

# Molecular Docking Galanganol dan Galanal Lengkuas (*Alpinia galanga*) terhadap Mpro SARS-CoV-2 sebagai Kandidat Inhibitor Antivirus COVID-19

(Molecular Docking of Galanganol and Galanal from Galangal (*Alpinia galanga*) against SARS-CoV-2 Mpro as COVID-19 Antiviral Inhibitor Candidates)

Neng Lia Susilawati<sup>1</sup>, Haqoiroh<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Tadris Kimia, Universitas Islam Negeri Siber Syekh Nurjati Cirebon, Cirebon, Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Bioteknologi, Universitas Islam Negeri Siber Syekh Nurjati Cirebon, Cirebon, Indonesia

## ABSTRAK

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) masih menjadi perhatian dalam pengembangan obat antivirus karena kemampuan virus untuk terus mengalami mutasi. Salah satu target potensial dalam pengembangan antivirus adalah Main Protease (Mpro), enzim penting yang berperan dalam proses replikasi virus. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi penghambatan lima senyawa aktif rimpang lengkuas (*Alpinia galanga*), yaitu Galanganol A, Galanganol B, Galanganol C, Galanal A, dan Galanal B terhadap Mpro SARS-CoV-2 secara *in silico*. Simulasi *molecular docking* dilakukan menggunakan webserver SwissDock dengan protein target Mpro SARS-CoV-2 (PDB ID: 6LU7), sedangkan analisis interaksi dan visualisasi kompleks protein-ligan dilakukan menggunakan Discovery Studio Visualizer. Potensi inhibisi dievaluasi berdasarkan nilai energi bebas pengikatan (*binding affinity*) dan pola interaksi residu asam amino yang terbentuk, dengan ML188 digunakan sebagai ligan pembanding. Hasil penelitian menunjukkan bahwa seluruh senyawa aktif lengkuas mampu berinteraksi dengan Mpro SARS-CoV-2, namun dengan tingkat afinitas yang berbeda. Galanganol C menunjukkan nilai *binding affinity* terbaik sebesar  $-5,799$  kcal/mol, diikuti Galanganol B ( $-5,244$  kcal/mol) dan Galanganol A ( $-4,968$  kcal/mol), yang seluruhnya lebih rendah dibandingkan ML188 ( $-4,496$  kcal/mol). Analisis interaksi menunjukkan bahwa Galanganol C membentuk ikatan hidrogen dengan residu Gln127 dan didukung oleh sejumlah interaksi hidrofobik yang berkontribusi terhadap kestabilan kompleks protein-ligan. Analisis hubungan struktur-aktivitas menunjukkan bahwa keberadaan cincin aromatik dan gugus hidroksil pada kelompok Galanganol berperan penting dalam meningkatkan afinitas pengikatan. Dengan demikian, Galanganol C berpotensi dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat inhibitor Mpro SARS-CoV-2 berbasis bahan alam.

**Kata Kunci:** *Alpinia galanga*, COVID-19, Galanganol, Galanal, Main Protease (Mpro), *molecular docking*.

## ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is still a concern in the development of antiviral drugs due to the ability of the virus to continue to mutate. One potential target in the development of antivirals is the Main Protease (Mpro), an important enzyme that plays a role in the viral replication process. This study aims to evaluate the potential inhibition of five active compounds of galangal rhizome (*Alpinia galanga*), namely Galanganol A, Galanganol B, Galanganol C, Galanal A, and Galanal B against Mpro SARS-CoV-2 *in silico*. Molecular docking simulation was carried out using the SwissDock webserver with the target protein Mpro SARS-CoV-2 (PDB ID: 6LU7), while interaction analysis and visualization of protein-ligand complexes were carried out using Discovery Studio Visualizer. Inhibition potential was evaluated based on binding affinity values and amino acid residue interaction patterns, with ML188 being used as a comparator ligand. The results showed that all galangal active compounds were able to interact with Mpro SARS-CoV-2, but with different levels of affinity. Galanganol C showed the best affinity binding value of  $-5.799$  kcal/mol, followed by Galanganol B ( $-5.244$  kcal/mol) and Galanganol A ( $-4.968$  kcal/mol), which were all lower than ML188 ( $-4.496$  kcal/mol). Analysis of the interaction showed that Galanganol C forms a hydrogen bond with the residue of Gln127 and is supported by a number of hydrophobic interactions that contribute to the stability of the protein-ligand complex. Analysis of the structure-activity

relationship showed that the presence of aromatic rings and hydroxyl groups in the Galanganol group played an important role in increasing binding affinity. Thus, Galanganol C has the potential to be further developed as a candidate for Mpro SARS-CoV-2 inhibitors based on natural ingredients.

**Keywords:** *Alpinia galanga*, COVID-19, Galanganol, Galanal, Main Protease (Mpro), molecular docking.

---

**\*Penulis Korespondensi**

Email: haqiroh@uinssc.ac.id

**Informasi Artikel**

Diterima: 05 Juni 2026; Direvisi: 24 Juni 2026;  
Disetujui: 25 Juni 2026; Tersedia online: 29 Juni 2026

---

## PENDAHULUAN

Pandemi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) merupakan salah satu krisis kesehatan global terbesar dalam sejarah modern (Atmojo et al., 2020). Meskipun intensitas pandemi telah mereda, pencarian agen terapeutik antivirus yang aman, efektif, dan memiliki aktivitas multitarget tetap menjadi prioritas biomedis akibat kemampuan virus untuk terus mengalami mutasi dan beradaptasi (Hu et al., 2021). SARS-CoV-2 adalah virus RNA untai tunggal berselubung yang replikasinya bergantung pada pemotongan proteolitik dua poliprotein utama (pp1a dan pp1ab) menjadi protein non-struktural fungsional (Jin et al., 2020).

Proses pemotongan poliprotein tersebut dikatalisis oleh *Main Protease* (Mpro atau 3CLpro), suatu enzim kunci yang mengendalikan pemrosesan protein replikasi virus, karena mengontrol lebih dari 11 lokasi pemotongan proteolitik virus (Amin et al., 2022; Hu et al., 2022). Mpro memiliki spesifisitas substrat yang sangat unik karena memotong ikatan peptida setelah residu glutamin. Karakteristik ini tidak ditemukan pada protease manusia, sehingga inhibitor Mpro menawarkan selektivitas tinggi dengan risiko toksisitas minimal pada inang (Amin et al., 2022). Senyawa sintetik non-kovalen seperti ML188 sering digunakan sebagai ligan standar pembandingan dalam pengujian afinitas protease (Lockbaum et al., 2021). Namun, pengembangan obat berbasis sintesis kimia murni kerap terbentur tingginya biaya produksi dan ancaman resistensi virus akibat mutasi jangka panjang (Komara & Amin, 2025).

Sebagai alternatif yang strategis, pemanfaatan senyawa kimia dari bahan alam menawarkan struktur molekul yang sangat bervariasi serta lebih aman bagi tubuh (biokompatibel). Salah satu tanaman obat yang berpotensi dikembangkan adalah lengkuas (*Alpinia galanga*), anggota famili *Zingiberaceae* yang telah lama dimanfaatkan dalam pengobatan tradisional Indonesia. Rimpang lengkuas diketahui mengandung berbagai metabolit sekunder seperti flavonoid, fenilpropanoid, terpenoid, dan diarylheptanoid yang berkontribusi terhadap aktivitas antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, dan aktivitas farmakologis lainnya (Badriyah et al., 2023; Laksmiawati et al., 2022). Galanganol A, B, dan C dari *Alpinia galanga* diklasifikasikan sebagai senyawa Neolignan. Senyawa neolignan ini merupakan struktur dimer yang terbentuk dari penggabungan dua unit *phenylpropanoid* melalui ikatan karbon 8-9' (Youn et al., 2024). Di sisi lain, senyawa golongan *diterpenoids* seperti Galanal A dan B memiliki gugus

dialdehida reaktif yang potensial berinteraksi dengan residu asam amino fungsional pada sisi aktif protease (Ma et al., 2017).

Untuk meminimalkan tingginya biaya dan durasi seleksi awal (skrining) konvensional di laboratorium, metode *molecular docking (in silico)* diterapkan sebagai fase awal yang krusial dalam *structure-based drug design*. Pendekatan komputasi kimia ini mampu memetakan interaksi non-kovalen (seperti ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik) antara ligan dan residu aktif target, sekaligus memprediksi nilai energi bebas pengikatan Gibbs ( $\Delta G$ /binding affinity) secara akurat (Amin et al., 2024; Fajarini et al., 2025).

Berdasarkan potensi tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi secara *in silico* potensi penghambatan lima senyawa aktif lengkuas (Galanganol A, B, C dan Galanal A, B) terhadap struktur kristal Mpro SARS-CoV-2 (PDB ID: 6LU7). Simulasi dijalankan menggunakan *webservice* SwissDock berbasis algoritma AutoDock Vina dan divisualisasikan melalui Discovery Studio untuk membandingkan efisiensi energi kelima senyawa alami tersebut dengan inhibitor standar ML188. Hasil studi ini diharapkan memberikan landasan teoritis bioinformatika yang kuat bagi pengembangan metabolit sekunder *Alpinia galanga* sebagai *lead compound* antivirus baru berbasis kearifan lokal.

## METODE PENELITIAN

### Alat dan Bahan

Penelitian ini menggunakan perangkat keras berupa komputer/laptop dengan spesifikasi yang mendukung proses *molecular docking* dan analisis visualisasi molekuler. Perangkat lunak yang digunakan meliputi SwissDock (*Swiss Institute of Bioinformatics*, Swiss) untuk simulasi *molecular docking*, Discovery Studio Visualizer 2025 (BIOVIA, Dassault Systèmes, Prancis) untuk visualisasi dan analisis interaksi protein-ligan, serta peramban (*web browser*) untuk mengakses basis data daring. Selain itu, digunakan Protein Data Bank (PDB) sebagai sumber struktur protein target dan PubChem sebagai sumber struktur senyawa uji.

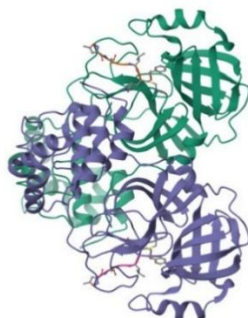
Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berupa struktur tiga dimensi (3D) protein target Main Protease (Mpro) SARS-CoV-2 dengan kode PDB 6LU7 yang diperoleh dari Protein Data Bank. Senyawa uji yang digunakan terdiri atas Galanganol A, Galanganol B, Galanganol C, Galanal A, dan Galanal B yang berasal dari tanaman lengkuas (*Alpinia galanga*), sedangkan senyawa ML188 digunakan sebagai ligan pembanding. Struktur tiga dimensi seluruh ligan diperoleh dari basis data PubChem atau dibangun berdasarkan struktur kimia yang dilaporkan dalam literatur.

### Prosedur Penelitian

#### Preparasi Protein Target

Struktur tiga dimensi (3D) Main Protease (Mpro) SARS-CoV-2 dengan kode PDB 6LU7 diunduh dari Protein Data Bank (PDB) melalui situs <https://www.rcsb.org>. Struktur protein kemudian dipreparasi dengan menghilangkan molekul air (*water molecules*), ligan ko-kristal, dan molekul lain yang tidak terlibat dalam proses penambatan molekuler. Preparasi protein dilakukan menggunakan Discovery Studio Visualizer

untuk memperoleh struktur protein yang siap digunakan pada simulasi *molecular docking*.



**Gambar 1.** Reseptor Mpro (Kode PDB 6LU7)

### **Preparasi Ligan**

Struktur tiga dimensi Galanganol A, Galanganol B, Galanganol C, Galanal A, Galanal B, dan ligan pembanding ML188 diperoleh dari basis data PubChem atau dibangun berdasarkan struktur kimia yang dilaporkan dalam literatur. Struktur ligan selanjutnya dikonversi ke format yang sesuai untuk proses *molecular docking* dan digunakan sebagai input pada webserver SwissDock.

### **Simulasi Molecular Docking**

Proses *molecular docking* dilakukan menggunakan webserver SwissDock (<http://www.swissdock.ch>). Struktur protein target dan ligan diunggah ke sistem SwissDock untuk dilakukan simulasi penambatan molekuler. Metode docking dijalankan menggunakan parameter bawaan (*default parameters*) dengan mode *Accurate Docking*. Hasil simulasi menghasilkan beberapa konformasi pengikatan (*binding poses*) yang dievaluasi berdasarkan nilai *FullFitness* dan energi bebas pengikatan (*binding affinity*,  $\Delta G$ ). Konformasi dengan nilai energi pengikatan paling rendah dipilih sebagai pose terbaik karena menunjukkan kompleks protein-ligan yang paling stabil (Muttaqin et al., 2019).

### **Analisis dan Visualisasi Hasil Docking**

Hasil *molecular docking* dianalisis menggunakan Discovery Studio Visualizer. Analisis dilakukan untuk mengidentifikasi residu asam amino yang terlibat dalam interaksi dengan ligan, jenis interaksi yang terbentuk, serta nilai energi bebas pengikatan. Interaksi yang diamati meliputi ikatan hidrogen (*hydrogen bond*), interaksi hidrofobik, interaksi van der Waals, dan interaksi  $\pi$  (*pi interaction*). Potensi senyawa sebagai inhibitor Main Protease dievaluasi berdasarkan nilai *binding affinity* dan pola interaksi yang terbentuk dibandingkan dengan ligan pembanding ML188.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Hasil Molecular Docking**

Simulasi penambatan molekuler (*molecular docking*) dilakukan secara komputasi untuk mengevaluasi parameter termodinamika dan potensi inhibisi dari lima senyawa metabolit sekunder aktif asal rimpang lengkuas (*Alpinia galanga*), yaitu Galanganol A, Galanganol B, Galanganol C, Galanal A, dan Galanal B, terhadap makromolekul target

*Main Protease* (Mpro) SARS-CoV-2 dengan kode PDB ID 6LU7. Dalam prinsip *molecular docking* berbasis mekanika molekuler, nilai energi bebas pengikatan (*binding affinity*) yang semakin rendah atau bernilai negatif mengindikasikan bahwa kompleks bentukan antara protein dan ligan memiliki stabilitas termodinamika yang tinggi, sehingga memproyeksikan kapasitas senyawa tersebut sebagai inhibitor kompetitif yang kuat pada sisi aktif enzim target (Hakiki et al., 2024).

Hasil docking menunjukkan bahwa seluruh senyawa aktif lengkuas mampu berinteraksi dengan Mpro SARS-CoV-2, namun dengan tingkat afinitas yang berbeda-beda. Nilai *binding affinity* terbaik masing-masing ligan disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Nilai Energi Bebas Pengikatan (*Binding Affinity*) Senyawa Aktif Lengkuas terhadap Mpro SARS-CoV-2

Ligan	Energi Bebas Gibbs (Kcal/mol)	Ikatan Hidrogen	Residu Asam Amino
Galanganol A	-4,968	1	9
Galanganol B	-5,244	1	11
Galanganol C	-5,799	1	10
Galanal A	-3,702	2	7
Galanal B	-2,944	1	4
ML188 (Ligan Pembanding)	-4,496	7	25

Berdasarkan Tabel 1, Galanganol C menunjukkan nilai *binding affinity* paling rendah yaitu  $-5,799$  kcal/mol, diikuti oleh Galanganol B ( $-5,244$  kcal/mol) dan Galanganol A ( $-4,968$  kcal/mol). Ketiga senyawa tersebut memiliki afinitas pengikatan yang lebih kuat dibandingkan ligan pembanding ML188 ( $-4,496$  kcal/mol). Sebaliknya, Galanal A dan Galanal B menunjukkan afinitas yang lebih rendah sehingga diperkirakan memiliki kemampuan inhibisi yang lebih lemah terhadap Mpro SARS-CoV-2. Nilai afinitas yang lebih baik pada kelompok Galanganol mengindikasikan bahwa kelompok senyawa neolignan tersebut memiliki kompatibilitas dan kestabilan interaksi yang lebih tinggi terhadap kantong pengikatan Mpro dibandingkan kelompok diterpenoid Galanal. Perbedaan kekuatan pengikatan yang signifikan ini dipengaruhi oleh karakteristik struktural masing-masing ragam kerangka molekul.

#### Analisis Interaksi Residu Asam Amino

Selain nilai *binding affinity*, potensi suatu senyawa sebagai kandidat inhibitor juga ditentukan oleh kemampuan komplementaritas struktural dan interaksi spesifiknya dengan residu-residu kunci pada kantong pengikatan target (Pinzi & Rastelli, 2019). Analisis interaksi dilakukan menggunakan BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* untuk mengidentifikasi ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang terbentuk antara ligan dan protein. Hasil interaksi residu asam amino disajikan pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Residu Interaksi Asam Amino Senyawa Aktif Lengkuas terhadap Mpro SARS-CoV-2

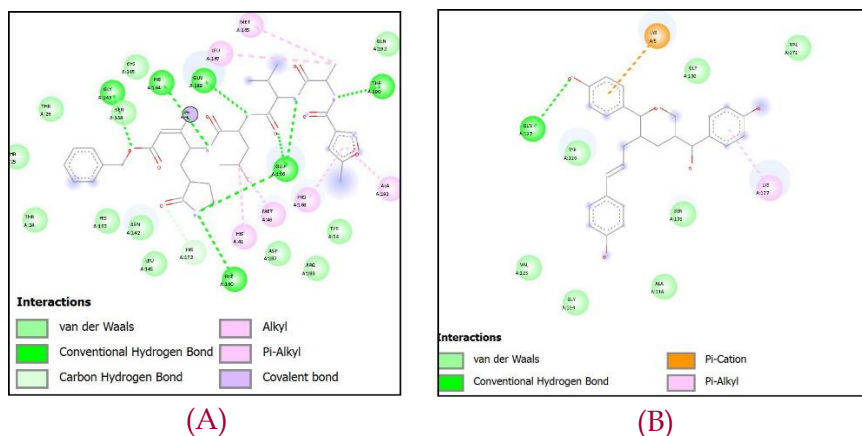
Nama Senyawa	Ikatan Hidrogen	Interaksi Hidrofobik
Galanganol A	Gly A:138	Lys A:137, Lys A:5, Lys A:137, Ser A:139, Val A:125, Gly A:124, Try A:126, Gln A:127, Ala A:7
Galanganol B	Ser A:139	Tyr A:126, Gln A:127, Gly A:128, Lys A:5, Gly A:170, Val A:171, Thr A:169, Cys A:128, Lys A:137, Glu A:290
Galanganol C	Gln A:127	Ala A:116, Gly A:124, Gly A:138, Ser A:139, Tyr A:126, Val A:125, Val A:171, Lys A:5, Lys A:137
Galanal A	Lys A:137	Gln A:127, Tyr A:126, Lys A:5, Gly A:138, Glu A:290
Galanal B	Leu C:4	Pje C:5, Val A:3, C:0106
ML 188 (Ligan Pemanding)	Gly A:134, His A:164, Gln A:189, Glu A:166, Thr A:190, His A:172, Phe A:140	Met A:165, Leu A:167, Gln A:192, Ala A:191, Pro A:166, Try A:54, Met A:49, His A:41, Arg A:188, Asp A:187, Leu A:141, Asn A:142, His A:163, Thr A:24, Thr A:25, Thr A:26, Cys A:145, Ser A:144

Berdasarkan data interaksi pada Tabel 2, ditemukan adanya perbedaan pola pengikatan yang kontras antara rumpun senyawa aktif lengkuas dengan ligan alami ML188. Ligan alami ML188 membentuk jaringan interaksi yang sangat masif, mencakup 7 ikatan hidrogen dan 17 interaksi hidrofobik. ML188 berhasil mengikat residu-residu kunci pada situs katalitik utama (*catalytic dyad*) virus, yaitu His A:41 dan Cys A:145, serta residu penting Glu A:166 yang menjaga stabilitas kantong pengikatan (Hu et al., 2022; Zhang et al., 2020). Meskipun pada Galanganol C hanya membentuk satu ikatan hidrogen tunggal pada residu Gln A:127 dan sembilan interaksi hidrofobik di sekitarnya, senyawa ini memiliki nilai *binding affinity* yang lebih rendah dibandingkan ML188. Fakta ini menunjukkan bahwa kuantitas residu yang disentuh tidak selalu berbanding lurus dengan kekuatan penambatan molekuler. Banyaknya residu yang diikat oleh ML188 diduga merupakan interaksi non-spesifik akibat fleksibilitas molekulnya yang tinggi, sehingga kurang memberikan kontribusi efektif terhadap stabilitas energi bebas total. Sebaliknya, Galanganol C menunjukkan kemampuan komplementaritas struktural atau kecocokan geometri ruang yang sangat optimal dengan arsitektur kantong Mpro. Geometri molekul Galanganol C dapat berinteraksi secara pas di dalam kantong target tanpa menimbulkan tegangan sterik (*steric strain*).

Keunggulan Galanganol C ini juga diperkuat oleh spesifisitas interaksinya pada area fungsional protease yang selaras dengan prinsip arsitektur target bahwa konfigurasi ruang dan fleksibilitas residu di sekitar situs aktif sangat menentukan efisiensi penghambatan virus SARS-CoV-2. Hasil *docking* menunjukkan bahwa Galanganol C mampu mengunci stabilitas sub-situs fungsional ini dengan membentuk ikatan hidrogen spesifik pada residu Gln A:127 (Glutamin-127). Ikatan hidrogen tunggal tersebut kemudian diperkuat oleh jaringan sembilan interaksi hidrofobik di

sekitarnya, yang melibatkan residu Ala116, Gly124, Tyr126, Val125, Ser139, Gly138, Val171, Lys5, dan Lys137. Dalam kajian biofisika dan desain obat, interaksi hidrofobik dikenal sebagai kekuatan pendorong utama (*main driving force*) dalam pembentukan kompleks ligan-protein. Kerapatan interaksi non-polar di area *loop* eksternal ini memberikan stabilitas struktural yang masif (Indrati et al., 2026), yang secara langsung menjadi faktor penentu mengapa nilai *binding affinity* Galanganol C menjadi jauh lebih negatif dan stabil dibandingkan ligan lainnya.

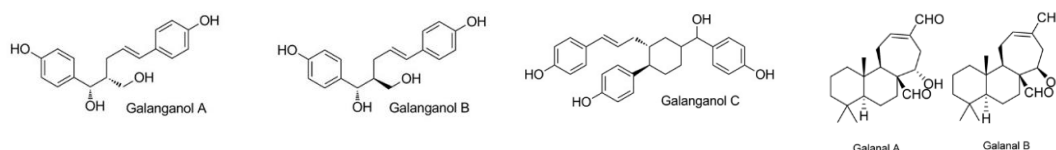
Oleh karena itu, meskipun ligan alami ML188 menyentuh langsung pasangan katalitik pusat (His41/Cys145), interaksinya kurang stabil secara termodinamika dibandingkan dengan Galanganol C. Senyawa aktif dari lengkuas ini memanfaatkan efisiensi geometri yang jauh lebih tinggi serta pengikatan spesifik yang kuat pada kluster residu tetangga (Gln127 dan Tyr126) untuk memblokir akses situs aktif, menjadikannya kandidat inhibitor Mpro SARS-CoV-2 yang sangat potensial.



**Gambar 2.** Interaksi senyawa (A) ML 188 (B) Galanganol C Pada Reseptor Main Protease (Mpro) Kode 6LU7

### Hubungan Struktur Kimia dengan Aktivitas Pengikatan

Analisis hubungan struktur-aktivitas (*Structure-Activity Relationship* atau SAR) merupakan pendekatan penting dalam kimia medisinal untuk menjelaskan pengaruh karakteristik struktur molekul terhadap kemampuan suatu senyawa berinteraksi dengan protein target. Berdasarkan hasil molecular docking, kelompok senyawa Galanganol (A, B, dan C) menunjukkan nilai afinitas pengikatan yang lebih baik dibandingkan kelompok Galanal (A dan B). Perbedaan aktivitas tersebut diduga dipengaruhi oleh jumlah cincin aromatik, keberadaan gugus hidroksil, serta bentuk kerangka molekul masing-masing senyawa saat berinteraksi dengan enzim Main Protease (Mpro) SARS-CoV-2.



**Gambar 3.** Struktur Senyawa Kelompok Galanganol dan Galanal dari Lengkuas (*Alpinia galanga*) (Ma et al., 2017; Zhou et al., 2018)

Galanganol C merupakan senyawa dengan nilai *binding affinity* terbaik, yaitu  $-5,799$  kcal/mol. Keunggulan ini diduga berkaitan dengan struktur molekulnya yang memiliki tiga cincin aromatik fenil dan beberapa gugus hidroksil yang berperan dalam pembentukan interaksi dengan kantong pengikatan Mpro (Ma et al., 2017). Keberadaan tiga cincin aromatik memungkinkan terbentuknya interaksi hidrofobik yang lebih kuat dengan residu asam amino di sekitar kantong aktif, termasuk Lys5 dan Lys137. Selain itu, gugus hidroksil pada cincin aromatik dapat berfungsi sebagai donor ikatan hidrogen, seperti yang terlihat pada interaksi dengan residu Gln127. Kombinasi interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen tersebut diduga menjadi faktor utama yang meningkatkan kestabilan kompleks Galanganol C-protein sehingga menghasilkan nilai afinitas pengikatan yang paling rendah di antara seluruh senyawa uji. Galanganol A dan Galanganol B memiliki kerangka dasar yang serupa, namun menunjukkan nilai *binding affinity* yang berbeda. Variasi orientasi ruang tersebut dapat memengaruhi cara molekul menyesuaikan diri di dalam kantong pengikatan protein dan menentukan jenis interaksi yang terbentuk dengan residu asam amino di sekitarnya. Hal ini sejalan dengan penelitian Majewski et al., (2019) yang menunjukkan bahwa perubahan kecil pada geometri spasial ligand dapat secara drastis mengubah lanskap energi dan stabilitas jaringan ikatan hidrogen di dalam kantong pengikatan receptor. Selain itu, Galanganol B diketahui membentuk interaksi dengan residu Glu290 yang tidak ditemukan pada Galanganol A, sehingga dapat berkontribusi terhadap nilai afinitas pengikatannya yang sedikit lebih baik.

Berbeda dengan kelompok Galanganol, Galanal A dan Galanal B merupakan senyawa diterpenoid siklik yang tidak memiliki sistem cincin aromatik sebanyak Galanganol (Zhou et al., 2018). Akibatnya, kemampuan kedua senyawa tersebut dalam membentuk interaksi hidrofobik dengan kantong pengikatan Mpro menjadi lebih terbatas. Hal ini terlihat dari nilai *binding affinity* yang lebih tinggi dibandingkan kelompok Galanganol. Meskipun demikian, Galanal A membentuk dua ikatan hidrogen, jumlah yang lebih banyak dibandingkan beberapa senyawa Galanganol, namun tetap menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih rendah. Hasil ini menunjukkan bahwa jumlah ikatan hidrogen bukan satu-satunya faktor yang menentukan kekuatan pengikatan, tetapi juga dipengaruhi oleh kontribusi interaksi hidrofobik dan kecocokan struktur molekul terhadap kantong aktif protein.

Selain itu, Galanal A dan Galanal B memiliki dua gugus aldehida ( $-CHO$ ) yang bersifat reaktif. Secara teoritis, gugus aldehida dapat bertindak sebagai *electrophilic warhead* yang berpotensi membentuk ikatan kovalen reversibel dengan residu Cys145 pada sisi aktif Mpro melalui pembentukan hemithioasetal (Handayani et al., 2025). Secara keseluruhan, hasil analisis SAR menunjukkan bahwa keberadaan beberapa cincin aromatik, gugus hidroksil yang mampu membentuk ikatan hidrogen, serta kesesuaian bentuk molekul dengan kantong pengikatan protein merupakan faktor penting yang mendukung aktivitas pengikatan senyawa aktif lengkuas terhadap Mpro SARS-CoV-2. Berdasarkan karakteristik tersebut, Galanganol C menjadi senyawa yang paling potensial untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat inhibitor Mpro SARS-CoV-2.

## SIMPULAN

Penelitian *in silico* ini berhasil membuktikan bahwa kelompok senyawa neolignan dari rimpang lengkuas (*Alpinia galanga*) memiliki kompatibilitas struktural yang stabil terhadap sisi aktif enzim Main Protease (Mpro) SARS-CoV-2 dibandingkan ligan pembanding ML188, dengan Galanganol C sebagai kandidat terbaik (afinitas pengikatan  $-5,799$  kcal/mol). Keunggulan Galanganol C didorong oleh kemampuan induced-fit dari kerangka neolignan yang fleksibel serta dominasi interaksi hidrofobik berkualitas tinggi. Sebaliknya, kekakuan kerangka diterpenoid pada Galanal A dan B menjadi pembatas efektivitas interaksi non-kovalennya dalam simulasi ini. Sebagai implikasi, Galanganol C sangat prospektif untuk dijadikan *lead compound* antivirus berbasis bahan alam lokal, meskipun validasi lanjutan melalui simulasi dinamika molekuler serta pengujian *in vitro* dan *in vivo* tetap diperlukan untuk memastikan aktivitas biologisnya secara nyata.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Bapak Fawwaz Muhammad Fauzi, M.Si. atas arahan, ilmu, dan bimbingan yang telah diberikan selama proses perkuliahan hingga artikel ilmiah ini dapat diselesaikan. Penulis juga mengapresiasi rekan-rekan sejawat dan seluruh pihak yang telah bertukar pikiran serta memberikan dukungan selama proses awal pengembangan ide hingga artikel ini berhasil dipublikasikan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amin, S., Heryanto, P., Athaya, R., & Fitri, N. A. (2024). Perkembangan Terkini dalam Desain Obat Berbasis Kimia Medisinal. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 93–100. <https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4558>
- Amin, S., Nugraha, A. C., & Maulidya, S. A. I. (2022). *Skrining Virtual Senyawa Alkaloid Sebagai Inhibitor Main Protease Untuk Kandidat Anti-Sars-Cov-2*. Deepublish.
- Atmojo, J. T., Akbar, P. S., Kuntari, S., Yulianti, I., & Darmayanti, A. T. (2020). Definisi dan Jalur Penularan Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 atau COVID 19. *Jurnal Pendidikan Kesehatan*, 9(1), 57–64. <https://doi.org/10.31290/jpk.v9i1.1513>
- Badriyah, L., Ifandi, S., & Alfiza, I. S. (2023). Analisis Kualitatif Fitokimia pada Rimpang Lengkuas Putih (*Alpinia galanga* L.) sebagai antibakteri *Klebsiella Pneumonia*. *Journal of Herbal, Clinical and Pharmaceutical Science (HERCLIPS)*, 4(02), 11. <https://doi.org/10.30587/herclips.v4i02.5356>
- Fajarini, S. R., Amin, S., Ansyirohanisa, Habib, B. M., & Darmawan, M. R. (2025). From Laboratory to Algorithm: The Role of Computational Methods in New Drug Design Discovery in the Digital Era. *Jurnal Farmasimed (JFM)*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.35451/8f4xh746>
- Hakiki, A., Andika, A., & Rahmawati, R. (2024). Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- $\alpha$ . *Lambung Farmasi: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 5(2), 195. <https://doi.org/10.31764/lf.v5i2.22563>

Handayani, M. T. R., Revina, R., Perkasa, T. A. B., Jati, M. A. S., Husain, F., Imrawati, I., Puspitasari, A. D., Megawati, M., Ambardhani, N., Supardan, A. D., & Rahmawati, N. (2025). *Dasar-Dasar Sintesis Obat*. CV Eureka Media Aksara.

Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141-154. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>

Hu, Q., Xiong, Y., Zhu, G., Zhang, Y., Zhang, Y., Huang, P., & Ge, G. (2022). The SARS-CoV-2 main protease (Mpro): Structure, function, and emerging therapies for COVID-19. *MedComm*, 3(3), e151. <https://doi.org/10.1002/mco2.151>

Indrati, R., Utami, T., & Witasari, L. D. (2026). *Ilmu Dan Teknologi Enzim Pangan*. Tren Digital Publishing.

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>

Komara, H., & Amin, S. (2025). Literature Review: Tantangan Inovasi Kimia Medisinal Dalam Pengembangan Obat Covid-19. *Journal of Public Health Science*, 2(2), 191-127. <https://doi.org/10.70248/jophs.v2i2.2193>

Laksmiawati, D. R., Pratami, D. K., Widowati, W., Kusuma, H. S. W., Wijayanti, C. R., & Rizal, R. (2022). The Potency of *Alpinia galanga* as Natural Antioxidant. *Majalah Obat Tradisional*, 27(3), 165-171. <https://doi.org/10.22146/mot.72450>

Lockbaum, G. J., Reyes, A. C., Lee, J. M., Tilvawala, R., Nalivaika, E. A., Ali, A., Kurt Yilmaz, N., Thompson, P. R., & Schiffer, C. A. (2021). Crystal Structure of SARS-CoV-2 Main Protease in Complex with the Non-Covalent Inhibitor ML188. *Viruses*, 13(2), 174. <https://doi.org/10.3390/v13020174>

Ma, X.-N., Xie, C.-L., Miao, Z., Yang, Q., & Yang, X.-W. (2017). An overview of chemical constituents from *Alpinia* species in the last six decades. *RSC Advances*, 7(23), 14114-14144. <https://doi.org/10.1039/C6RA27830B>

Majewski, M., Ruiz-Carmona, S., & Barril, X. (2019). An investigation of structural stability in protein-ligand complexes reveals the balance between order and disorder. *Communications Chemistry*, 2(1), 110. <https://doi.org/10.1038/s42004-019-0205-5>

Muttaqin, F. Z., Ismail, H., & Muhammad, H. N. (2019). Studi Molecular Docking, Molecular Dynamic, Dan Prediksi Toksisitas Senyawa Turunan Alkaloid Naftiridin Sebagai Inhibitor Protein Kasein Kinase 2-A Pada Kanker Leukemia. *Pharmacoscript*, 2(1), 49-64. <https://doi.org/10.36423/pharmacoscript.v2i1.241>

Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18). <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>

Youn, I., Han, A.-R., Piao, D., Lee, H., Kwak, H., Lee, Y., Nam, J.-W., & Kyoung Seo, E. (2024). Phytochemical and pharmacological properties of the genus *Alpinia* from 2016 to 2023. *Natural Product Reports*, 41(9), 1346-1367. <https://doi.org/10.1039/D4NP00004H>

Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., Becker, S., Rox, K., & Hilgenfeld, R. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*, 368(6489), 409–412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>

Zhou, Y.-Q., Liu, H., He, M.-X., Wang, R., Zeng, Q.-Q., Wang, Y., Ye, W.-C., & Zhang, Q.-W. (2018). Chapter 11—A Review of the Botany, Phytochemical, and Pharmacological Properties of Galangal. In A. M. Grumezescu & A. M. Holban (Eds.), *Natural and Artificial Flavoring Agents and Food Dyes* (pp. 351–396). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811518-3.00011-9>