



**MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF *Justicia gendarussa*
TERHADAP SPIKE PROTEIN SARS-CoV-2**

Skripsi

Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**Oleh:
SYIFA FAWZIAH
1704015108**



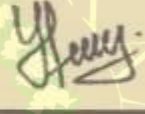


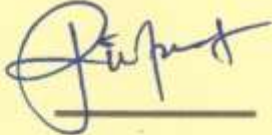


**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2022**

Skripsi dengan judul

**MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF *Justicia gendarussa*
TERHADAP SPIKE PROTEIN SARS-CoV-2**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Syifa Fawziah, NIM 1704015108

	Tanda Tangan	Tanggal
Wakil Dekan I Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>22/2/22</u>
Penguji: Penguji I Dr. apt. Supandi, M.Si.		<u>23 Feb 2022</u>
Penguji II apt. Yeni, M.Si.		<u>20 Feb 2022</u>
Pembimbing: Pembimbing I Dr. apt. Hariyanti, M.Si.		<u>5 Maret 2022</u>
Pembimbing II Rizky Arcinthy Rachmania, M.Si.		<u>14-4-2022</u>
Mengetahui: Ketua Program Studi Farmasi Dr. apt. Rini Prastiwi, M. Farm.		<u>20/2/2022</u>

Dinyatakan Lulus pada tanggal: **10 Februari 2022**

ABSTRAK

MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF *Justicia gendarussa* TERHADAP SPIKE PROTEIN SARS-CoV-2

Syifa Fawziah
1704015108

SARS-CoV-2 merupakan salah satu wabah penyakit yang menyerang sistem pernapasan. Pengobatan pada SARS-CoV-2 belum diketahui obat yang disetujui untuk infeksi SARS-CoV, MERS-CoV dan SARS-CoV-2 yang menginfeksi pada manusia. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui kandungan senyawa pada tanaman gendarussa (*Justicia gendarussa*) sebagai antivirus terhadap reseptor spike protein melalui *molecular docking*. Tanaman *Justicia gendarussa* memiliki aktivitas sebagai antivirus. Namun belum diketahui senyawa kandungan *Justicia gendarussa* dapat menghambat aktivitas antivirus pada SARS-CoV-2. Metode penambatan yang digunakan pada penelitian ini menggunakan *molecular docking* dengan aplikasi bantuan Discovery studio Visualizer untuk preparasi makromolekul reseptor, Marvin Sketch untuk preparasi ligan dan AutodockTools 1.5.6 untuk penambatan *molecular* terhadap reseptor dengan ligan. Hasil penelitian senyawa tanaman *Justicia gendarussa* yaitu Dihydromonacolin L acid menghasilkan nilai energi bebas terbaik dengan -7,93 (kkal/mol). Jika dibandingkan dengan senyawa pembanding obat chloroquine dan hydroxychloroquine memiliki nilai energi bebas (ΔG) sebesar -4,11 (kkal/mol) dan -3,07 (kkal/mol). Hasil menunjukkan senyawa tanaman *Justicia gendarussa* Dihydromonacolin L acid memiliki afinitas pengikatan lebih baik dalam pengembangan obat untuk antivirus pada SARS-CoV-2.

Kata Kunci: SARS-CoV-2, *Justicia gendarussa*, Spike Protein, Molecular Docking.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Alhamdulillah, penulis memanjatkan puji dan syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul:

**MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF *Justicia gendarussa*
TERHADAP SPIKE PROTEIN SARS-CoV-2**

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana farmasi pada program studi Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.

Penulis menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak dari masa perkuliahan sampai dengan penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini. Pada kesempatan yang baik ini penulis ingin menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr.apr. Hadi Sunaryo, M.Si. selaku dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs.apr. Iniding Gusmayadi, M.Si selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA.
3. Ibu apr. Kori Yati, M.Farm selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA.
4. Bapak apr. Kriana Efendi, M.Farm selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA.
6. Ibu Dr.apr. Rini Prastiwi, M.Si selaku Ketua Program Studi Farmasi FFS UHAMKA.
7. Ibu Dr.apr. Hariyanti, M.Si selaku Pembimbing I dan Ibu Rizky Arcinthy Rachmania, M.Si selaku Pembimbing II skripsi yang telah membimbing dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
8. Ibu Dra. Fitriani, M.Si selaku pembimbing Akademik yang telah memberikan nasihat dan bimbingannya. Ibu dan Bapak Dosen Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat selama penulis kuliah dan selama penulisan skripsi ini.
9. Kepada kedua orang tua tercinta, Ayah Sarbini dan Mama Parti terima kasih atas do'a dan dorongan semangatnya kepada penulis, baik moril maupun materi, serta adik tercinta Muhammad Usamah Alfarouq yang telah memberikan dukungan dan supportnya.
10. Teman angkatan 2017, sahabat, teman satu penelitian, Dosen dan semua Civitas kampus yang tidak bisa penulis sebutkan namun tidak mengurangi rasa hormat penulis sehingga dengan bantuannya penulis bisa menyelesaikan penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari dalam penelitian ini masih memiliki kekurangan karena keterbatasan ilmu dan kemampuan. Maka diharapkan kepada pembaca dapat memberikan kritik dan saran kepada penulis. Penulis sangat berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Jakarta, Januari 2022

Penulis

DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Landasan Teori	4
1. SARS-CoV-2	4
2. Terapi Obat Antivirus	8
3. <i>Justicia Gendarussa</i>	9
4. Kimia Komputasi	10
5. Proses Penemuan dan Pengembangan Obat	12
6. <i>Lipinski Rule Of Five</i>	13
7. Interaksi Ikatan	13
B. Kerangka Berpikir	16
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	18
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	18
1. Tempat Penelitian	18
2. Jadwal Penelitian	18
B. Alat dan Bahan Penelitian	18
1. Alat Penelitian	18
2. Bahan Penelitian	18
C. Prosedur Penelitian	19
1. Persiapan Struktur Makromolekul Tiga Dimensi	19
2. Skrining <i>Lipinski's Rule of Five</i>	19
3. Persiapan Struktur Ligan Tiga Dimensi	19
4. Penentuan Sisi Aktif pada Reseptor	19
5. <i>Molecular Docking</i> Terhadap Ligan Senyawa dengan Reseptor	20
6. Analisis Hasil Visualisasi <i>Molecular Docking</i>	20
7. Visualisasi Interaksi Hasil <i>Molecular Docking</i>	20
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	21
A. Persiapan Struktur Makromolekul Tiga Dimensi	21
B. Skrining <i>Lipinski Rule of Five</i>	21
C. Persiapan Struktur Ligan Tiga Dimensi	24
D. Penentuan Sisi Aktif pada Reseptor	24
E. <i>Molecular Docking</i> Terhadap Ligan Senyawa dengan Reseptor	26
F. Analisis Hasil dan Visualisasi <i>Molecular Docking</i>	27

E. Visualisasi Interaksi Hasil <i>Molecular Docking</i>	31
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	72
A. Simpulan	72
B. Saran	72
DAFTAR PUSTAKA	73
LAMPIRAN	76



DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Hasil <i>Skrining Lipinski Rule of Five</i>	22
Tabel 2. Koordinat <i>Cavity Site</i> Discovery Studio Visualizer	25
Tabel 3. Hasil Analisis <i>Docking</i> Reseptor dengan Ligan	27
Tabel 4. Hasil Analisis <i>Docking</i> Senyawa Pembanding dengan Reseptor	29
Tabel 5. Hasil Visualisasi Interaksi Residu Asam Amino Senyawa Tanaman <i>Justicia gendarussa</i>	58
Tabel 6. Hasil Visualisasi Interaksi Residu Asam Amino Senyawa Obat Pembanding	62
Tabel 7. Hasil <i>Docking</i> Interaksi Gugus Fungsi Asam Amino Senyawa Tanaman <i>Justicia gendarussa</i> Terbaik dan Obat Pembanding	66



DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Skema Struktur <i>Spike Protein SARS-CoV-2</i>	6
Gambar 2. <i>Hydroxychloroquine</i>	8
Gambar 3. <i>Chloroquine</i>	8
Gambar 4. Tanaman Gandarusa (<i>Justicia gendarussa</i>)	9
Gambar 5. Prediksi pocket sisi aktif menggunakan CASTp <i>Spike Protein</i>	26
Gambar 6. Prediksi Site Cavities menggunakan Discovery Studio Visualizer	26
Gambar 7. Visualisasi 2D dan 3D Glukosa	32
Gambar 8. Visualisasi 2D dan 3D Justidrusamide AB	33
Gambar 9. Visualisasi 2D dan 3D Justidrusamide CD	34
Gambar 10. Visualisasi 2D dan 3D <i>Justicia gendarussa</i> alkaloid 3	35
Gambar 11. Visualisasi 2D dan 3D Justidrusamide E	36
Gambar 12. Visualisasi 2D dan 3D Bendiocarb	37
Gambar 13. Visualisasi 2D dan 3D Rapanone	38
Gambar 14. Visualisasi 2D dan 3D Myristic Acid	39
Gambar 15. Visualisasi 2D dan 3D 3'-O-Methyluteolin or Chrysoeriol	40
Gambar 16. Visualisasi 2D dan 3D 2-amino-o-metil benzyl alkohol	41
Gambar 17. Visualisasi 2D dan 3D 2-amino benzyl alkohol	42
Gambar 18. Visualisasi 2D dan 3D 2-(2'-amino-benzylamino) benzyl alkohol	43
Gambar 19. Visualisasi 2D dan 3D 2-(2'-amino-benzyl)-o-metil-benzyl alkohol	44
Gambar 20. Visualisasi 2D dan 3D Dihydromonacolin L acid	45
Gambar 21. Visualisasi 2D dan 3D 16-Hydroxyhexadecanoic or Juniperic acid	46
Gambar 22. Visualisasi 2D dan 3D Ricinoleic acid or 12-Hydroxy-9-octadecenoic acid	47
Gambar 23. Visualisasi 2D dan 3D (9Z,11E)-(13S)-13-Hydroxyoctadeca-9,11-dienoic acid or 13(S)-HODE	48
Gambar 24. Visualisasi 2D dan 3D Pentadecylic acid atau Pentadecanoic acid	49
Gambar 25. Visualisasi 2D dan 3D 10E,12Z)-9-Oxoctadeca-10,12-dienoic acid or 9-OxoODE	50
Gambar 26. Visualisasi 2D dan 3D 12-Oxo-phytodienoic acid	51
Gambar 27. Visualisasi 2D dan 3D 11-(2-Oxocyclopentyl) undecanoic acid	52
Gambar 28. Visualisasi 2D dan 3D (1R)-1,5-Anhydro-1-{3-[(4- carboxybenzoyl) (hydroxy)amino] propyl}-D-mannitol	53
Gambar 29. Visualisasi 2D dan 3D 2-O-(2-{[4-(Carboxymethyl)benzyl] amino}-2-oxoethyl)- α -D-glucopyranose	54
Gambar 30. Visualisasi 2D dan 3D 6-(2-Ethyl-5-hydroxy-hexoxy)-6-oxohexanoicacid	55
Gambar 31. Visualisasi 2D dan 3D <i>Chloroquine</i>	56
Gambar 32. Visualisasi 2D dan 3D <i>Hydroxychloroquine</i>	57

DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Bagan Cara Kerja <i>Molecular Docking</i>	76
Lampiran 2. Tampilan Software dan Database	77
Lampiran 3. Tampilan Pencarian Reseptor <i>Spike Protein</i> pada RCSB PDB	82
Lampiran 4. Struktur 3 dimensi Reseptor 7B62	84
Lampiran 5. Penentuan Sisi Aktif CASTp 3.0	85
Lampiran 6. Struktur 3 Dimensi Ligan	86
Lampiran 7. Pengaturan Grid Box dengan AutodockTools	90
Lampiran 8. Hasil <i>Docking</i>	91
Lampiran 9. Hasil Interaksi Residu Asam Amino	99



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) merupakan salah satu wabah penyakit yang menyerang sistem pernapasan yang terjadi di kota Wuhan, China pada bulan Desember 2019. *Coronavirus* dapat menginfeksi manusia yang terpapar pada hewan yang telah terinfeksi *coronavirus* dan juga dapat menularkan kembali ke manusia lain (Sajed & Amgain, 2020).

Coronavirus pertama kali ditemukan pada tahun 1960 yang ditemukan pada burung dan mamalia lain pada kelelawar, kucing, unta dan tikus. *SARS-CoV-2* termasuk dalam genus *β -virus corona*, keluarga *coronaviridae*, dan *nidovirales*. Virus corona manusia serupa dengan ditemukan pada tahun 2002 dan 2003. (Nadeem *et al.*, 2020).

Coronavirus ini merupakan virus ketujuh yang dapat menginfeksi manusia, keempat dari virus corona ini (229E, NL63, OC43, dan HKU1) hanya dapat mengakibatkan gejala flu biasa sedangkan ketiga virus lainnya seperti *SARS-CoV*, *MERS-CoV*, dan *SARS-CoV-2* dapat mengakibatkan gejala yang serius dan dapat berakibat fatal yang dapat menyebabkan kematian dengan persentase tingkat kematian masing-masing yaitu 10%, 37%, dan 5% (Huang *et al.*, 2020).

Sejauh ini belum ada penanganan khusus untuk penderita penyakit *coronavirus* dan perawatan yang tersedia saat ini belum memadai yang bergantung pada penyakit sebelumnya dengan virus serupa *SARS-CoV*, *MERS-CoV*, virus influenza dan infeksi virus lainnya. Perawatan atau pengobatan yang didapatkan pada pasien *SARS-CoV-2* dengan kelebihan dan kekurangan obat yang ada yang telah ditinjau baik pada obat terapeutik (Yousefi *et al.*, 2020). Tujuan dari pengobatan ini untuk meningkatkan perawatan pasien dengan penggunaan obat-obatan yang aman dan efektif serta dapat mengetahui kemanjuran dan keamanan obat-obatan baru. Beberapa obat lama yang telah digunakan untuk indikasi lain atau obat baru yang masih dalam uji coba sedang dalam tahap penelitian (Agung *et al.*, 2020).

Tumbuhan obat yang bermanfaat banyak yang menguntungkan untuk sebagian besar orang apabila khasiatnya dapat di maksimalkan. Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas sebagai antivirus adalah *Justicia gendarussa*. Kandungan yang terdapat pada *Justicia gendarussa* adalah alkaloid dan flavonoid yang di uji secara in vitro untuk dapat mengetahui aktivitas interaksi terhadap HIV. Kandungan pada *Justicia gendarussa* dapat menghambat aktivitas terhadap *HIV-1 reverse transcriptase receptor* (Widodo *et al.*, 2018).

Pendekatan *Computer Aided Drug Design* (CADD) dalam penemuan obat merupakan suatu proses yang panjang dan memerlukan biaya yang relatif besar. *Computer Aided Drug Design* (CADD) atau desain obat berbentuk komputer. Inti dari CADD adalah dengan menggunakan teknologi komputer untuk melakukan prediksi aktivitas dan sifat-sifat molekul lainnya pada kandidat obat dapat diuji di laboratorium (Arba, 2019).

Pendekatan desain obat berbentuk komputer (CADD terbagi menjadi dua, yaitu *Structure-Base Drug Design* (SBDD) dan *Ligan-Base Drug Design* (LBDD). Pendekatan desain obat berbasis struktur adalah desain obat yang dilakukan dengan memanfaatkan struktur tiga dimensi (3D) pada target obat sedangkan untuk desain obat berbasis ligan menggunakan sekumpulan senyawa aktif dengan struktur yang berbeda dengan aktivitas biologis tertentu untuk membangun model hubungan struktur aktivitas (Arba, 2019).

Penelitian ini dilakukan yaitu dengan pendekatan desain SBDD yang dapat memprediksi suatu interaksi ligan pada tanaman gendarussa sebagai antivirus terhadap reseptor *spike protein* pada *SARS-CoV-2* yang menggunakan suatu metode *molecular docking*. *Spike protein* memiliki peran penting untuk siklus hidup virus dan memberikan target potensial untuk terapi obat. *Spike protein SARS-CoV-2* sangat berpengaruh diantara semua virus corona manusia (HCoV) dan terlibat dalam pengenalan reseptor, perlekatan virus, dan masuk ke sel inang. Peran *spike protein* dalam infeksi virus menunjukkan bahwa ia target potensial untuk pengembangan vaksin, terapi penghambat antibodi, penghambat molekul kecil. *Spike protein* adalah komponen antigen utama di semua protein struktural *SARS-CoV-2* tidak seperti protein fungsional lain dari *SARS-CoV-2* protein ini bertanggung jawab untuk menginduksi respon imun inang (Huang *et al.*, 2020).

Molecular docking adalah metode yang memprediksi molekul ke molekul lain saat terikat satu sama lain untuk membentuk kompleks yang stabil. Pemodelan molekul adalah istilah umum yang dapat menggambarkan penggunaan komputer untuk membangun molekul dan melakukan berbagai perhitungan pada molekul untuk dapat memprediksi karakteristik dan kimianya. Pemodelan molekul mencakup semua metode teoritis dan teknik komputasi yang dapat digunakan untuk memodelkan atau meniru pada molekul. Penambatan molekul dapat membantu dalam mempelajari interaksi obat/ ligan atau reseptor/ protein dengan mengidentifikasi struktur situs aktif yang sesuai dalam protein, memperoleh kompleks reseptor ligan terbaik dan dapat menghitung energi interaksi untuk ligan yang berbeda yang digunakan untuk merancang ligan yang lebih efektif. Target atau reseptor diketahui secara eksperimental atau secara teoritis dihasilkan melalui pemodelan protein berbasis pengetahuan atau pemodelan homologi (Mukesh & Rakesh, 2011).

B. Permasalahan Penelitian

Apakah senyawa dari tanaman gendarussa (*Justicia gendarussa*) sebagai ligan dapat berikatan dengan reseptor *spike protein* pada SARS-CoV-2 dan bisa memiliki aktivitas yang lebih baik.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kandungan senyawa terbaik pada tanaman gendarussa (*Justicia gendarussa*) yang memiliki energi bebas sebagai pengembangan obat antivirus terhadap reseptor *spike protein* melalui *molecular docking*.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat memperoleh suatu interaksi senyawa kandungan flavonoid dan alkaloid pada tanaman gendarussa (*Justicia gendarussa*) sebagai antivirus terhadap reseptor *spike protein* yang akan dikembangkan pada akhirnya sebagai obat antivirus pada penyakit SARS-CoV-2.

DAFTAR PUSTAKA

- Agung DIG, Marzuki J, Angelia F, William, Siane A, Sary L, Yohanes L. 2020. Antiviral treatment of COVID-19: a clinical pharmacology narrative review. *Medical Journal of Indonesia*. **29**(3): 332-345.
- Arba M. 2019. *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Deepublish. CV Budi Utama. Yogyakarta. Hlm. 6, 9, 11, 14, 116-117, 118-119 dan 131.
- Arfi AS, Lestari RD, Damayanti DS. 2020. Studi In Silico Senyawa Aktif Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica*) terhadap Penghambatan Acetylcholinesterase, Microtubulin (Beta Tubulin), dan Aktivasi Calcium Channel sebagai Terapi Antelmintik. *Jurnal Kedokteran Komunitas*. **8**(2): 36–47.
- Arthur DE, Uzairu A. 2019. Molecular docking studies on the interaction of NCI anticancer analogues with human Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit. *Journal of King Saud University - Science*. **31**(4): 1151–1166.
- Baig. 2014. Drug Discovery and In Silico Techniques: A Mini-Review. *Enzyme Engineering*. **04**(01): 1–3.
- Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. 2020. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. **7**(2): 1–10.
- Cosconati S, Forli S, Perryman, AL, Harris R, Goodsell DS, & Olson AJ. 2010. Virtual Screening with AutoDock: Theory and Practice. *Expert Opinion on Drug Discovery*. **5**(6): 1-19.
- Forli S, Huey R, Pique ME, Sanner M, Goodsell DS, Arthur J. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature Protocols*. **11**(5): 905–919.
- Huang Y, Yang C, Xu Xfeng, Xu W & Liu Swen. 2020. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. **41**(9): 1141–1149.
- Kolina J, Sumiwi SA, Levita J. 2019. Mode ikatan metabolit sekunder di tanaman akar kuning (*Arcangelisia flava* L.) dengan nitrat oksida sintase. *Fitofarmaka Jurnal Ilmiah Farmasi*. **8**(1): 45–52.
- Lai C, Shih T, Ko W, Tang H, Hsueh P. 2020. International Journal of Antimicrobial Agents Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*. **55**(3): 1-9.

- Lemmon G, Meiler J. 2013. Towards Ligand Docking Including Explicit Interface Water Molecules. *PLoS ONE*. **8**(6): 1–12.
- Li G, & Clercq E De. 2020. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery*. **19**(3): 19–20.
- Lipinski CA. 2004. Lead- and drug-like compounds: The rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*. **1**(4): 337–341.
- Lipinski CA. 2016. Rule of five in 2015 and beyond: Target and ligand structural limitations, ligand chemistry structure and drug discovery project decisions. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **101**(6): 34–41.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. 2012. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. **64**(9): 3–17.
- McKerrow JH, Lipinski CA. 2017. The rule of five should not impede anti-parasitic drug development. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. **7**(2): 248–249.
- Mukesh B, Rakesh K. 2011. Molecular Docking : A Review. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*. **2**(6): 1746–1751.
- Mulatsari E, Martati T, Mumpuni E, Dewi NL. 2020. In Silico Analysis of Antiviral Activity of Analog *Curcumin* Compounds. *Jurnal Jamu Indonesia*. **5**(3): 114–121.
- Nadeem M. S, Zamzami MA, Choudhry H, Murtaza BN., Kazmi I., Ahmad H, Shakoori AR. 2020. Origin , Potential Therapeutic Targets and Treatment for Coronavirus Disease (COVID-19). *Pathogens Review*. **9**(5): 1–13.
- Pangastuti A, Wulandari AM, Amin AZ, Amin M. 2016. Mengungkap Potensi Senyawa Alami dari Cabai (*Capsicum annum* L) Sebagai Agen Anti-Autism Melalui Teknik Reverse Docking. *Prosiding Semnas Hayati IV*. **8**(3): 123–129.
- Pantsar T, Poso A. 2018. Binding affinity via docking: Fact and fiction. *Molecules*. **23**(8): 2-11.
- Prianto B. 2007. Pemodelan Kimia Komputasi. *Berita Dirgantara*. **8**(1): 6-9.
- Putri VA, Asra R, Chandra B. 2020. Overview of Phytochemical and Pharmacological of Gandarussa Extract (*Justicia gendarussa* Burm). *EAS Journal of Pharmacy and Pharmacology*. **2**(5): 180–185.

- Rochima NA, Hakim R, Damayanti DS. 2021. Ekstrak Etanol Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) Sebagai Pengaktif LDL Receptor dan Penghambat HMG-CoA Reductase secara insilico. *Jurnal Kedokteran Komunitas*. **9**(1): 1–11.
- Rollando. 2017. *Pengantar Kimia Medisinal*. CV. Seribu Bintang. Malang, Jawa Timur. Hlm. 12-22.
- Sajed AN, Amgain K. 2020. Corona Virus Disease (COVID-19) Outbreak and the Strategy for Prevention. *Europasian Journal of Medical Sciences*. **2**(1): 1–3.
- Sarvananda L, Abed SSA, Rohini J, Sathyamurthy B. 2016. Molecular identification of the medicinal plant *Justicia gendarussa* using matk gene. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. **3**(1). 259–266.
- Sonal P, Nayana K, Bakula S, Mamta S. 2011. Botanical Identification and Physicochemical Investigation of Leaf of Nili-Nirgundi (*Justicia gendarussa*). *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. **10**(1): 116–121.
- Suherlan S, Rohayah R, Fakhri TM. 2021. Uji Aktivitas Antikanker Payudara Senyawa Andrografolida dari Tumbuhan Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm F) Ness.) Terhadap *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (HER-2) Secara In Silico. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*. **4**(2): 39–50.
- Widodo A, Widiyanti P, Prajogo B, Sciences N. 2018. Antiviral Activity of *Justicia gendarussa* Burm.f. Leaves Against HIV-Infected MT-4 Cells. *African Journal of Infectious Diseases*. **12**(1): 36–43.
- Wu, D, Wu T, Liu Q, Yang Z. 2020. The SARS-CoV-2 Outbreak: What We Know. *J International Journal of Infectious Diseases*. **94**(4): 1-10
- Yousefi B, Valizadeh S, Ghaffari H, Vahedi A, Karbalaei M & Eslami M. 2020. A global treatments for coronaviruses including COVID-19. *Journal Cellular Physiology*. **235**(12): 1–10.
- Yu J, Zhou Y, Tanaka I, Yao M. 2009. Roll: A new algorithm for the detection of protein pockets and cavities with a rolling probe sphere. *Structural bioinformatics*. **26**(1): 46–52.