



**PENAPISAN SENYAWA FITOTERAPEUTIK TERHADAP RESEPTOR  
ENDORIBONUCLEASE SEBAGAI ANTI COVID-19 DENGAN SIMULASI  
MOLECULAR DOCKING**

**Skripsi**

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi  
Pada Program Studi Farmasi**

**Oleh:**

**UTAMI FITRI HARDIYANTI**

**1704015055**



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

**Skripsi dengan Judul**  
**PENAPISAN SENYAWA FITOTERAPEUTIK TERHADAP RESEPTOR**  
**ENDORIBONUCLEASE SEBAGAI ANTI COVID-19 DENGAN SIMULASI**  
**MOLECULAR DOCKING**

Telah disusun dan dipertahankan dihadapan penguji oleh :  
Utami Fitri Hardiyanti, NIM 1704015055

	Tanda tangan	Tanggal
<b>Wakil Dekan I</b> <b>Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si</b>		<u>22/4/22</u>
<b>Penguji I</b> <b>Dr. apt. Supandi, M.Si</b>		<u>23 Februari 2022</u>
<b>Penguji II</b> <b>apt. Yeni, M.Si</b>		<u>20 Februari 2022</u>
<b>Pembimbing I</b> <b>Rizky Arcinthy Rachmania, M.Si</b>		<u>20-4-2022</u>
<b>Pembimbing II</b> <b>Dr. apt. Hariyanti, M.Si</b>		<u>04 Maret 2022</u>
<b>Mengetahui</b> <b>Ketua Program Studi</b> <b>Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si.</b>		<u>20/4/2022</u>

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

## ABSTRAK

### **PENAPISAN SENYAWA FITOTERAPEUTIK TERHADAP RESEPTOR ENDORIBONUCLEASE SEBAGAI ANTI COVID-19 DENGAN SIMULASI MOLECULAR DOCKING**

**Utami Fitri Hardiyanti  
1704015055**

Covid-19 disebabkan oleh virus SARS-Cov-2. Penyebaran Covid-19 terhitung cepat karena dapat tertular dari manusia ke manusia melalui percikan batuk/bersin (*droplet*). Diketahui *Endoribonuclease* (nsp15) diperlukan untuk replikasi virus dan kelangsungan hidupnya di sel inang. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi senyawa Fitoterapeutik yang berpotensi sebagai antivirus SARS-Cov-2 terbaik yang memiliki energi bebas Gibbs terendah dibanding ligan pembanding (*Aprepitant*, *Saquinavir*, dan *Valrubicin*) sehingga dapat dijadikan kandidat antivirus SARS-Cov-2. Dalam penelitian ini, pendekatan *in-silico* dalam pengembangan obat digunakan untuk mencari senyawa fitoterapeutik antivirus potensial sebagai inhibitor terhadap protein replikasi SARS-Cov-2 dengan menggunakan metode *Molecular Docking*. Aplikasi yang digunakan yaitu *Marvinsketch*, *Autodocktools*, *Discovery studio*, *Autodock 4.2*, dan *Pymol*. Hasil *molecular docking* menunjukkan *Pinusolidic acid* dan *3'-(3-methylbut-2-enyl)-3',4,7trihydroxyflavane* memiliki energi bebas ikatan yang lebih kecil, masing-masing yaitu -8,39 kcal/mol dan -8,14 kcal/mol dibandingkan *Aprepitant* -6,48 kcal/mol, *Saquinavir* -6.73 kcal/mol, dan *Valrubicin* -7,09 kkal/mol sebagai ligan pembanding. Maka dapat disimpulkan bahwa senyawa *Pinusolidic acid* dan *3'-(3-methylbut-2-enyl)-3',4,7trihydroxyflavane* sebagai senyawa fitoterapeutik yang berpotensi sebagai antivirus Covid-19 dapat berinteraksi dan memiliki afinitas pengikatan yang baik dengan reseptor *Endoribonuclease* (nsp15).

**Kata kunci :** anti Covid-19, *endoribonuclease*, fitoterapeutik, *molecular docking*.

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa karna telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul **“PENAPISAN SENYAWA FITOTERAPEUTIK TERHADAP RESEPTOR *ENDORIBONUCLEASE* SEBAGAI ANTI COVID-19 DENGAN SIMULASI *MOLECULAR DOCKING*”**.

Penulisan skripsi ini bertujuan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat mendapatkan gelar sarjana farmasi pada fakultas farmasi dan sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka. Skripsi ini dapat terwujud berkat bantuan dari berbagai pihak, baik secara langsung maupun tidak langsung. Oleh karna itu, pada kesempatan kali ini penulis ingin menyampaikan terimakasih kepada :

1. Bapak Dr. apt., Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan FFS UHAMKA
2. Bapak Drs. apt., Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I FFS UHAMKA
3. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku Wakil Dekan II FFS UHAMKA
4. Bapak apt. Kriana Effendi, M.Si., selaku Wakil Dekan III FFS UHAMKA
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV FFS UHAMKA
6. Ibu Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Si., selaku Ketua Program Studi FFS UHAMKA
7. Ibu Rizky Archintya Rachmania, M.Si selaku Pembimbing I yang telah banyak membantu, membimbing dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
8. Ibu Dr. apt. Hariyanti, M.Si., selaku Pembimbing II yang telah banyak membantu, membimbing dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
9. Ibu Rahmah Elfiyani, M.Si., selaku Pembimbing Akademik yang telah mengarahkan dan membimbing penulis selama menempuh pendidikan di FFS UHAMKA
10. Ayahanda Alm.Puji Raharjo dan Ibunda Sumarsinah, selaku orangtua tercinta yang telah banyak memberikan Do'a, semangat, dan dukungan baik moril maupun materil.
11. Hastani Ratsanjani S.Si yang telah memberikan dukungan dan masukan dalam penyelesaian skripsi ini.
12. Serta teman-teman di Program Farmasi di Universitas Muhammadiyah Prof.Dr.Hamka angkatan 2017 yang telah memberikan dorongan semangat selama penelitian hingga penulisan skripsi ini.

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan dapat memberikan kontribusi ilmu pengetahuan bagi semua pihak.

Jakarta, Januari 2022

Penulis



## DAFTAR ISI

	Hlm.
<b>HALAMAN JUDUL</b>	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>ABSTRAK</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	<b>ix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>4</b>
A. Teori	4
1. SARS-Cov-2	4
2. <i>Endoribonuclease</i>	4
3. Tanaman dan kandungan senyawa tanaman	5
4. Terapi Farmakologi	9
5. Proses Penemuan dan Pengembangan Obat	10
6. Interaksi Ikatan	11
7. <i>Druglikeness Properties (Lipinski's rule of Five)</i>	13
8. Kimia Komputasi	13
B. Kerangka Berpikir	14
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	<b>16</b>
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	16
1. Tempat Penelitian	16
2. Jadwal Penelitian	16
B. Alat dan Bahan Penelitian	16
1. Alat Penelitian	16
2. Bahan Penelitian	16
C. Pola Penelitian	17
D. Prosedur Penelitian	17
1. Persiapan Ligan	17
2. Persiapan Reseptor	18
3. Skrining <i>Lipinski's Rule of Five</i>	18
4. Validasi menggunakan metode <i>re-docking</i>	18
5. Simulasi <i>Molecular Docking</i>	19
6. Analisis dan Visualisasi hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i>	19
<b>BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	<b>20</b>
A. Persiapan Ligan	20
B. Persiapan Reseptor	20
C. Skrining <i>Lipinski's Rule of Five</i>	21
D. Validasi menggunakan metode <i>re-docking</i>	24
E. Simulasi <i>Molecular Docking</i>	25

F. Analisis dan Visualisasi hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i>	26
<b>BAB V. SIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>43</b>
A. Simpulan	43
B. Saran	43
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>44</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>49</b>



## DAFTAR TABEL

	Hlm.
Tabel 1. Tanaman berpotensi sebagai anti-coronaviral	6
Tabel 2. Skrinning <i>Lipinski's Rule of Five</i>	21
Tabel 3. Hasil analisis Simulasi <i>Molecular Docking</i> antara Ligan dengan Reseptor 6W01 Menggunakan <i>software</i> Autodock 4.2	26
Tabel 4. Hasil Visualisasi Simulasi <i>Molecular Docking</i> antara Ligan dengan Reseptor 6W01 Menggunakan <i>Software Discovery studio</i>	36
Tabel 5. Hasil Visualisasi Simulasi <i>Molecular Docking</i> antara Ligan Uji Dengan reseptor 6W01 Menggunakan <i>Software Discovery studio</i>	40



## DAFTAR GAMBAR

	Hlm.
Gambar 1. Mekanisme Kerja <i>Endoribonuclease</i>	5
Gambar 2. Struktur <i>Aprepitant</i> , <i>Saquinavir</i> , dan <i>Valrubicin</i>	10
Gambar 3. Tahapan penemuan dan Pengembangan Obat	11
Gambar 4. Visualisasi hasil Validasi Ligan <i>native</i> hasil <i>Co-Crystall</i> (Hijau) dengan Ligan <i>native</i> hasil <i>re-docking</i> (Biru)	25
Gambar 5. Visualisasi Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i> antara Ligan <i>Citric Acid</i> dengan Reseptor 6W01 menggunakan Software <i>Discovery Studio</i>	30
Gambar 6. Visualisasi Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i> antara Ligan <i>Aprepitant</i> dengan Reseptor 6W01 menggunakan Software <i>Discovery Studio</i>	31
Gambar 7. Visualisasi Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i> antara Ligan <i>Saquinavir</i> dengan Reseptor 6W01 menggunakan Software <i>Discovery Studio</i>	32
Gambar 8. Visualisasi Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i> antara Ligan <i>Valrubicin</i> dengan Reseptor 6W01 menggunakan Software <i>Discovery Studio</i>	33
Gambar 9. Visualisasi Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i> antara Ligan <i>3'-(3-methylbut-2-enyl)-3',4,7trihydroxyflavane</i> dengan Reseptor 6W01 menggunakan Software <i>Discovery Studio</i>	34
Gambar 10. Visualisasi Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i> antara Ligan <i>Pinusolidic Acid</i> dengan Reseptor 6W01 menggunakan Software <i>Discovery Studio</i>	35



## DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm.
Lampiran 1. Bagan Prosedur Kerja	49
Lampiran 2. Struktur 2D Kandungan senyawa tanaman	50
Lampiran 3. Persiapan Ligan	82
Lampiran 4. Persiapan Reseptor	83
Lampiran 5. <i>Skrinning Lipinski's Rule of Five</i>	84
Lampiran 6. Validasi Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i>	85
Lampiran 7. Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i>	86
Lampiran 8. Visualisasi Hasil Simulasi <i>Molecular Docking</i>	107



# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

SARS-Cov-2 atau *Severe Acute Respiratory Syndrome* merupakan Virus penyebab Covid-19 yang memiliki tanda dan gejala umum seperti gangguan pernapasan akut atau sesak nafas, demam, dan batuk. Penyebaran Covid-19 terhitung cepat karena dapat tertular dari manusia ke manusia melalui percikan batuk/bersin (*droplet*). Infeksi ini memiliki rata-rata masa inkubasi selama 5-14 hari (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Dalam pengembangan obat Covid-19, protein covid dapat dijadikan target yang baik dalam penelitian ini. Struktur protein SARS-Cov-2 dibagi menjadi dua bagian yaitu *open reading frames* (ORFs) yang mengkode protein aksesori dan struktural dan protein non-struktural (NSP). Protein struktural terdiri dari *glikoprotein spike* (S), *protein small envelope* (E), *protein matriks* (M), dan *protein nukleokapsid* (N) (Boopathi *et al.*, 2020).

Genom SARS-Cov-2 memiliki kesamaan dengan gen SARS-Cov sebesar 79% dan MERS sekitar 50% (Lu *et al.*, 2020). *Endoribonuclease* (Nsp15) merupakan salah satu protein non-struktural. Enzim ini memiliki fungsi biologis yang terkait dengan pemrosesan RNA. Aktivitas dari Nsp15 bertanggung jawab atas gangguan protein dengan respon imun bawaan (Savale *et al.*, 2021). *Aprepitant*, *Saquinavir*, dan *Valrubicin* merupakan obat berpotensi sebagai anti Covid-19 karena pada penelitian sebelumnya menunjukkan aktivitas pengikatan yang sangat baik terhadap SARS-Cov-2 *Endoribonuclease* (nsp15) (Mahmud *et al.*, 2021).

Masih terbatasnya pengobatan dengan indikasi Covid-19, mendorong dilakukan penemuan dan pengembangan obat baik obat sintesis maupun obat yang berasal dari tanaman. Obat yang berasal dari tanaman atau obat herbal memiliki keuntungan seperti relatif aman, sedikitnya efek samping yang muncul juga umumnya memiliki harga yang lebih murah di banding obat sintesis lainnya (Supriyatna *et al.*, 2014).

Senyawa fitoterapeutik merupakan sediaan herbal terdiri dari campuran kompleks dari satu atau lebih banyak tanaman yang digunakan di sebagian besar

negara untuk pengobatan berbagai penyakit (Calixto, 2000). Penggunaan bahan obat yang berasal dari tumbuhan baik bagian tumbuhan, ekstrak, atau isolat aktif tumbuhan dalam tujuan terapi disebut sebagai fitoterapi (Supriyatna *et al.*, 2014). Studi sebelumnya Jamiu *et al.*, (2020) merangkum beberapa penelitian yang telah dilakukan secara *in vitro* menyebutkan beberapa tanaman yang memiliki kandungan senyawa fitoterapeutik dan diketahui berpotensi sebagai anti-SARS dan anti-MERS. Adanya kemiripan gen SARS-Cov-2 dengan SARS dan MERS diharapkan anti-SARS dan anti-MERS dapat digunakan dalam penemuan dan pengembangan antivirus SARS-Cov-2 atau anti Covid-19. Berikut beberapa tanaman yang berpotensi sebagai anti Covid-19 diantaranya yaitu *Aesculus hippocastanum*, *Aglaia perviridis*, *Aglaia spp.*, *Alnus japonica*, *Berberis spp.*, *Betula pubescens*, *Broussonetia papyrifera*, *Bupleurum spp*, *Camelia sinensis*, *Cephaelis ipecacuanha*, *Chamaecyparis obtusa var. Formosana*, *Cinnamomi Cortex*, *Cinnamomum verum*, *Coleus forskohlii*, *Cryptomeria japonica*, *Curcuma longa*, *Galla chinensis*, *Glycyrrhiza glabra*, *Holarrhena floribunda*, *Isatis indigotica*, *Juniperus formosana*, *Lycoris radiata*, *Magnolia spp.*, *Peganum harmala*, *Phseudolysimachionlongifoium*, *Polygonum aviculare*, *Psoralea corylifolia*, *Rauwolfia species*, *Rheum and polygonum genus*, *Rhodiola kirilowii*, *Scutellaria baicalensis*, *Stephania tetrandra*, *Strobilanthes cusia*, *Synthetic liganoi*, *Toreyya nucifera*, *Tripterygium regelii*. Kemudian memilah senyawa Fitoterapeutik yang terkandung dalam tanaman tersebut yang menjanjikan untuk penelitian mendalam yang menargetkan protein utama dari virus SARS-Cov-2.

Namun, banyaknya kendala dan membutuhkan investasi yang besar dalam setiap proses penemuan dan pengembangan obat maka di lakukan pendekatan *Computer Aided Drug Desaign (CADD)* atau *Design* obat dengan bantuan komputer untuk memprediksi aktifitas dan sifat-sifat molekul sebelum kandidat obat dapat di uji ke tahap laboratorium (Arba, 2019).

Maka dari itu penelitian ini bertujuan untuk memprediksi senyawa Fitoterapeutik yang berasal dari tumbuhan yang potensial dan berpotensi yang dapat dikembangkan sebagai antivirus Covid-19 terhadap reseptor *Endoribonuclease* dengan menggunakan *Aprepitant*, *Saquinavir* dan *Valrubicin*

sebagai ligan pembanding melalui metode *Molecular Docking* menggunakan *software* Autodock (<http://autodock.scripps.edu>).

#### **B. Permasalahan Penelitian**

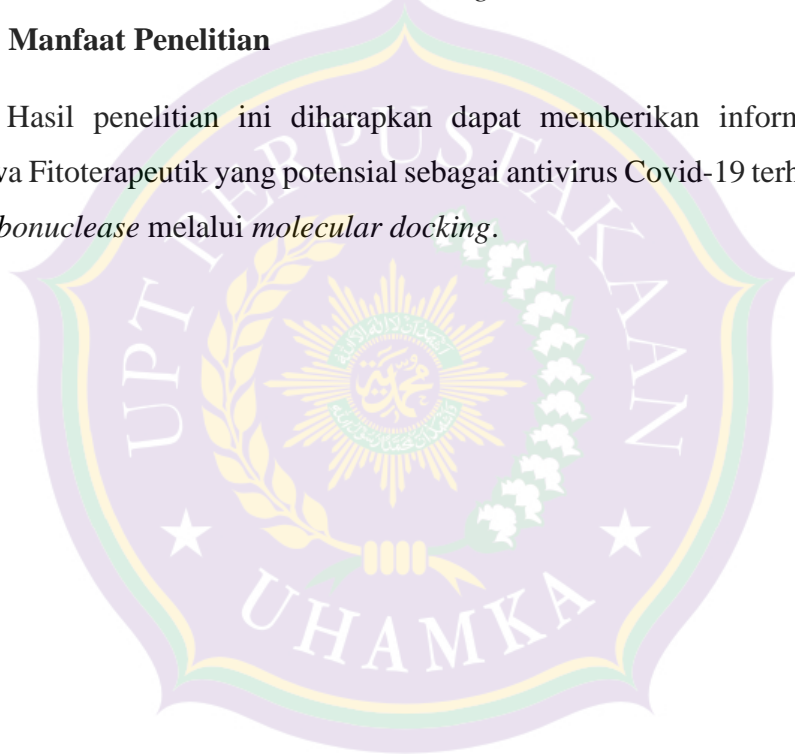
Apakah senyawa Fitoterapeutik yang berpotensi sebagai antivirus Covid-19 mampu berikatan dengan reseptor *Endoribonuclease* dan memiliki aktivitas lebih baik dibanding *Aprepitant*, *Saquinavir*, dan *Valrubicin*.

#### **C. Tujuan Penelitian**

Penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah senyawa Fitoterapeutik yang berpotensi sebagai antivirus Covid-19 dapat berikatan terhadap reseptor *endoribonuclease* melalui *molecular docking*.

#### **D. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi interaksi senyawa Fitoterapeutik yang potensial sebagai antivirus Covid-19 terhadap reseptor *endoribonuclease* melalui *molecular docking*.



## DAFTAR PUSTAKA

- Arba, M. (2019). Buku Ajar Farmasi Komputasi. Deepublish. Yogyakarta
- Becker, D. E. (2010). Nausea, vomiting, and hiccups: a review of mechanisms and treatment. *Anesthesia Progress*, 57(4), 150–157.
- Bhattacharya, B., & Mukherjee, S. (2015). Cancer Therapy Using Antibiotics. *Journal of Cancer Therapy*, 06(10), 849–858.
- Boopathi, S., Poma, A. B., & 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*, 39(9), 1–10.
- Calixto, J.B. (2000). Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 33(2), 179–189.
- Chandra, A., Gurjar, V., Qamar, I., & Singh, N. (2021). Identification of potential inhibitors of SARS-COV-2 endoribonuclease (EndoU) from FDA approved drugs: a drug repurposing approach to find therapeutics for COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(12), 4201–4211.
- Chen, L., Li, J., Luo, C., Liu, H., Xu, W., Chen, G., Liew, O. W., Zhu, W., Puah, C. M., Shen, X., & Jiang, H. (2006). Binding interaction of quercetin-3- $\beta$ -galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CLpro: Structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14(24), 8295–8306.
- Cheng, P. W., Ng, L. T., Chiang, L. C., & Lin, C. C. (2006). Antiviral effects of saikosaponins on human coronavirus 229E in vitro. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33(7), 612–616.
- Cinatl, J., Morgenstern, B., Bauer, G., Chandra, P., Rabenau, H., & Doerr, H. W. (2003). Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. *Lancet*, 361(9374), 2045–2046.
- De Clercq, E. (2009). The history of antiretrovirals: Key discoveries over the past 25 years. *Reviews in Medical Virology*, 19(5), 287–299.
- Evans, C. (1937). Martindale. *Notes and Queries*, 172(19), 333.
- Fadhilah, Q., & Tjahjono, D. H. (2012). Hubungan Kuantitatif Struktur dan Aktivitas Senyawa Turunan 3-Haloasilaminobenzoilurea sebagai inhibitor pembentukan mikrotubulus. *Acta Pharmaceutica Indonesia*, 37(3), 76–82.
- Ho, T. Y., Wu, S. L., Chen, J. C., Li, C. C., & Hsiang, C. Y. (2007). Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Research*, 74(2), 92–101.
- Jamiu, A. T., Aruwa, C. E., Abdulakeem, I. A., Ajao, A. A., & Sabiu, S. (2020).



- Phytotherapeutic evidence against coronaviruses and prospects for COVID-19. *Pharmacognosy Journal*, 12(6), 1252–1267.
- Kementrian Kesehatan RI. (2020). Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19).
- Khaerunisa, S., Suhartati, & Awaludin, R. (2020). Penelitian In Silico Untuk Pemula. Airlangga University Press. Surabaya.
- Kim, D. E., Min, J. S., Jang, M. S., Lee, J. Y., Shin, Y. S., Park, C. M., Song, J. H., Kim, H. R., Kim, S., Jin, Y. H., & Kwon, S. (2019). Natural bis-benzylisoquinoline alkaloids-tetrandrine, fangchinoline, and cepharanthine, inhibit human coronavirus oc43 infection of mrc-5 human lung cells. *Biomolecules*, 9(11), 1–16.
- Kim, D. W., Seo, K. H., Curtis-Long, M. J., Oh, K. Y., Oh, J. W., Cho, J. K., Lee, K. H., & Park, K. H. (2014). Phenolic phytochemical displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the seeds of *Psoralea corylifolia*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 29(1), 59–63.
- Kim, Y., Jedrzejczak, R., Maltseva, N. I., Wilamowski, M., Endres, M., Godzik, A., Michalska, K., & Joachimiak, A. (2020). Crystal structure of Nsp15 endoribonuclease NendoU from SARS-CoV-2. *Protein Science*, 29(7), 1596–1605.
- Kolina, J., Sumiwi, S. A., & Levita, J. (2019). Mode ikatan metabolit sekunder di tanaman akar kuning (*Arcangelisia flava* l.) dengan nitrat oksida sintase. *Fitofarmaka Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(1), 50–58.
- Leeson, P. D. (2016). Molecular inflation, attrition and the rule of five. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101, 22–33.
- Lin, C. W., Tsai, F. J., Tsai, C. H., Lai, C. C., Wan, L., Ho, T. Y., Hsieh, C. C., & Chao, P. D. L. (2005). Anti-SARS coronavirus 3C-like protease effects of *Isatis indigotica* root and plant-derived phenolic compounds. *Antiviral Research*, 68(1), 36–42.
- Lipinski, C. A. (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, 34–41.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 12(1-3), 3-25.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., Meng, Y., Wang, j., Lin, Y., Yuan, J., Xie, Z., Ma, J., Liu, WJ., Wang, D., Xu, W., Holmes, EC., Gao, GF., Wu, G., Chen, W., Shi, W., Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019



- novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565–574.
- Mahmud, S., Elfiky, A. A., Amin, A., & Mohanto, S. C. (2021). Targeting SARS-CoV-2 nonstructural protein 15 endoribonuclease : an in silico perspective. *Future Virology*, 16(7), 467-474.
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. (2012). AutoDock Version 4.2. *Citeseer*, 1–66.
- Müller, C., Schulte, F. W., Lange-Grünweller, K., Obermann, W., Madhugiri, R., Pleschka, S., Ziebuhr, J., Hartmann, R. K., & Grünweller, A. (2018). Broad-spectrum antiviral activity of the eIF4A inhibitor silvestrol against corona- and picornaviruses. *Antiviral Research*, 150(2018), 123–129.
- Muttaqin, F. Z. (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.
- Park, J. Y., Jeong, H. J., Kim, J. H., Kim, Y. M., Park, S. J., Kim, D., Park, K. H., Lee, W. S., & Ryu, Y. B. (2012). Diarylheptanoids from *Alnus japonica* inhibit papain-like protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 35(11), 2036–2042.
- Park, J. Y., Yuk, H. J., Ryu, H. W., Lim, S. H., Kim, K. S., Park, K. H., Ryu, Y. B., & Lee, W. S. (2017). Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), 504–512.
- Pillon, M. C., Fraizer, M. N., Dillard, L. B., Williams, J. G., Kocaman, S., Krahn, J. M., Perera, L., Hayne, C. K., Gordon, J., Borgnia, M. J., & Stanley, R. E. (2021). Cryo-EM Structures of the SARS-CoV-2 Endoribonuclease Nsp15 reveal insight into nuclease specificity and dynamics. *Nature Communication*, 12(1), 1-12.
- Purnomo, H. (2013). *Kimia Komputasi untuk Farmasi dan Ilmu Terkait*. Pustaka Belajar. Yogyakarta.
- Purwanto, & Susilowati, R. (2008). *Kimia Medisinal (Siswandono & B. Soekardjo (eds.); II)*. Airlangga University Press. Surabaya.
- Rena, S. R., Nurhidayah, & Rustan, U. (2022). Analisis Molecular Docking Senyawa *Garcinia mangostana* L Sebagai Kandidat Anti SARS-CoV-2. *Jurnal Fisika Unand*, 11(1), 82–88.
- Ruth, H., Kwon, J., Kim, M., Do, J., Lee, D., & Han, H. (2016). Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Polymer Journal*, 48(7), 829–834.
- Ryu, Y. B., Jeong, H. J., Kim, J. H., Kim, Y. M., Park, J. Y., Kim, D., Naguyen, T.

- T. H., Park, S. J., Chang, J. S., Park, K. H., Rho, M. C., & Lee, W. S. (2010). Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CLpro inhibition. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(22), 7940–7947.
- Ryu, Y. B., Park, S. J., Kim, Y. M., Lee, J. Y., Seo, W. D., Chang, J. S., Park, K. H., Rho, M. C., & Lee, W. S. (2010). SARS-CoV 3CLpro inhibitory effects of quinone-methide triterpenes from *Tripterygium regelii*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(6), 1873–1876.
- Savale, R. U., Bhowmick, S., Osman, S. M., Alasmay, F. A., Almutairi, T. M., Abdullah, D. S., Patil, P. C., & Islam, M. A. (2021). Pharmacoinformatics approach based identification of potential Nsp15 endoribonuclease modulators for SARS-CoV-2 inhibition. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 700, 108771.
- Schwarz, S., Sauter, D., Wang, K., Zhang, R., Sun, B., Karioti, A., Bilia, A. R., Efferth, T., & Schwarz, W. (2014). Kaempferol derivatives as antiviral drugs against the 3a channel protein of coronavirus. *Planta Medica*, 80(2–3), 177–182.
- Shen, L., Niu, J., Wang, C., Huang, B., Wang, W., Zhu, N., Deng, Y., Wang, H., Ye, F., Cen, S., & Tan, W. (2019). High-Throughput Screening and Identification of Potent Broad-Spectrum Inhibitors of Coronaviruse. *Journal of Virology*, 93(12), 1-15.
- Suherman, M., Prasetyawati, R., Ramdani, D., Farmasi, P. S., Mipa, F., Garut, U., Jati, J., & Kaler, T. (2020). Virtual Screening of Tamarind Active Compounds (*Tamarindus indica l.*) On Selective Inhibitor Siklooksigenase-2. *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. 11(2), 125–136.
- Supriyatna, Febriyanti, R. M., Dewanto, Wijaya, I., & Ferdiansyah, F. (2014). *Fitoterapi sistem organ pandangan dunia barat terhadap obat herbal global (1st ed.)*. Deepublish. Yogyakarta.
- Supriyatna, MW, M., Iskandar, Y., & Febriyanti, R. M. (2014). *Prinsip Obat Herbal Sebuah Pengantar untuk Fitoterapi (I)*. Deepublish. Yogyakarta.
- Suryani, Y., Taupiqurrohman, O., Rikani, A., & Paujiah, E. (2018). Insilico docking studies of daidzeion compounds as selective estrogen receptor modulator (SERMS) breast cancer. *MATEC Web of Conferences*, 197, 1–5.
- Tsai, Y. C., Lee, C. L., Yen, H. R., Chang, Y. S., Lin, Y. P., Huang, S. H., & Lin, C. W. (2020). Antiviral action of tryptanthrin isolated from *Strobilanthes cusia* leaf against human coronavirus nl63. *Biomolecules*, 10(3), 366, 1-18.
- Wen, C. C., Kuo, Y. H., Jan, J. T., Liang, P. H., Wang, S. Y., Liu, H. G., Lee, C. K., Chang, S. T., Kuo, C. J., Lee, S. S., Hou, C. C., Hsiao, P. W., Chien, S. C., Shyur, L. F., & Yang, N. S. (2007). Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(17), 4087–4095.

- Wu, C. Y., Jan, J. T., Ma, S. H., Kuo, C. J., Juan, H. F., Cheng, Y. S. E., Hsu, H. H., Huang, H. C., Wu, D., Brik, A., Liang, F. Sen, Liu, R. S., Fang, J. M., Chen, S. T., Liang, P. H., & Wong, C. H. (2004). Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(27), 10012–10017.
- Yi, L., Li, Z., Yuan, K., Qu, X., Chen, J., Wang, G., Zhang, H., Luo, H., Zhu, L., Jiang, P., Chen, L., Shen, Y., Luo, M., Zuo, G., Hu, J., Duan, D., Nie, Y., Shi, X., Wang, W., Han, Y., Li, T., Liu, Y., Ding, M., Deng, H., Xu, X. (2004). Small Molecules Blocking the Entry of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus into Host Cells. *Journal of Virology*, 78(20), 11334–11339.
- Yu, M. S., Lee, J., Lee, J. M., Kim, Y., Chin, Y. W., Jee, J. G., Keum, Y. S., & Jeong, Y. J. (2012). Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 22(12), 4049–4054.
- Zhuang, M., Jiang, H., Suzuki, Y., Li, X., Xiao, P., Tanaka, T., Ling, H., Yang, B., Saitoh, H., Zhang, L., Qin, C., Sugamura, K., & Hattori, T. (2009). Procyanidins and butanol extract of *Cinnamomi cortex* inhibit SARS-CoV infection. *Antiviral Research*, 82(1), 73–81.

