

Studi Pendahuluan Penambatan Molekul Senyawa Kandungan Dari Cinnamomi Cortex terhadap Epitop Respiratory Syncytial Virus (RSV)

Marisa Cyntia Wibowo¹⁾, Elisabeth Catherina Widjajakusuma¹⁾, Martha Ervina^{1,2)*}

¹⁾ Fakultas Farmasi, ²⁾ Pusat Penelitian Obat Tradisional,
Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya, Indonesia
Jl. Raya Kalisari Selatan No. 1, Laguna Pakuwon City
Email: martha.pharm@ukwms.ac.id

Abstrak. Motavizumab merupakan imunoglobulin (IgG₁) antibodi monoklonal rekombinan. Antibodi monoklonal ini banyak digunakan untuk mengobati penyakit yang disebabkan oleh *respiratory syncytial virus* (RSV). Antibodi ini mengikat protein RSV F yang berperan dalam perlekatan virus dan memediasi fusi. Ekstrak dari Cinnamomi Cortex diketahui dapat digunakan sebagai antivirus. Senyawa flavonoid salah satunya katekin memiliki potensi sebagai antivirus COVID-19. Salah satu senyawa dari ekstrak proantosianidin juga dikenal sebagai tanin terkondensasi yang memiliki aktivitas antivirus dengan menghambat infeksi SARS-CoV dan upregulasi. Dalam penelitian ini dilakukan studi penambatan molekul pada 14 senyawa yang terkandung dari Cinnamomi Cortex terhadap epitop RSV. Hasil penelitian ini menunjukkan senyawa yang afinitas pengikatan paling baik (ΔG), dan konstanta inhibisi (Ki) terdapat pada 4 senyawa yaitu pada senyawa (+)-epikatekin (ΔG -5,77 kkal/mol dan Ki 59,43 μM), β -kariofilen (ΔG -5,45 kkal/mol dan Ki 100,45 μM), (+)-katekin (ΔG -5,17 kkal/mol dan Ki 162,53 μM), dan (-)-katekin (ΔG -5,09 kkal/mol dan Ki 186,98 μM). Interaksi ikatan hidrogen pada residu asam amino THR108 dengan gugus hidroksil pada ketiga senyawa (+)-epikatekin, (+)-katekin, (-)-katekin. Interaksi ikatan hidrofobik pada residu asam amino PRO149 yang memiliki C alkil yang berikatan dengan C rangkap pada keempat senyawa (+)-epikatekin, beta-kariofilen, (+)-katekin, (-)-katekin.

Kata kunci: epitop RSV, 3QWO, Cinnamomi Cortex, afinitas ikatan, konstanta inhibisi, penambatan molekul.

1. Pendahuluan

Kayu manis memiliki lebih dari ratusan spesies dari beberapa genus yang terdapat di Asia dan Australia. Genus ini mengandung empat spesies kayu manis utama yang penting yaitu *Cinnamomum verum* (kayu manis sejati), Sri Lanka atau ceylon), *Cinnamomum cassia* (kayu manis Cina), *Cinnamomum burmannii* (kayu manis Jawa atau Indonesia), dan *Cinnamomum loureiroi* (kayu manis Vietnam atau Saigon). *Cinnamomum burmannii* merupakan tanaman asli Indonesia, yang dikenal dengan nama cassia vera, kaneel cassia atau Padang kaneel. Kayu manis asal Indonesia ini juga dikenal sebagai *Indonesian cinnamon*, *Padang cassia* atau *Korintje*. Komponen kimia terbesar pada kayu manis adalah alkohol sinamat, kumarin, asam sinamat, sinamaldehyd, antosianin, minyak atsiri dengan kandungan gula, protein, lemak sederhana, pektin dan lainnya [1]. Cinnamomi Cortex mengandung sinamil alkohol, asam sinamat, sinamat asetat dan kumarin [2]. Hasil ekstraksi kulit batang *Cinnamomum burmannii* mengandung senyawa antioksidan utama berupa polifenol (tanin, flavonoid) dan minyak atsiri golongan fenol. Kandungan utama minyak atsiri kayu manis adalah senyawa sinamaldehyd dan eugenol [3].

Senyawa proantosianidin dikenal sebagai tanin terkondensasi yang memiliki aktivitas sebagai antivirus dengan menghambat infeksi SARS-CoV dan upregulasi [4]. Senyawa sinamaldehyd berpotensi bekerja terhadap sitokin yang dihasilkan oleh sel T sehingga akan merangsang sel-sel T CD4⁺ dan T CD8⁺ untuk melakukan respon imun. Meningkatnya jumlah sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ mempunyai efek stimulator dalam meningkatkan aktivitas fagositosis sebagai respon dari infeksi [5]. Obat yang merupakan imunopotensiasi adalah obat yang dapat digunakan pada infeksi virus [6,7].

Motavizumab saat ini dalam uji klinis fase III dan 10 kali lebih kuat dibandingkan palivizumab [8]. Senyawa ini merupakan imunoglobulin (IgG₁) antibodi monoklonal rekombinan, yang banyak digunakan untuk mengobati penyakit yang disebabkan oleh *respiratory syncytial virus* (RSV) [9]. Antibodi monoklonal merupakan komponen biologik sebagai salah satu imunostimulan. Antibodi ini diperoleh dari fusi dua sel yaitu sel yang dapat membentuk antibodi dan sel yang dapat hidup terus

menerus dalam biakan sehingga antibodi tersebut dapat dihasilkan dalam jumlah besar. Imunogen umumnya makromolekul, hanya bagian-bagian tertentu saja dari molekulnya yang dapat berikatan dengan *antigen binding site* pada antibodi. Daerah molekul itu disebut dengan determinan antigen atau epitop. Epitop bagian spesifik dari antigen yang mengikat antibodi. Tidak semua antigen merupakan imunogen. Untuk dapat bersifat imunogenik, suatu antigen harus memiliki berat molekul yang tinggi, menunjukkan kompleksitas kimiawi (dianggap sebagai benda asing) [10]. Imunoglobulin menyediakan perlindungan yang sangat kuat untuk pencegahan infeksi yang disebabkan oleh virus, bakteri dan terhadap jamur [11]. Imunoglobulin terdiri dari imunoglobulin M (IgM), imunoglobulin G (IgG), imunoglobulin A (IgA), imunoglobulin E (IgE), dan imunoglobulin D (IgD) [12]. Tubuh terpapar suatu antigen asing untuk pertama kali, maka tubuh akan meningkatkan respon imun. Dalam respon ini, kelas pertama imunoglobulin yang dihasilkan adalah IgM diikuti oleh IgG (dengan penurunan serentak dalam sintesis IgM) [13].

Dalam penelitian ini dilakukan studi penambatan molekul 14 senyawa ligan dari kandungan Cinnamomi Cortex pada epitop RSV (3QWO) dengan menggunakan metode penambatan molekul. Metode dipilih karena sering digunakan dalam penemuan dan pengembangan suatu obat, dapat memberikan penghematan baik dari segi biaya maupun waktu [14,15]. Penambatan molekul dapat membantu dalam mempelajari ligan dan protein dengan mengidentifikasi sisi aktif pada protein. Penambatan molekul telah muncul selama tiga dekade terakhir didorong oleh kebutuhan biologi molekuler struktural dan penemuan obat berbasis struktur. Tujuan dari penambatan molekul untuk memahami dan memprediksi pengenalan molekul, baik secara struktural maupun menemukan sisi pengikatan aktif, secara energetik memprediksi afinitas pengikatan melalui afinitas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i). Penambatan molekul biasanya dilakukan antara molekul kecil dan makromolekul target atau sering disebut sebagai penambatan ligan-protein [16]. Tujuan penelitian menggunakan metode ini dapat memprediksi afinitas ikatan ligan uji serta interaksi yang terjadi sehingga dapat diprediksi potensi Cinnamomi Cortex terhadap epitop RSV (3QWO) sebagai dasar penemuan obat baru. Melalui studi penambatan molekul akan diperoleh data terkait afinitas ligan dari senyawa Cinnamomi Cortex dan memberikan informasi molekuler yang dapat dilakukan studi lebih lanjut supaya didapatkan obat baru dari senyawa Cinnamomi Cortex sebagai antivirus terhadap epitop RSV.

Pada penelitian ini menggunakan perangkat komputer spesifikasi RAM 2 GB, prosesor Intel® Core i3-2328M CPU @ 2.20 GHz dengan Windows 7 Ultimate tipe 64 bit *operating system*. Perangkat lunak yang digunakan berupa Autodock Vina-Autodock Tools 1.5.6 (Molecular Graphics Lab di The Scripps Research Institute), Biovia Discovery Studio (BIOVIA, 2021), *Visual Molecular Dynamics* (<http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/>) (VMD) versi 1.9.3 [17]. PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rscb.org/>), dan koneksi internet.

Bahan yang digunakan struktur tiga dimensi epitop RSV dengan identitas 3QWO yang memiliki ligan asli yaitu sulfat (SO_4) dan 1,2-etanadiol (EDO). Kristal protein target diunduh dari Bank Data Protein (<https://www.rscb.org/>) yang berasal dari organisme *Mus musculus*, *Staphylococcus aureus*. Target reseptor dipreparasi atau dioptimasi menggunakan program Autodock 1.5.6 yaitu dengan menambah atom hidrogen pada tiap ujung residu. Hasil preparasi disimpan dalam format file pdbqt.

Pada penelitian ini juga menggunakan digunakan 14 senyawa ligan yang terkandung dalam Cinnamomi Cortex yaitu, (-)-katekin, (+)-katekin, (+)-epikatekin, proantosianidin tipe A, kumarin, eugenol, linalool, sinamaldehyd, sinamil asetat, beta-kariofilen, eugenil asetat, benzil benzoat, sinamil alkohol, asam sinamat yang diunduh dari situs web PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Struktur 3D dan rumus molekul senyawa dapat dilihat pada Tabel 3.1 dan Gambar 3.1. Ligan diunduh, diubah formatnya menjadi pdb menggunakan perangkat lunak *Discovery Studio Visualizer* dan dipreparasi dengan Autodock 1.5.6.

Parameter program ditetapkan (penentuan molekul rigid (makromolekul), pemilihan ligan, penentuan parameter pencarian genetic algorithm) dan dijalankan program penambatan. File hasil disimpan dalam format dpf. Penambatan molekul ligan dan reseptor dilakukan dengan Autodock Vina menggunakan *command prompt*. Dari program akan dihasilkan *scoring* dari ligan dan reseptor. Hasil penambatan ini

akan disimpan dalam berkas dlq. Analisis data penambatan molekul diinterpretasi menggunakan autodock 1.5.6. Terdapat 50 konformasi dari hasil penambatan molekul. Data dianalisis berdasarkan nilai afinitas ikatan (ΔG) diurutkan mulai dari konformasi dengan nilai energi ikatan terendah sampai energi ikatan yang tertinggi. Nilai ΔG menunjukkan besarnya energi yang dilepaskan oleh suatu senyawa untuk berinteraksi atau membentuk ikatan dengan reseptornya. Semakin kecil atau semakin negatif nilai ΔG , semakin tinggi pula kecenderungan ligan dan reseptor untuk saling berikatan dengan kuat. Semakin negatif nilai ΔG , semakin rendah pula nilai konstanta inhibisi (K_i). Hubungan antara nilai energi ikatan (ΔG) dengan K_i adalah cenderung berbanding lurus. Semakin kecil nilai K_i , semakin kuat inhibitor tersebut [18]. Nilai K_i berada pada skala nanomolar maka kompleks senyawa-reseptor dapat dikatakan memiliki afinitas ikatan yang baik. Gambaran pengikatan antara ligan dan target dapat diamati menggunakan *Visual Molecular Dynamics* (VMD) [17].

2. Pembahasan

Dalam penelitian ini dilakukan studi penambatan molekul untuk memprediksi interaksi 14 senyawa ligan dari Cinnamomi Cortex pada epitop RSV. Metode dikatakan memenuhi kriteria jika nilai RMSD $\leq 5 \text{ \AA}$ dan dapat digunakan untuk menambatkan senyawa uji [13]. *Root Mean Square Standard Deviation* (RMSD) merupakan hasil penyimpangan posisi atom pada struktur awal sebelum penambatan molekul [14].

Dari hasil penambatan molekul menunjukkan bahwa 14 senyawa ligan Cinnamomi Cortex terhadap epitop RSV terdapat 4 senyawa ligan Cinnamomi Cortex yang memiliki nilai afinitas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) yang paling rendah pada tabel 2.1 yaitu senyawa (+)-epikatekin (ΔG -5,77 kkal/mol dan K_i 59,43 μM), beta-kariofilen (ΔG -5,45 kkal/mol dan K_i 100,45 μM), (+)-katekin (ΔG -5,17 kkal/mol dan K_i 162,53 μM), (-)-katekin (ΔG -5,09 kkal/mol dan K_i 186,98 μM). Nilai ΔG menunjukkan besarnya energi yang dilepaskan oleh suatu senyawa untuk berinteraksi atau membentuk ikatan dengan reseptornya. Pada Gambar 2.1, menunjukkan interaksi antara empat senyawa yang memiliki energi kecil terhadap reseptor target. Semakin kecil ΔG menandakan semakin banyak energi yang digunakan untuk membentuk ikatan sehingga ikatannya semakin kuat dan stabil. Semakin negatif nilai ΔG , semakin rendah pula nilai konstanta inhibisi (K_i). Hubungan antara nilai energi ikatan (ΔG) dengan K_i adalah cenderung berbanding lurus [18].

Visualisasi dan analisis interaksi hasil penambatan molekul dilakukan untuk melihat hasil penambatan antara ligan pembanding dan ligan uji yang digunakan. Dari hasil penambatan 4 senyawa ligan Cinnamomi Cortex terhadap epitop RSV yang dapat membentuk ikatan hidrogen hanya 3 senyawa yaitu (+)-epikatekin, (+)-katekin, (-)-katekin. Atom-atom yang terlibat dalam interaksi ikatan hidrogen pada residu yang sering muncul pada ikatan hidrogen yaitu GLY106, ALA10, THR108, GLY8. Namun pada ketiga senyawa ini yang muncul disemua senyawa hanya residu asam amino THR108:OG1 yang berikatan dengan gugus hidroksil pada senyawa uji. OG1 merupakan O yang terikat pada CG di rantai samping residu. Pada senyawa β -kariofilen hanya membentuk interaksi ikatan hidrofobik karena memiliki gugus alkena dan cincin siklobutana. Pada keempat senyawa (+)-epikatekin, beta-kariofilen, (+)-katekin, (-)-katekin residu yang sering muncul pada ikatan hidrofobik yaitu PRO149, ALA10, LYS201. Dilihat pada gambar 2.1. a-h.

Namun pada keempat senyawa yang muncul disemua senyawa hanya residu asam amino PRO149 memiliki C alkil yang berikatan dengan C rangkap pada senyawa uji. Dari interaksi ikatan ligan dan reseptor terdapat interaksi ikatan hidrogen yang berperan penting dari residu asam amino THR108 dan PRO149 yang berperan penting dalam interaksi ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik. Interaksi ikatan hidrogen antara ligan dan reseptor dapat mempengaruhi aktivitas senyawa serta adanya jarak ikatan antara salah satu atom ligan dengan atom reseptor akan mempengaruhi kekuatan ikatan (afinitas) ligan-reseptor. Ikatan hidrogen yang baik memiliki jarak $\leq 2,6-3,5 \text{ \AA}$ [17]. Hal ini dapat menggambarkan apabila jumlah ikatan hidrogen yang terbentuk semakin banyak maka interaksi antara ligan uji dengan reseptor semakin kuat [15]. Jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen mendeskripsikan semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen, maka semakin tinggi energi yang dibutuhkan agar proses absorpsi dapat terjadi [18].

Senyawa (+)-epikatekin, (-)-katekin, (+)-katekin merupakan golongan flavonoid yang merupakan senyawa polifenol yang dapat berinteraksi dengan asam amino melalui interaksi hidrofobik dan hidrogen. Senyawa epikatekin dan katekin merupakan senyawa flavonoid. Senyawa flavonoid dapat bersifat sebagai imunostimulan untuk meningkatkan aktivitas sistem imun melawan virus, bakteri dan mikroba lainnya salah satunya terhadap aktivitas peningkatan fagositosis makrofag [19]. Pada uji secara *in vitro* epikatekin dapat meningkatkan aktivitas sitokin pada Th1 yang dapat berfungsi sebagai antivirus, antibakteri dan adjuvan [18]. Pada senyawa katekin juga telah dilakukan penelitian secara *in vivo* pada tikus menunjukkan bahwa katekin dapat meningkatkan aktivitas makrofag dengan meningkatkan proliferasi sel dan menghambat aktivitas lipopolisakarida (LPS) dengan menekan produksi kadar TNF- α , IL-1 β , IL-6 dan NO sehingga dapat dikatakan bahwa katekin memiliki aktivitas sebagai antivirus. Pada penelitian lain yang dilakukan secara *in silico* pada katekin menunjukkan bahwa katekin memiliki kemampuan untuk mengikat beberapa target yang terlibat dalam proses inflamasi dan imunomodulasi. Katekin berinteraksi dengan berbagai kemokin dan mediator inflamasi yaitu TNF- α , IL1 β , IL6, iNOs dan COX-2. Pada setiap target tersebut, katekin menunjukkan afinitas yang baik. Nilai energi Gibbs yang dihasilkan pada target TNF- α sebesar -5,79 kkal/mol, IL-1 β -7,50 kkal/mol, IL6 -6,20 kkal/mol dan iNOs -7,44 kkal/mol [20].

3. Simpulan



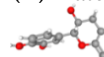
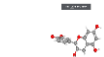


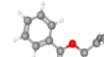
Berdasarkan hasil penelitian penambatan molekul terhadap 14 senyawa kandungan Cinamomi Cortex dengan reseptor *Respiratory Syncytial Virus* (RSV) memberikan hasil :

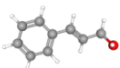



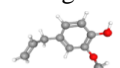
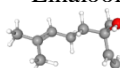

1. Terdapat 4 senyawa ligan dari kandungan Cinnamomi Cortex yang memiliki afinitas ikatan (ΔG) lebih rendah yaitu pada senyawa (+)-epikatekin (-5,77 kkal/mol), β -kariofilen (-5,45 kkal/mol), (+)-katekin (-5,17 kkal/mol), (-)-katekin (-5,09 kkal/mol).
2. Terdapat 4 senyawa ligan dari kandungan Cinnamomi Cortex yang memiliki konstanta inhibisi (K_i) yang lebih rendah yaitu pada senyawa (+)-epikatekin 59,43 μM , beta-kariofilen 100,45 μM , (-)-katekin 162,53 μM , (+)-katekin 186,98 μM .
3. Terdapat interaksi ikatan hidrogen pada residu asam amino THR108 dengan gugus hidroksil pada ketiga senyawa (+)-epikatekin, (+)-katekin, (-)-katekin. Interaksi ikatan hidrofobik pada residu asam amino PRO149 yang memiliki C alkil yang berikatan dengan C rangkap pada keempat senyawa (+)-epikatekin, beta-kariofilen, (+)-katekin, (-)-katekin.

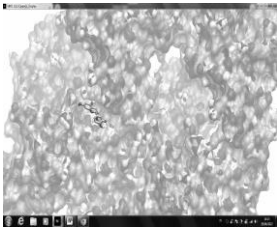
Ucapan Terima Kasih

Terima kasih untuk Fakultas Farmasi UKWMS atas fasilitas yang diberikan

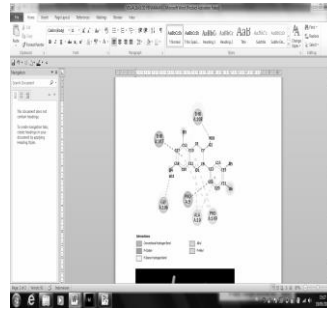
Tabel 2.1 Data hasil interaksi antara 14 senyawa Cinnamomi Cortex terhadap epitop RSV

Ligan Struktur 2D Rumus molekul Berat molekul Pubchem CID	ΔG (kcal/mol)	Ki (μM atau mM)	Ikatan Hidrogen Ligan-Target			
			DH	A	Jarak Ikatan (\AA)	Ikatan Hidrofobik
(+)-Epikatekin  C ₁₅ H ₁₄ O ₆ 290,27 g/mol 182232	-5,77	59,43 μM	H33-O4 (ligan) H32-O3 (ligan) H28-O2 (ligan) H-N (ALA10)	GLY106:O THR108:OG1 THR108:O O5 (ligan)	2,09 1,99 1,68 2,18	ALA10 PRO149
β -kariofilen  C ₁₅ H ₂₄ 204,35 g/mol 5281515	-5,45	100,45 μM	Tidak ada ikatan hidrogen	PRO149 ALA10 LYS201		
(+)-Katekin  C ₁₅ H ₁₄ O ₆ 290,27 g/mol 9064	-5,17	162,53 μM	H28-O2 (ligan) H32-O3 (ligan) H34-O5 (ligan) THR107:HG1	THR108:O GLY8:O THR108:OG1 O2 (ligan)	1,77 2,08 2,07 2,07	ALA10 PRO149
(-)-Katekin  C ₁₅ H ₁₄ O ₆ 290,27 g/mol 73160	-5,09	186,98 μM	H-N (THR108) H32-O3 (ligan) H-N (ALA10) H28-O2 (ligan)	O3 (ligan) THR108:OG1 O5 (ligan) THR108:O	2,20 2,20 1,85 2,14	LYS201 PRO149
Kumarin  C ₉ H ₆ O ₂ 146,14 g/mol 323	-4,87	270,17 μM	H-N (LYS201)	O2 (ligan)	2,12	PRO202 ALA10
Sinamil asetat  C ₁₁ H ₁₂ O ₂ 176,21 g/mol 5282110	-4,67	379,98 μM	H-N (ALA10) H-N (LEU11)	O1 (ligan) O2 (ligan)	2,12 1,99	PRO202 PRO149 LYS201
Benzil benzoat  C ₁₄ H ₁₂ O ₂ 212,24 g/mol 2345	-4,58	442,06 μM	H-N (THR108)	O2 (ligan)	1,92	PRO202 LYS201

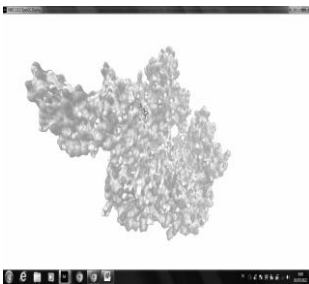
<p>Sinamil alkohol</p>  <p><chem>C9H10O</chem> 134,17 g/mol 5315892</p>	-4,56	450,92 μM	H20-O1 (ligan) H-N (LYS201)	PRO149:O O1 (ligan)	1,96 1,98	ALA10 PRO202
<p>Sinamaldehyd</p>  <p><chem>C9H8O</chem> 132,16 g/mol 637511</p>	-4,53	476,29 μM	H-N (LYS201)	O1 (ligan)	2,03	PRO202 PRO149
<p>Eugenil asetat</p>  <p><chem>C12H14O3</chem> 206,24 g/mol 7136</p>	-4,43	570,29 μM	Tidak ada ikatan hidrogen			PRO202 PRO149 LYS201
<p>Asam sinamat</p>  <p><chem>C9H8O2</chem> 148,16 g/mol 444539</p>	-4,42	573,51 μM	LYS201:HZ2	O1 (ligan)	1,89	ALA10 PRO202 PRO149 LYS201
<p>Eugenol</p>  <p><chem>C10H12O2</chem> 164,20 g/mol 3314</p>	-3,96	1,26 mM	H22-O2 (ligan) H-N (THR108)	THR108:O O2 (ligan)	1,92 2,11	PRO202 PRO149 LYS201
<p>Linalool</p>  <p><chem>C10H18O</chem> 154,25 g/mol 6549</p>	-3,78	1,7 mM	H21-O1 (ligan) H-N (THR108)	THR108:O O1 (ligan)	1,92 1,95	PRO149 ALA10 PRO202 LYS201
<p>Proantosianidin A</p>  <p><chem>C31H28O12</chem> 592,5 g/mol 9808627</p>	-2,61	12,12 mM	H62-O7 (ligan) H52-O3 (ligan) LYS201:HZ2 H65-O8 (ligan) H68-O12 (ligan)	GLY106:O GLY8:O O4 (ligan) THR108:OG1 PRO202:O	2,15 1,69 1,76 1,99 1,88	PRO149 ALA10



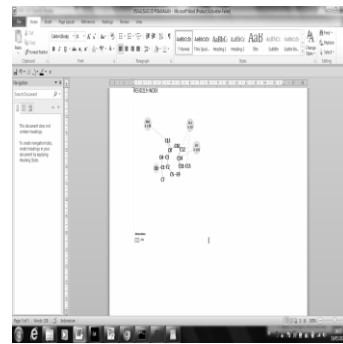
(a)



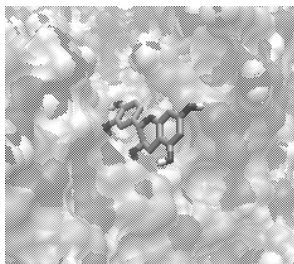
(b)



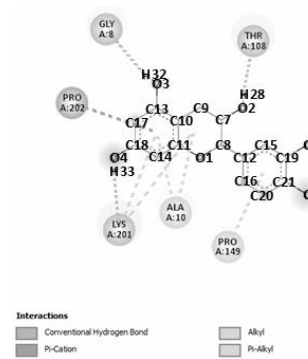
(c)



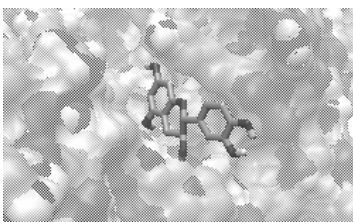
(d)



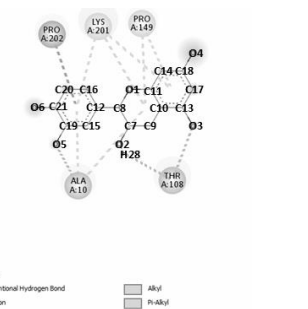
(e)



(f)



(g)



(h)

Gambar 2.1. Visualisasi hasil penambatan molekul (+)-*Epikatekin* (a) struktur 3D, (b) 2D ikatan hidrofobik residu ALA10, PRO149; *β-kariofilen* (c) struktur 3D, (d) 2D ikatan hidrofobik residu PRO149, ALA10, LYS201; (+)-*Katekin* (e) struktur 3D, (f) 2D ikatan hidrofobik residu ALA10, PRO149; (-)-*Katekin* (g) struktur 3D, dan (h) 2D ikatan hidrofobik residu LYS201, PRO149

Daftar Pustaka

- [1]. Al-Dhubiab, B., E. 2012. Pharmaceutical Applications and Phytochemical Profile of *Cinnamomum burmannii*, *Pharmacognosy Reviews*, **6(12)**: 125–131.
- [2]. Kazuhiko, S., Toshiyuki, O., and Tsuguchika, Y. 1987. Determination of Cinnamomi Cortex by High-Performance Liquid Chromatography, *Journal of Chromatography*, **409(1)**: 365-370.
- [3]. Ervina, M., Nawu, Y., E., and Esar, S., Y. 2016. Comparison of *In Vitro* Antioxidant Activity of Infusion, Extract and Fractions of Indonesian Cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) Bark, *International Food Research Journal*, **23(3)**: 1346-1350.
- [4]. Zhuang, M., Jiang, H., Suzuki, Y., Li, X., Xiao, P., Tanaka, T., Ling, H., Yang, B., Saitoh, H., Zhang, L., Qin, C., Sugamura, K., and Hattori, T. 2009. Procyanidins and Butanol Extract of Cinnamomi Cortex Inhibit SARS-CoV Infection, *Antiviral Research*, **82(1)**: 73-81.
- [5]. Takenaga, M., Hirai, A., Terano, T., Tamura, Y., Kitagawa, H., and Yoshida, S. 1987. In Vitro Effect of Cinnamic Aldehyde, A Main Component of Cinnamomi Cortex, on Human Platelet Aggregation and Arachidonic Acid Metabolism, *Journal Pharmacobiodyn*, **10(5)**: 206-207.
- [6]. Masihi, K., N. 2001. Fighting Infection Using Immunomodulatory Agents, *Expert Opinion on Biological Therapy*, **1(4)**: 641-645.
- [7]. Kayser, O., Masihi, K., N., and Kiderlen, F., K. 2003. Review: Natural Products and Synthetic Compounds as Immunomodulators, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **1(2)**: 319-335.
- [8]. Wu, H., Pfarr, D., S., Johnson, S., Brewah, Y., A., Woods, R., M., Patel, N., K. 2007. Pengembangan Motavizumab, Antibodi Ultra-Kuat untuk Pencegahan Infeksi Virus Syncytial Pernapasan di Saluran Pernapasan Atas dan Bawah, *Journal of Molecular Biology*, **368(3)**: 652-655.
- [9]. Shi, X., Zheng, J., and Yan, T. 2018. Computational Redesign of Human Respiratory Syncytial Virus Epitope as Therapeutic Peptide Vaccines Against Pediatric Pneumonia, *Journal of Molecular Modeling*, **24(1)**: 75-79.
- [10]. Craft, J. 2020. 'The adaptive immune system, in: Goldman L, Schafer A.I. (eds.), *Goldman-Cecil Medicine*', Philadelphia.
- [11]. Yaniesia, R., A. 2011. 'Pengaruh Faktor Paritas Terhadap Kadar Immunoglobulin G (igG) pada Kolostrum Sapi Perah', *Skripsi*, Sarjana Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya.
- [12]. Baratawidjaja, K., G., dan Rengganis, I. 2010. *Imunologi Dasar*, Edisi 8, Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- [13]. Kresno, S., B. 2010. *Imunologi Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*, Edisi 10, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta.
- [14]. Seifert, M., H., J., Wolf, K., and Vitt, D. 2003. Virtual High-Throughput *in silico* Screening, *Biosilico*, **1(4)**: 143-149.
- [15]. Yanuar, A., Muním, A., Lagho, A., B., A., and Syahdi, R., R. 2011. Medicinal Plants Database and Three Dimensional Structure of the Chemical Compounds from Medicinal Plants in Indonesia, *International Journal of Computer Science Issues*, **8(5)**: 180-183.
- [16]. Kukol, A. 2008. *Molecular Modeling of Proteins*, Springer, Singapore.
- [17]. Humphrey, W., Dalke, A. and Schulten, K. 1996. VMD—Visual Molecular Dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, **14**: 33-38.
- [18]. Balle, T., and Liljefors, T. 2016. 'Molecular Recognition', in Strømgaard K, Krogsgaard-Larsen P., Madsen, U. (eds.), *Textbook of Drug Design and Discovery 5th*, CRC Press, Florida.
- [19]. Liu, Y., Wang, C., Dong, X., Cheng, D., and Zhou, T. 2015. Immunomodulatory Effects of Epicatechin (2β-O-7,4β-O-ent-Epicathecin Isolated From *Rhododendron Spiciferum* In Vitro, *Immunopharmacol Immunotoxicol*, **37(6)**: 527-534.
- [20]. Ganeshpurkar, A., and Saluja, A. 2018. *In Silico* Interactions of Catechin with Some Immunomodulatory Targets: A docking Analysis, *Indian Journal of Biotechnology*, **17(1)**: 626-631.