh dari Protein Data Bank (RCSB). Evaluasi sifat drug-likeness senyawa dilakukan menggunakan webtool SwissADME. Analisis *molecular docking* dilakukan menggunakan perangkat lunak PyRx Autodock, dilanjutkan visualisasi 3D dan analisis interaksi ligan-protein dilakukan dengan PyMOL dan Discovery Studio 2.0.

Hasil: Apigenin, chrysin, kaempferol, dan quercetin memiliki nilai *binding affinity* lebih negatif dibanding kontrol Celgosivir (-6,2 kcal/mol), dengan nilai masing-masing -7,4, -7,3, -7,4, dan -7,3 kcal/mol, serta memiliki kesamaan residu asam amino dengan kontrol pada situs aktif protein Envelope. Keempat senyawa tersebut juga memenuhi kelima kriteria *drug-likeness*, mengindikasikan bioavailabilitas oral yang baik.

Kesimpulan: Daun kelor memiliki potensi sebagai kandidat agen anti-dengue melalui mekanisme inhibisi terhadap protein envelope DENV.

Kata Kunci: *Moringa oleifera*, *molecular docking*, *dengue*, *antiviral*, *envelope protein*

PENDAHULUAN

Infeksi dengue atau demam berdarah dengue (DBD) adalah salah satu penyakit infeksi akut yang paling banyak ditemukan di daerah tropis-sub tropis khususnya pada daerah perkotaan hingga semi perkotaan yang padat akan penduduk. Berdasarkan laporan World Health Organization (WHO) tahun 2024, sebanyak 7.6 juta kasus ditemukan per April 2024 dengan angka kejadian kasus berat mencapai 16.000 kasus dan angka kematian mencapai 3.000 kasus. Infeksi dengue ditemukan telah menjadi penyakit endemis lebih dari 100 negara di kawasan Afrika, Amerika, Mediterania Timur, Pasifik Barat hingga Asia Tenggara dengan 70 % angka kasus tertinggi ditemukan di wilayah Asia.⁽¹⁾ Di Indonesia, infeksi dengue masih menjadi masalah serius karena terus terjadinya peningkatan kasus hingga

menimbulkan status kejadian luar biasa (KLB). Berdasarkan data Kementerian Kesehatan, pada tahun 2023 ditemukan 114.270 kasus dengan 894 kematian dan jumlah ini mengalami peningkatan signifikan pada tahun 2024 dalam minggu ke-43 menjadi 210.644 kasus dengan angka kematian hingga 1.239 kasus. Menurut laporan Sistem Kewaspadaan Dini dan Respon (SKDR), jumlah suspek dengue juga ditemukan meningkat secara kumulatif mencapai 624.194 kasus sepanjang tahun 2024.⁽²⁾

Infeksi dengue merupakan penyakit infeksi akut yang disebabkan oleh virus dengue (DENV) yang ditransmisikan oleh nyamuk betina *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, dan spesies lain dari genus *Aedes*. DENV memiliki empat serotipe utama yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4

Research Article

dengan setiap serotipe memiliki perbedaan dalam varian filogenetik yaitu genotipe berdasarkan keragaman dalam urutan pada protein E (Envelope).⁽³⁾ Protein E merupakan glikoprotein yang termasuk dalam protein fusi membran dan terlibat replikasi virus melalui perakitan, perlekatan dan internalisasi virus ke dalam sel host melalui jalur yang dimediasi oleh endosom.⁽⁴⁾ Oleh karena itu, protein E merupakan salah satu protein yang dapat digunakan sebagai target terapi anti dengue.^(5,6)

Penatalaksanaan dengue hingga saat ini belum memiliki terapi spesifik. Terapi yang digunakan hanya bersifat suportif dan simptomatik untuk mengatasi gejala-gejala klinis yang dialami oleh pasien dengue.⁽¹⁾ Oleh karena itu, penggunaan tanaman tradisional sebagai sumber utama untuk terapi dengue sangat diperlukan.⁽⁷⁾ (Tanaman kelor (*Moringa oleifera*) atau yang dikenal sebagai “*Miracle Tree*” merupakan salah satu tanaman dari *Moringaceae family* yang telah banyak dimanfaatkan sebagai obat tradisional karena memiliki berbagai senyawa dan molekul penghambat radikal bebas, seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid, hingga vitamin C.⁽⁸⁾ Seluruh bagian dari tanaman kelor dimanfaatkan dengan berbagai tujuan, namun bagian daun paling banyak digunakan sebagai obat tradisional.⁽⁹⁾ Berbagai studi telah melaporkan bahwa ekstrak daun kelor memiliki aktivitas biologis yang luas, termasuk sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, imunomodulator, dan juga antivirus.⁽¹⁰⁾ Potensi daun kelor sebagai

antivirus telah terbukti pada berbagai jenis virus, seperti virus herpes simplex tipe-1 (HSV-1), virus hepatitis B (HBV), virus influenza A (IVA), dan berbagai virus lainnya.^(11, 12)

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi potensi senyawa aktif dalam ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) sebagai agen antivirus dengue dengan menggunakan protein E sebagai protein target melalui pendekatan *molecular docking*. Metode ini memungkinkan simulasi interaksi antara senyawa aktif dalam daun kelor dengan protein E DENV sehingga dapat memprediksi afinitas ikatan antara senyawa spesifik dan protein target. Hasil studi ini diharapkan dapat digunakan sebagai skrining awal dalam eksplorasi daun kelor sebagai antidengue

METODE

Preparasi Ligan dan Kontrol

Ligan yang digunakan pada studi ini didasarkan pada penelitian sebelumnya,⁽¹³⁾ yaitu anthraquinone (CID: 6780), apigenin (CID: 5280443), aurantiamide acetate (CID: 10026486), benzylisothiocyanate (CID: 2346), caffeic acid (CID: 689043), chlorogenic acid (CID: 1794427), chrysin (CID: 528167), dibutyl phthalate (CID: 3026), ellagic acid (CID: 5281855), hesperidin (CID: 10621), isorhoifolin (CID: 9851181), kaempferol (CID: 5280863), myricetin (CID: 5281672), pterygospermin (CID: 72201063), quercetin (CID: 5280343), rutin (CID: 5280805) dan vitexin (CID: 5280441), sedangkan kontrol

Research Article

yang digunakan ialah Celgosivir (CID: 60734), obat dengue yang bekerja dengan menghambat alfa-glukosidase yang digunakan oleh DENV untuk bereplikasi pada sel host.⁽¹⁴⁾ Seluruh ligan dan kontrol diunduh dari Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) database dalam struktur 3D dengan format sdf. Ligan dalam bentuk sdf (structure data format) kemudian diminimalkan ke bentuk pdb (protein data bank).

Preparasi Protein Target

Protein target yang digunakan dalam studi ini ialah protein *Envelope* (E) virus dengue serotype 2 yang diunduh melalui bank protein RCSB (<https://www.rcsb.org/>) dalam format pdb (PDB ID: 1OK8). Protein E merupakan glukoprotein DENV yang berperan dalam perakitan hingga internalisasi virus melalui mekanisme endosom sel host.⁽¹⁵⁾

Uji *Drug-likeness*

Uji *drug-likeness* merupakan langkah awal yang digunakan untuk membedakan antara molekul yang berpotensi sebagai obat dan yang tidak berdasarkan karakteristik dan sifat farmakokinetiknya.⁽¹⁶⁾ Pada studi penelitian ini, penilaian *drug-likeness* dilakukan menggunakan server SWISS ADME (<https://www.swissadme.ch/>) yang didalamnya terdapat penilaian menggunakan aturan Lipinski, Ghose, Veber, Egan dan Muegge.⁽¹⁶⁾

Molecular docking dan Visualisasi

Molecular docking merupakan pendekatan bioinformatika yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara molekul target, seperti protein, DNA, atau RNA, dengan molekul kecil seperti ligan endogen maupun senyawa aktif dari ekstrak tumbuhan atau obat tertentu.⁽¹⁵⁾ Teknik ini mengevaluasi afinitas ikatan antara ligan dan target berdasarkan nilai *binding affinity*. Nilai *binding affinity* yang lebih rendah (atau negatif) menunjukkan potensi ikatan yang lebih stabil, yang berimplikasi pada kemungkinan terbentuknya aktivitas biologis dari kompleks tersebut.⁽¹⁷⁾ Pada studi ini, analisis dimulai dengan melakukan minimasi pada ligan dan kontrol, kemudian dilanjutkan dengan analisis *molecular docking* menggunakan software Pyrx melalui fitur Autodock Vina Wizar (PyRx-Python Prescription 0.8, The Script Research Institute). Kemudian, ikatan yang dihasilkan divisualisasi dalam bentuk 3D menggunakan software PyMOL.⁽¹⁶⁾

Interaksi Molekuler

Ikatan antara ligan dan protein yang dihasilkan pada *molecular docking* diidentifikasi lebih lanjut terkait jenis interaksinya (misal: interaksi molekuler melalui ikatan hidrogen, hidrofobik, π , *van der Waals*) menggunakan software Discovery Studio 2.0 (Dassault Systemes BIOVIA, San Diego, USA).⁽¹⁵⁾

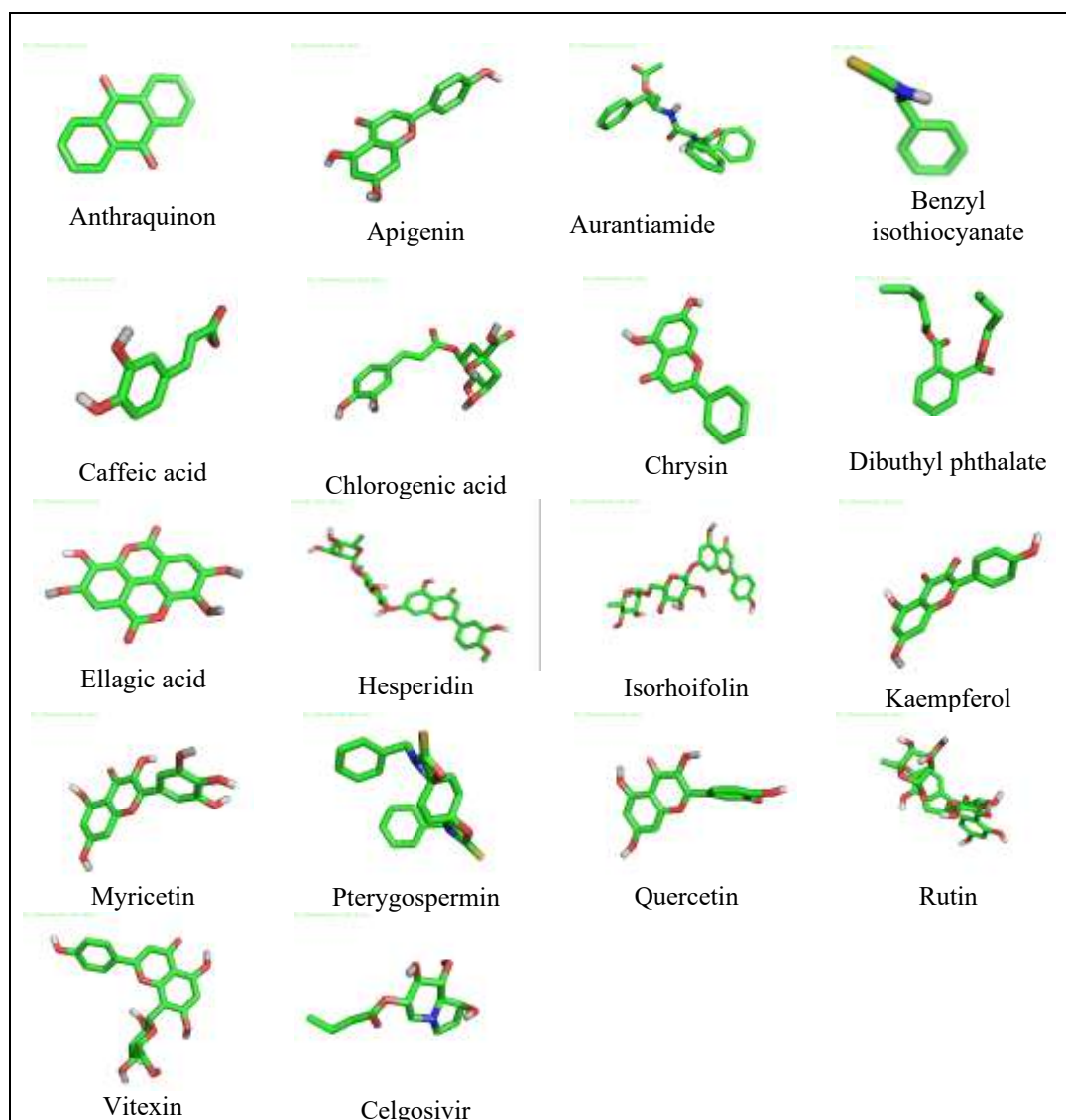
Research Article

HASIL

Visualisasi ligan dan protein target

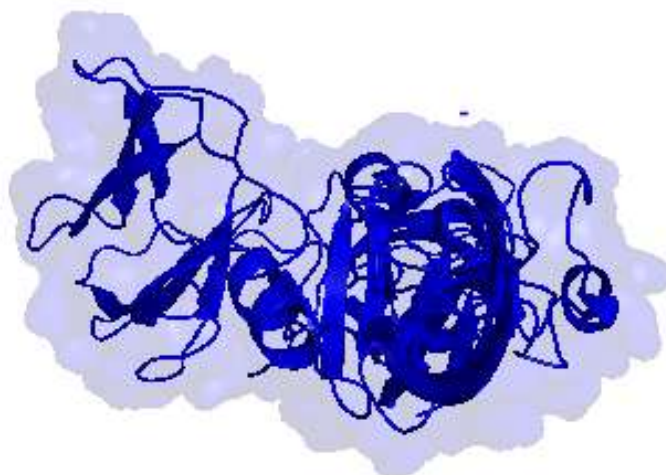
Hasil visualisasi 3D ligan (anthraquinone, apigenin, aurantiamide acetate, benzyl isothiocyanate, caffeic acid, chlorogenic acid, chrysin, dibutylphthalate,

ellagic acid, hesperidin, isorhoifolin, kaempferol, myricetin, pterygospermin, quercetin, rutin, vitexin), celgosivir (kontrol), dan protein Envelope DENV-2 menggunakan PyMOL dapat dilihat pada Gambar 1 dan 2.



Gambar 1. Visualisasi 3D ligan dan kontrol

Research Article



Gambar 2. Visualisasi 3D protein Envelope (E).

Drug-likeness

Berdasarkan uji drug-likeness atau kemiripan obat senyawa spesifik daun kelor menggunakan SwissADME, ditemukan bahwa anthraquinone, apigenin, chrysin, kaempferol, pterygospermin, dan quercetin memenuhi kelima aturan. Aurantiamide acetate, benzyliothiocyanate, caffeic acid dan ellagic acid ditemukan hanya memenuhi sebagai aturan (memenuhi tiga sampai empat aturan). Berbeda dengan senyawa-senyawa di atas, chlorogenic acid, hesperidin, isorhoifolin, rutin dan vitexin tidak memenuhi sebagian besar kriteria. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh berat molekul yang terlalu besar, polaritas yang tinggi, hingga jumlah gugus fungsi polar yang berlebih. Hasil uji drug-likeness dapat dilihat pada Tabel 1.

Molecular docking

Pada studi ini, analisis molecular dilakukan untuk mengetahui potensi senyawa spesifik daun kelor sebagai antivirus dengue khususnya dalam menghambat protein E yang telah diketahui berperan penting dalam replikasi virus pada host.⁽⁴⁾ Posisi grid yang digunakan pada molecular docking dalam studi ini, ialah: *Center* X:-8.5360, Y: 31.6645, Z:-26.0562; *Dimensions (Angstrom)* X: 56.7065, Y:40.6528, Z: 166.8885. Berdasarkan nilai *binding affinity*, diketahui bahwa seluruh senyawa memiliki afinitas pengikatan lebih negatif dibanding kontrol Celgosivir, kecuali benzyliothiocyanate dan dibutylphthalate. Nilai *binding affinity* dari setiap ligan dapat dilihat pada Tabel 2

Research Article

Tabel 1. Uji *Drug-likeness* senyawa daun kelor (*Moringa oleifera*)

Ligan	Parameter Drug-likeness				
	Lipinski	Ghose	Veber	Egan	Muege
Anthraquinone	√	√	√	√	√
Apigenin	√	√	√	√	√
Aurantiamide acetate	√	√	-	√	√
Benzylisothiocyanate	√	-	√	√	-
Caffeic acid	√	√	√	√	-
Chlorogenic acid	√	-	-	-	-
Chrysin	√	√	√	√	√
Dibutylphthalate	√	√	√	√	√
Ellagic acid	√	√	-	-	√
Hesperidin	-	-	-	-	-
Isorhoifolin	-	-	-	-	-
Kaempferol	√	√	√	√	√
Myricetin	√	√	-	-	-
Pterygospermin	√	√	√	√	√
Quercetin	√	√	√	√	√
Rutin	-	-	-	-	-
Vitexin	√	√	-	-	-

Tabel 2. Hasil *molecular docking* senyawa daun kelor (*Moringa oleifera*) dengan protein envelope

Ligan	Binding Affinity (kcal/mol)
Anthraquinone	-6.6
Apigenin	-7.4
Aurantiamide	-7.7
Benzylisothiocyanate	-4.8
Caffeic acid	-6.5
Chlorogenic acid	-6.6
Chrysin	-7.3
Dibutylphthalate	-6.1
Ellagic acid	-7.6
Hesperidin	-9
Isorhoifolin	-8.2
Kaempferol	-7.4
Myrecetin	-7.2
Pterygospermin	-6.4
Quercetin	-7.3
Rutin	-7.1
Vitexin	-8.3
Celgosivir (Kontrol)	-6.2

Interaksi Molekuler

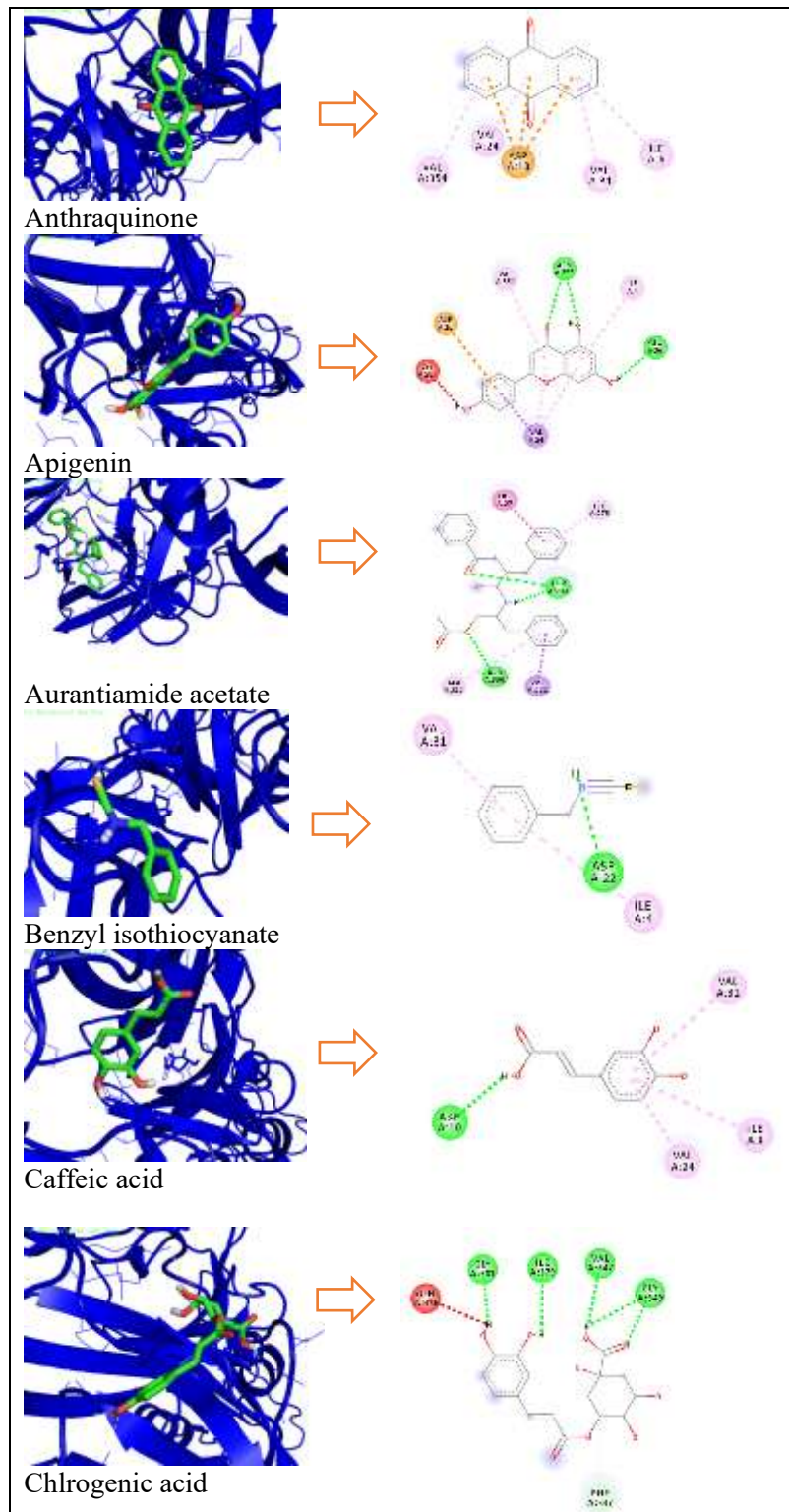
Berdasarkan zzsw protein Envelope ditemukan bahwa sebagian besar senyawa daun kelor yaitu, myrecetin, quercetin kaempferol, caffeif acid, isorhoifolin,

hesperidin, ellagic acid, benzylisothiocyanate, dibutylphthalate, apigenin, chrysin, vitexin, dan anthraquinone memiliki situs pengikatan yang mirip dengan kontrol Celgosivir yaitu pada residu asam amino Val24, Glu26, Ile4,

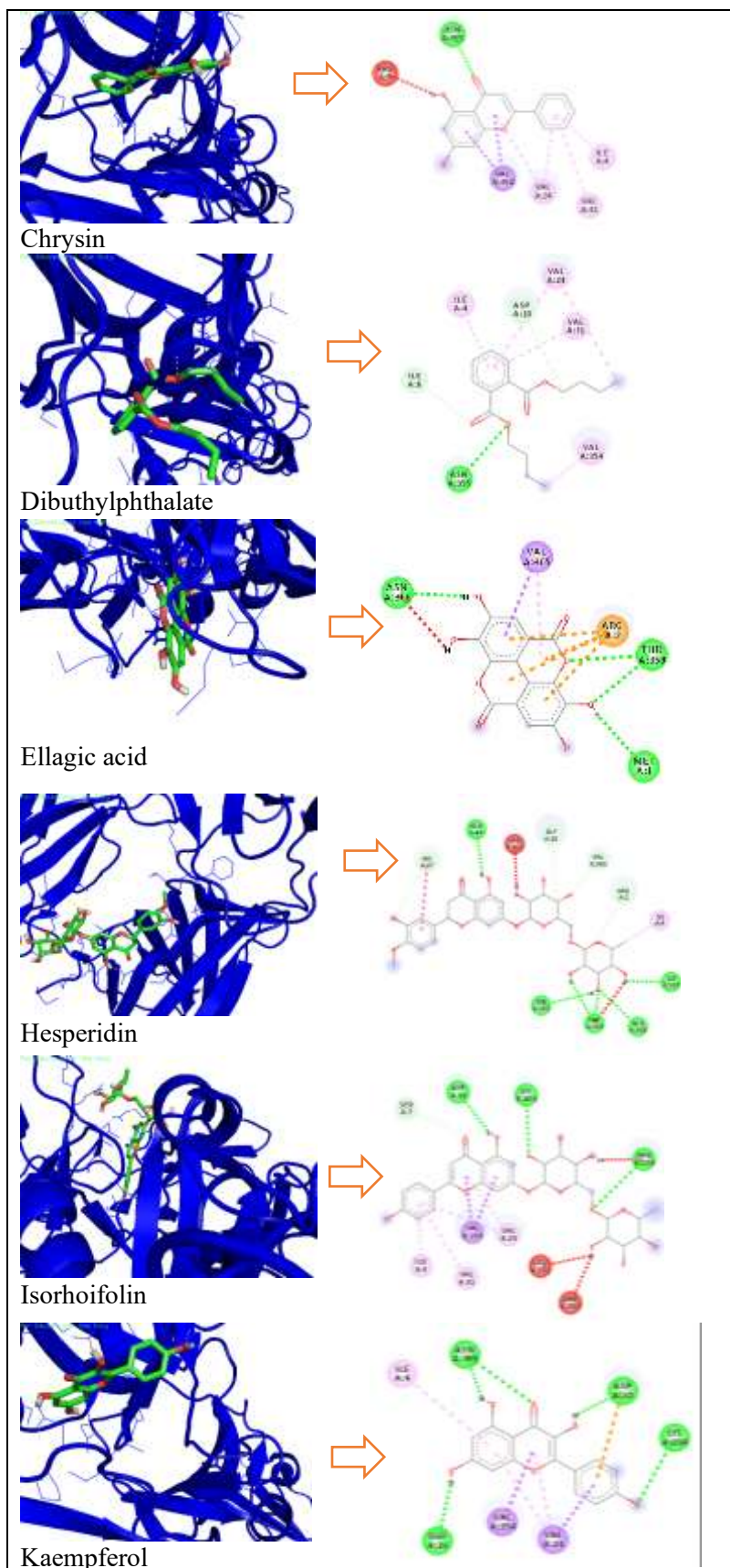
Research Article

dan Val365. Hasil Interaksi seluruh ligan dengan protein envelope serta residu asam

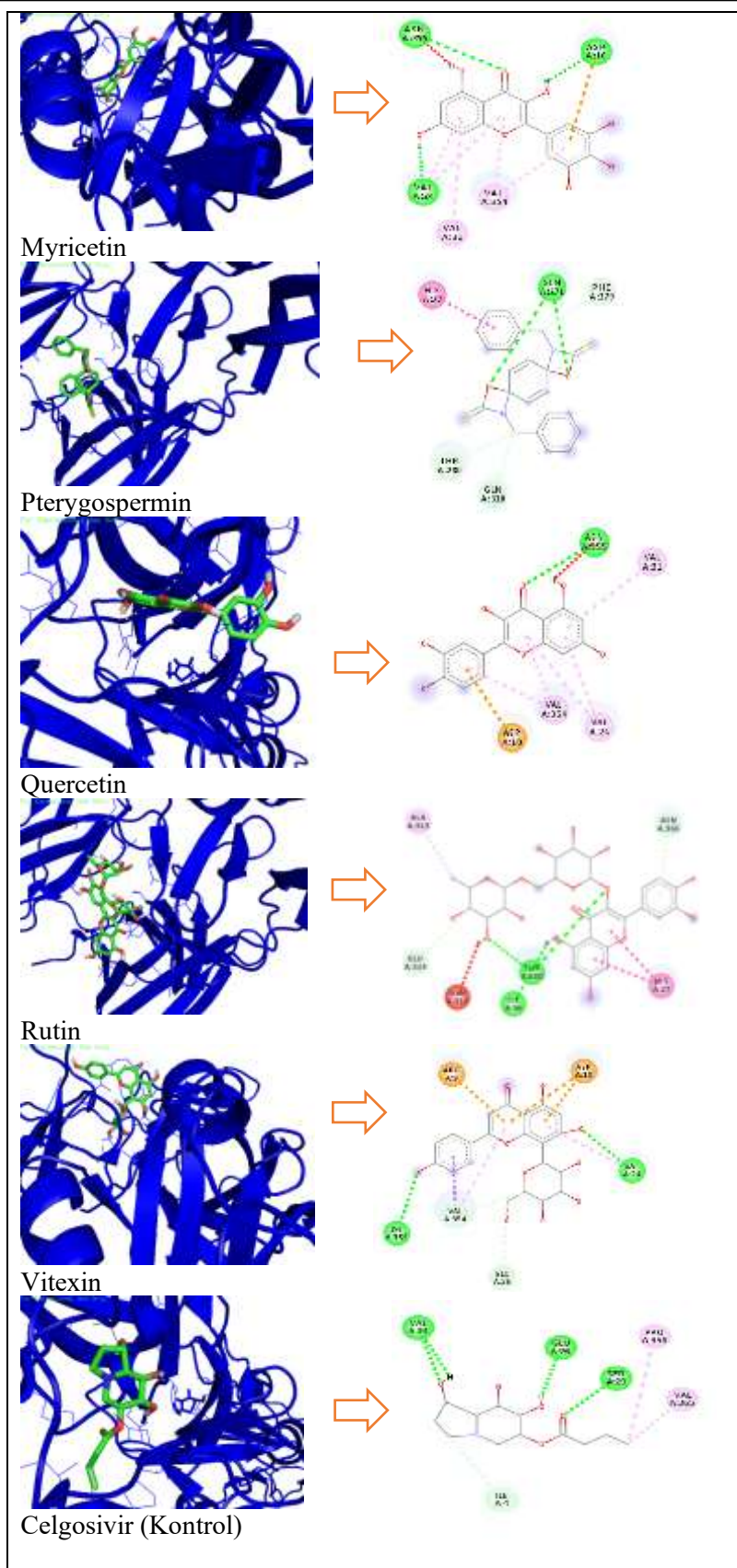
amino yang terbentuk dapat dilihat pada Gambar 3.



Research Article



Research Article



Gambar 3. Visualisasi interaksi molekuler senyawa spesifik daun kelor dengan protein envelope DENV-2. Hijau: ikatan hidrogen konvensional; hijau muda: ikatan karbon-hidrogen; merah: unfavourable

Research Article

donor; ungu tua: Pi-sigma; ungu muda: Pi-alkyl/alkyl, merah muda: Pi-Pi shaped- T/Pi-pi Stacked/Amide-pi Stacked, jingga: Pi-anion/Pi-cation,

PEMBAHASAN

DENV merupakan virus yang diselimuti oleh membran, dengan genom berupa RNA untai tunggal positif sepanjang kurang lebih 11 kb. Partikel virus dewasa mengandung tiga jenis protein struktural utama, yaitu kapsid (C), membran (M), dan envelope (E). Protein struktural envelope (E) memiliki peran krusial dalam siklus hidup virus dengue karena berperan penting dalam proses penempelan dan fusi virus dengan sel inang, serta menjadi target utama antibodi protektif, terdiri atas tiga domain struktural dan fungsional. Domain I merupakan bagian sentral, domain II berfungsi dalam dimerisasi dan mengandung peptida fusi, sedangkan domain III bertanggung jawab terhadap pengikatan reseptor pada permukaan sel host.^(4, 18)

Pada analisis menggunakan *molecular docking*, uji *drug-likeness* merupakan salah satu tahapan awal yang digunakan untuk menilai kelayakan suatu senyawa sebagai kandidat obat berdasarkan sifat fisikokimia dan farmakokinetiknya. Parameter *drug-likeness* dirancang untuk menyaring molekul dengan kemungkinan besar menunjukkan bioavailabilitas oral yang baik pada manusia.⁽¹⁹⁾ Dalam studi ini, parameter yang digunakan ialah Lipinski, Ghose, Veber, Egan dan Muegge. *Lipinski's Rule of Five* memiliki aturan mencakup berat molekul, logP, serta jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen

untuk memprediksi bioavailabilitas oral.⁽¹⁹⁾ Ghose menilai senyawa berdasarkan logP, berat molekul, jumlah atom, dan volume molar dalam rentang tertentu.⁽²⁰⁾ Veber rule menilai jumlah *rotatable bonds* dan *polar surface area* (PSA) sebagai penentu permeabilitas membran dan penyerapan oral.⁽²¹⁾ Egan rule mengombinasikan nilai logP dan PSA untuk memprediksi kemampuan senyawa menembus membran biologis⁽²²⁾, sedangkan Muegge menggunakan parameter tambahan seperti jumlah cincin, atom polar, dan logP untuk menilai kesesuaian molekul secara farmakoforik.⁽²³⁾ Berdasarkan uji *drug-likeness*, ditemukan bahwa hampir seluruh senyawa daun kelor memiliki potensi sebagai kandidat obat, namun hanya anthraquinone, apigenin, chrysin, kaempferol, pterygosperrin, dan quercetin yang memenuhi kelima aturan di atas. Hal ini yang menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut berpotensi sebagai kandidat obat dengan sifat farmakokinetik yang paling baik dan dapat digunakan sebagai obat oral, namun meskipun demikian senyawa-senyawa lain juga memiliki kemungkinan berpotensi sebagai kandidat obat jika dilakukan modifikasi stuktur lebih lanjut atau digunakan sebagai kandidat obat non-oral.

Berdasarkan uji *drug-likeness* dan *molecular docking*, senyawa apigenin, chrysin, kaempferol dan quercetin dari daun kelor menunjukkan potensi paling baik karena

Research Article

memiliki nilai binding affinity atau energy lebih negatif dibanding kontrol (-6.2 kcal/mol) yaitu, -7.4, -7.3, -7.4, dan -7.3, masing-masing. Binding affinity merupakan indikator penting dalam evaluasi potensi interaksi antara senyawa (ligan) dan protein target. Nilai ini menggambarkan perubahan energi bebas (ΔG) yang bersifat negatif, yang terjadi ketika ligan membentuk kompleks stabil dengan protein. Semakin negatif nilai ΔG , maka ikatan yang terbentuk antara ligan dan protein diprediksi semakin kuat dan stabil, serta mencerminkan kemungkinan tinggi terjadinya aktivitas biologis. Nilai ΔG yang lebih rendah menandakan afinitas ligan yang lebih besar terhadap reseptor target, yang berpotensi menghasilkan efek farmakologis.^(17, 24, 25)

Dalam pendekatan *molecular docking*, interaksi molekuler ditentukan melalui ikatan hidrogen, efek π (π -kation, π -anion), gaya van der Waals, serta ikatan hidrofobik, yang berkontribusi terhadap pembentukan aktivitas biologis.⁽¹⁶⁾ Pada studi ini, seluruh senyawa spesifik daun kelor membentuk interaksi yang beragam melalui ikatan hidrogen, ikatan Pi-sigma, Pi-alkyl/alkyl, Pi, ikatan Pi-anion/cation, dan sebagainya (Gambar 3). Suatu senyawa juga diketahui memiliki potensi sebagai inhibitor target apabila mampu berikatan kuat pada situs aktif yang sama dan melibatkan residu asam amino yang serupa dengan senyawa kontrol.^(26, 27) Senyawa apigenin, chrysin, kaempferol dan quercetin ditemukan memiliki kesamaan residu asam amino dengan celgosivir. Apigenin memiliki kesamaan dengan celgosivir pada residu asam

amino Val24, Glu26, dan Ile4, chrysin pada residu asam amino Val24 dan Ile4, kaempferol pada residu asam amino Val24, Glu26, dan Ile4, sedangkan quercetin hanya pada residu asam amino Val24 (Gambar 3.) Oleh karena itu, keempat senyawa tersebut dapat dikatakan memiliki potensi sebagai inhibitor terhadap protein envelope DENV. Hal ini didukung oleh nilai *binding affinity* yang lebih negatif dibandingkan senyawa kontrol, kemampuan membentuk interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen, ikatan Pi-alkyl/alkyl, dan Pi-sigma, serta memiliki posisi pengikatan yang sama dengan kontrol Celgosivir yang mengindikasikan afinitas tinggi terhadap situs aktif.

KESIMPULAN

Ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera*) memiliki potensi sebagai inhibitor virus dengue, khususnya melalui kandungan senyawa bioaktif apigenin, chrysin, kaempferol, dan quercetin yang terdapat dalam sebagai agen anti-dengue melalui protein envelope. Potensi ini ditunjukkan melalui nilai afinitas pengikatan (*binding affinity*) yang lebih negatif, pembentukan berbagai ikatan nonkovalen, serta kesamaan residu asam amino pada situs aktif kontrol. Keempat senyawa tersebut juga memenuhi kelayakan sebagai kandidat obat karena memiliki bioavailabilitas sebagai obat oral yang paling baik.

Research Article

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dengan pihak manapun dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Dengue and severe dengue [Internet]. WHO; 2024 [cited 2025 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Waspada Penyakit di Musim Hujan [Internet]. Kemenkes RI; 2024 [cited 2025 Apr 17]. Available from: <https://kemkes.go.id/id/waspada-penyakit-di-musim-hujan>
3. Herman R, Ikawati HD, Nugraha AA, Agustiniingsih, Sembiring MM. Genotypes of dengue virus circulate in dengue sentinel surveillance in Indonesia. Health Sci J Indones. 2016;7(2):69–74.
4. Nasar S, Rashid N, Iftikhar S. Dengue proteins with their role in pathogenesis, and strategies for developing an effective anti-dengue treatment: A review. J Med Virol. 2020;9(8):941–55. doi: 10.1002/jmv.25646.
5. Kampmann T, Yennamalli R, Campbell P, Stoermer MJ, Fairlie DP, Kobe B, et al. In silico screening of small molecule libraries using the dengue virus envelope E protein has identified compounds with antiviral activity against multiple flaviviruses. Antiviral Res. 2009;84(3):234–41. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.09.007.
6. Renantha RR, Liga AR, Tanugroho B, D LX, Budiyoanto SLAZ, Parikesit AA. Flavonoids as potential inhibitors of dengue virus 2 (DENV2) envelope protein. J Pharm Pharmacogn Res. 2022;10(4):660–75. doi: 10.56499/jppres22.1375_10.4.660.
7. Saleh MSM, Kamisah Y. Potential medicinal plants for the treatment of dengue fever and severe acute respiratory syndrome-coronavirus. Biomolecules. 2020;11(1):42. doi: 10.3390/biom11010042.
8. Viona R, Fatimah F, Wuntu AD. Potensi daun kelor (*Moringa oleifera* L.) sebagai vitamin C herbal dan aplikasinya pada mie basah. Chem Progres [Internet]. 2023;16(1):79–85. Available from: [https://ejournal.unsrat.ac.id/v3/index.php/cchemprog/article/view/47832](https://ejournal.unsrat.ac.id/v3/index.php/chemprog/article/view/47832)
9. Leone A, Spada A, Battezzati A, Schiraldi A, Aristil J, Bertoli S. Cultivation, genetic, ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of *Moringa oleifera* leaves: An overview. Int J Mol Sci. 2015;16(6):12791–835. doi: 10.3390/ijms160612791.
10. Pareek A, Pant M, Gupta MM, Kashania P, Ratan Y, Jain V, et al. *Moringa oleifera*: An updated comprehensive review of its pharmacological activities, ethnomedicinal, phytopharmaceutical formulation, clinical, phytochemical, and toxicological aspects. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2098. doi: 10.3390/ijms24032098.
11. Abd Rani NZ, Husain K, Kumolosasi E. *Moringa* genus: A review of phytochemistry and pharmacology. Front Pharmacol. 2018;9:108. doi: 10.3389/fphar.2018.00108.
12. Xiong Y, Rajoka MSR, Mehwish HM, Zhang M, Liang N, Li C, et al. Virucidal activity of *Moringa* A from *Moringa oleifera* seeds against influenza A viruses by regulating TFEB. Int Immunopharmacol. 2021;95:107561. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107561.
13. Mawaddani N, Sutiyanti E, Widyananda MH, Kharisma VD, Turista DD, Tamam MB, et al. In silico study of entry inhibitor from *Moringa oleifera* bioactive compounds against SARS-CoV-2 infection. Pharmacogn J. 2022;14(5):565–74.
14. Sung C, Wei Y, Watanabe S, Lee HS, Khoo YM, Fan L, et al. Extended evaluation of virological, immunological and pharmacokinetic endpoints of CELADEN: A randomized, placebo-controlled trial of celgosivir in dengue fever patients. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(8):e0004851. doi: 10.1371/journal.pntd.0004851.
15. Riwo AG, Nugraha J, Purwanto DA, Triyono EA. In silico analysis of anti-dengue activity of falokak (*Sterculia quadrifida* R. Br) stem bark compounds. J Pharm Pharmacogn Res.

Research Article

- 2022;10(6):1006–14. doi: 10.56499/jppres22.1445_10.6.1006.
16. Kharisma VD, Widyananda MH, Ansori ANM, Nege AS, Naw SW, Nugraha AP. Tea catechin as antiviral agent via apoptosis agonist and triple inhibitor mechanism against HIV-1 infection: A bioinformatics approach. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2021;9(4):435–45. doi: 10.56499/jppres21.1009_9.4.435.
17. Alsedfy MY, Ebnalwaled AA, Moustafa M, Said AH. Investigating the binding affinity, molecular dynamics, and ADMET properties of curcumin-IONPs as a mucoadhesive bioavailable oral treatment for iron deficiency anemia. *Sci Rep.* 2024;14(1):22027. doi: 10.1038/s41598-024-72577-8.
18. Ali S, Afzal S, Yousaf MZ, Shahid M, Amin I, Idrees M, et al. Paradoxical role of dengue virus envelope protein domain III antibodies in dengue virus infection. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2020;30(3):199–206. doi: 10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2020028598.
19. Lipinski CA. Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discov Today Technol.* 2004;1(4):337–41. doi: 10.1016/j.ddtec.2004.11.007.
20. Ghose AK, Viswanadhan VN, Wendoloski JJ. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. *J Comb Chem.* 1999;1(1):55–68. doi: 10.1021/cc9800071.
21. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J Med Chem.* 2002;45(12):2615–23. doi: 10.1021/jm020017n.
22. Egan WJ, Merz KM Jr, Baldwin JJ. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. *J Med Chem.* 2000;43(21):3867–77. doi: 10.1021/jm000292e.
23. Muegge I, Heald SL, Brittelli D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. *J Med Chem.* 2001;44(12):1841–6. doi: 10.1021/jm015507e.
24. Kharisma VD, Septiadi L. Prediction of novel bioactive compound from *Z. officinale* as Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) of HIV-1 through computational study. *Bioinfo Biomed Res.* 2018;1(2):49–55. doi: 10.11594/bbrj.01.02.05.
25. Pannindriya P, Safithri M, Tarman K. Analysis in silico of *Spiruna platensis* active compounds as tyrosinase inhibitors. *J Pengolah Has Perikan Indones.* 2021;24(1):70–7.
26. Sreelakshmi V, Raj N, Abraham A. Evaluation of the drug-like properties of kaempferol, chrysophanol and emodin and their interactions with EGFR tyrosine kinase - An in silico approach. *Nat Prod Commun.* 2017;12(6):915–20. doi: 10.1177/1934578X1701200621.
27. Diningrat DS, Sari AN, Harahap NS, Kusdianti. Potential of Hanjeli (*Coix lacryma-jobi*) essential oil in preventing SARS-CoV-2 infection via blocking the Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) receptor. *J Plant Biotechnol.* 2021;48(4):289–303. doi: 10.5010/JPB.2021.48.4.289.