



***MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF *Justicia gendarussa*
TERHADAP ENDORIBONUCLEASE (Nsp15) SARS COV-2***

Skripsi

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

Oleh:

ADE AULIA FADILLAH

1704015125



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

Skripsi dengan Judul

**MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF *Justicia gendarussa*
TERHADAP ENDORIBONUCLEASE (Nsp15) SARS COV-2**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
ADE AULIA FADILLAH, NIM 1704015125

	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si.		<u>20/5/22</u>
<u>Penguji I</u> Dr. apt. Supandi, M.Si.		<u>23 Februari 2022</u>
<u>Penguji II</u> apt. Yeni, M.Si.		<u>20 Februari 2022</u>
<u>Pembimbing I</u> Dr. apt. Hariyanti, M.Si.		<u>04 Maret 2022</u>
<u>Pembimbing II</u> Rizky Arcintha Rachmania, M.Si.		<u>20-4-2022</u>
Mengetahui:		
Ketua Program Studi Dr. apt. Rini Prastiwi, M.Farm.		<u>13-5-2022</u>

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

ABSTRAK

MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF *Justicia gendarussa* TERHADAP ENDORIBONUCLEASE (Nsp15) SARS COV-2

**Ade Aulia Fadillah
1704015125**

Covid-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh SARS Cov-2, virus ini rentan terhadap pH basa, asam kuat, dan stabil pada suhu 4 °C. Penggunaan tanaman herbal menjadi alternatif untuk pengobatan antivirus. *Justicia gendarussa* secara in vitro memiliki kandungan senyawa yang dapat menurunkan sejumlah virus. Penelitian bertujuan untuk memprediksi apakah senyawa *Justicia gendarussa* dapat dijadikan sebagai anti SARS CoV-2 terhadap reseptor *Endoribonuclease* (Nsp15). Mekanisme interaksi molekul antara ligan-reseptor dapat dilakukan dengan metode *molecular docking*. Pada obat pembanding Aprepitant nilai yang diperoleh sebesar -6,07 kcal/mol, Saquinavir -7,57 kcal/mol, dan Valrubicin sebesar -7,53 kcal/mol. Untuk nilai energi bebas dari ligan asli (CIT) yaitu sebesar -5,27 kcal/mol dan untuk ligan-ligan dari *Justicia gendarussa* diambil 2 nilai senyawa uji terbaik yaitu *(1R)-1,5-Anhydro-1-{3-[(4-carboxybenzoyl)(hydroxy)amino] propyl}-D-mannitol* sebesar -7,60 kcal/mol dan *Justidrusamide CD* sebesar -7,46 kcal/mol. Maka dapat disimpulkan bahwa golongan flavonoid dan alkaloid dapat berinteraksi dan memiliki afinitas yang baik dengan reseptor *Endoribonuclease*.

Kata kunci: *Justicia gendarussa*, *Endoribonuclease* (Nsp15), *Sars cov 2*.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat, berkat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul “**MOLECULAR DOCKING SENYAWA BIOAKTIF *Justicia gendarussa* TERHADAP ENDORIBONUCLEASE (Nsp15) SARS COV-2**”.

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.

Dalam penyusunan skripsi ini penulis banyak mendapat bimbingan, dukungan, dan bantuan dari berbagai pihak, baik moril maupun materil sehingga skripsi ini akhirnya dapat diselesaikan. Pada kesempatan yang baik ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya 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 Farmasi FFS UHAMKA.
7. Ibu Dr. Apt., Hariyanti, M.Si, selaku pembimbing I dan Ibu Rizky Arcinthy Rachmania, M.Si selaku pembimbing II yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
8. Ibu Rahma, M.Si selaku pembimbing akademik yang telah mengarahkan dan memberi masukan kepada penulis selama menempuh pendidikan di FFS UHAMKA.
9. Ayahanda Farid dan Ibunda Ubayanah, selaku orang tua yang memberikan cinta dan kasih sayang, perhatian, motivasi, dukungan semangatnya kepada penulis, baik moril maupun materi, serta do'a yang tulus sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
10. Kepada Adik saya tercinta Muhammad Wildan Fariddudin yang telah memberikan semangat dan dukungan.
11. Kepada Tonni Imam Wahyudi, S.T. Terima kasih atas semangat dan dukungan kepada penulis, serta membantu dan menemani selama proses skripsi ini berlangsung.
12. Kepada sahabat saya Febiana Festy, S.Farm dan Alfiyani, S.E. Terima kasih telah memberikan dorongan, perhatian, dan semangat kepada penulis,
13. Teman seperjuangan selama penelitian Utami Fitri Hardiyanti, yang memberikan bantuan baik tenaga maupun pemikiran selama penulisan proposal skripsi sampai saat ini.
14. Sahabat-sahabat saya Satu Tujuan yang terus memberikan dorongan dan perhatian sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
15. Teman-teman Program Studi Farmasi Angkatan 2017 dan Seluruh Civitas Akademik.

Penulis menyadari dalam penulisan ini masih banyak kekurangan karena keterbatasan ilmu dan juga kemampuan. Untuk itu saran dan kritik dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Januari 2022

Penulis



DAFTAR ISI

	Hlm.
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Teori	4
1. SARS COV-2	4
2. Reseptor Endoribonuclease (Nsp15)	4
3. Terapi Farmakologi	5
4. Justicia Gendarussa	7
5. Interaksi Ikatan	11
6. Proses Drug Discovery and development	12
7. Kimia Komputasi	13
B. Kerangka Berfikir	14
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	15
A. Tempat dan Jadwal Penelitian	15
1. Tempat Penelitian	15
2. Jadwal Penelitian	15
B. Alat dan Bahan Penelitian	15
1. Alat Penelitian	15
2. Bahan Penelitian	15
C. Pola Penelitian	16
D. Prosedur Penelitian	16
1. Preparasi Reseptor	16
2. Skrining <i>Lipinski's Rule of Five</i>	16
3. Persiapan Struktur Ligan	17
4. Validasi dengan Metode <i>Re-docking</i>	17
5. Simulasi Molekular Docking	17
6. Analisis dan Visualisasi Hasil Molekular Docking	17
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	18
A. Persiapan Struktur Reseptor	18
B. Skrining <i>Lipinski Rule of Five</i>	19
C. Persiapan Struktur Ligan	21
D. Validasi dengan Metode <i>Re-docking</i>	22
E. Simulasi Molekular Docking	22
F. Analisis dan Visualisasi Hasil Molecular Docking	23

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN	38
A. Simpulan	38
B. Saran	38
DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	41



DAFTAR TABEL

		Hlm
Tabel 1.	Skринing <i>Lipinski's Rule of Five</i>	19
Tabel 2.	Hasil Docking antara Ligan Asli, Ligan Uji dan Ligan Pemanding	24
Tabel 3.	Hasil Visualisasi menggunakan <i>Discovery Studio Visualizer</i> yang terjadi antara Ligan dengan Reseptor 6W01.	25
Tabel 4	Hasil Visualisasi dengan <i>Discovery Studio Visualizer</i> .	34



DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Mekanisme <i>Endoribonuclease</i>	5
Gambar 2. Struktur <i>Valrubicin, Saquinavir, dan Aprepitant</i>	6
Gambar 3. Tanaman <i>Justicia gendarussa</i>	7
Gambar 4. Struktur Senyawa <i>Justicia gendarussa</i>	8
Gambar 5. Tahap-Tahap Penemuan Dan Pengembangan Obat	12
Gambar 6. Persiapan Reseptor	18
Gambar 7. Persiapan Ligan	21
Gambar 8. Ligan asli dengan konformasi ligan terbaik.	22
Gambar 9. Visualisasi Ikatan Kompleks Reseptor dengan <i>Citrat Acid</i> menggunakan <i>Discovery Studio Visualizer</i>	28
Gambar 10. Visualisasi ikatan kompleks reseptor dengan <i>(1R)-1,5-Anhydro-1-{3-[4-carboxybenzoyl](hydroxy)amino]propyl}-D-mannitol</i> menggunakan <i>Discovery Studio Visualizer</i>	29
Gambar 11. Visualisasi ikatan kompleks reseptor dengan <i>Justidrusamide CD</i> menggunakan <i>Discovery Studio</i>	30
Gambar 12. Hasil Visualisasi ikatan kompleks reseptor dengan <i>Saquinavir</i> menggunakan <i>Discovery Studio Visualizer</i>	31
Gambar 13. Hasil Visualisasi ikatan kompleks reseptor dengan <i>Valrubicin</i> menggunakan <i>Discovery Studio Visualizer</i>	32
Gambar 14. Hasil Visualisasi ikatan kompleks reseptor dengan <i>Aprepitant</i> menggunakan <i>Discovery Studio Visualizer</i>	33

DAFTAR LAMPIRAN

		Hlm
Lampiran 1.	Bagan Cara Kerja <i>Molecular Docking</i>	41
Lampiran 2.	Dokumentasi Penelitian	42
Lampiran 3.	<i>Protein Data Bank</i> 6W01	44
Lampiran 4.	Skrinning <i>Lipinski Rule of Five</i>	45
Lampiran 5.	Hasil Validasi Simulasi <i>Molecular Docking</i>	46
Lampiran 6.	Hasil Visualisasi dengan <i>Discovery Studio Visualizer</i>	47



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pada Desember 2019, SARS CoV-2 terjadi di Wuhan Cina, Coronavirus disease 19 (Covid-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Severa acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS Cov-2). Gejala yang dirasakan penyakit ini antara lain; demam, batuk, kelelahan, sesak nafas, kehilangan rasa, otot dan perut terasa nyeri. Sekitar 142 juta yang terinfeksi dan lebih dari 3 juta kematian dilaporkan. Paparan waktu munculnya gejala umumnya 5 hari tetapi dasar berkisar 2 sampai 14 hari (Mahmud *et all.*, 2021). Penyakit ini dapat ditularkan pada saat batuk, bersin, dan melalui percikan tetesan dengan orang yang terinfeksi. Virus Sars CoV-2 rentan terhadap pH basa, asam kuat, dan stabil pada suhu 4 °C (Li *et all.*, 2022). Coronavirus memiliki kapsul, partikel berbentuk bulat atau elips. Struktur coronavirus membentuk struktur kubus dengan protein S berlokasi dipermukaan virus. Protein S berperan dalam penempelan dan masuknya virus kedalam sel host (Burhan *et all.*, 2020).

Terapi farmakologi sangat dibutuhkan untuk menghambat SARS CoV-2 yaitu: Saquinavir, Aprepitant, dan Valrubicin. Karena pada penelitian sebelumnya menunjukkan aktivitas pengikatan yang baik terhadap SARS CoV-2 *Endoribonuclease* (Nsp15) (Setiadi *et all.*, 2020).

Tanaman obat memiliki banyak kegunaan dimana *Justicia gendarussa* golongan flavonoid dan alkaloid yang mengandung senyawa aktif sebagai antivirus, diantaranya yaitu *Glukosa, Justidrusamide AB, Justidrusamide CD, Justidrusamide E, Myristic acid, Chrysoeriol, Dihydromonacolin L acid, Ricinoleic Acid, (1R)-1,5-Anhydro-1-{3-[(4 carboxybenzoyl) (hydroxy) amino] propyl}-D-mannitol, 12-oxo-phytodienoic acid, Pentadecanoid acid, 2-O-(2-{[4-(Carboxymethyl) benzyl] amino}-2-oxoethyl)- α -D-glucopyranose, Repapone, 2-amino-benzyl alcohol, 6-(2-Ethyl-5-hydroxy-hexoxy)-6-oxo-hexanoic acid, 11-(2-oxocyclopentyl) undecanoid acid, (10E, 12Z)-9-oxooctadeca-10,12-dienoic acid, bendiocarb, (9Z,11E)-(13S)-13-Hydroxyoctadeca-9,11-dienoic acid, 2-(2'-amino-benzyl)-o-metil-benzyl alkohol, 2-amino-o-metil benzyl alkohol, 2-(2'-amino-benzyl amino) benzyl alkohol, 16-hydroxydecanoid acid.* Pada ekstrak etanol 70%

Justicia gendarussa, secara *In vitro* penggunaan ekstraksi dilakukan dengan maserasi etanol 70% dan memiliki aktivitas dalam menghambat enzim reverse transcriptase HIV pada uji *in vitro* (Prajogo et al., 2016).

Menurut US Food and Drug Administration (FDA) lebih dari 90% senyawa kimia baru gagal pada uji klinik karena masalah efikasi dan keamanannya. *Computer-Aided Drug Design (CADD)* menggunakan teknologi komputer untuk mengetahui pendekatan desain kandidat obat. Pendekatan CADD terbagi menjadi dua yaitu *Structure-based drug design (SBDD)* dan *Ligan-based drug design (LBDD)* (Arba, 2019).

Endoribonuclease (Nsp15) spesifik uridin yang ditemukan disemua virus corona, proses RNA virus untuk menghindari deteksi oleh sistem pertahanan inang yang diaktifkan RNA. Urutan asam amino atau konformasi Nsp15 dari Sars CoV-2 residu utama yang membentuk situs katalitik yaitu His235, His250, Lys290, Thr341, Tyr343, dan Ser294 (Savale et al., 2021).

Berdasarkan data diatas, penelitian ini dilakukan pengujian *In silico* untuk mempelajari interaksi antara senyawa dalam *Justicia gendarussa* sebagai anti Sars Cov-2 terhadap reseptor *Endoribonuclease (Nsp15)*. Proses untuk mengetahui interaksi dilakukan dengan *molecular docking* menggunakan *software Autodock*. Molekular docking merupakan simulasi untuk memprediksi cara interaksi dua molekul antara protein-protein, protein-DNA, atau protein-molekul kecil berdasarkan struktur kimianya (Arba, 2019).

B. Permasalahan Penelitian

Apakah senyawa dari *Justicia gendarussa* golongan flavonoid dan alkaloid sebagai ligan mampu berikatan dengan reseptor *Endoribonuclease (Nsp15)* dan mempunyai aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan Valrubicin, Saquinavir, dan Aprepitant.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa dari *Justicia gendarussa* golongan flavonoid dan alkaloid sebagai anti SARS CoV-2 terhadap reseptor *Endoribonuclease (Nsp15)* melalui *molecular docking*.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian diharapkan memperoleh informasi terkait senyawa *Justicia gendarussa* sebagai anti SARS CoV-2 terhadap reseptor *Endoribonuclease* (Nsp15) yang bisa dikembangkan sebagai obat anti SARS CoV-2 pada penyakit Covid-19.



DAFTAR PUSTAKA

- Arba, M. (2019). *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Deepublish. Yogyakarta
- Asmara, A. P. (2015). Penentuan Metode Komputasi Untuk Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Dan Aktivitas Senyawa Turunan Triazolopiperazin Amida. *Journal of Islamic Science and Technology*, 1(1), 19–30.
- Becker, D. E. (2010). Nausea, Vomiting, and Hiccups: a review of mechanisms and treatment. *Anesthesia Progress*, 57(4), 150–157.
- Burhan, E., Isbaniah, F., Susanto, A.D., Aditama, Soedarsono, Sartono, T.R., Sugiri, R., & Tantular, Sinaga, B., Handayani, H. A. (2020). *Covid-19 Diagnosis & Penatalaksanaan di Indonesia*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Jakarta.
- 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.
- De Clereq, E. (2009). The History of Antiretrovirals: Key Discoveries Over the past 25 years. *Review in Medical Virology*, 19(5), 287-299
- K. Kavitha, K.S. Sridevi sangeetha, K. Sujatha, S. U. (2014). Phytochemical and Pharmacological Profile of *Justicia gendarussa* Burm f. - review. *Journal of Pharmacy Research*, 8(7), 990–997.
- Khurshid Ahmad, M. H. (2014). Drug Discovery and In Silico Techniques: A Mini-Review. *Enzyme Engineering*, 4(1), 1–3.
- Li, C.-X., Noreen, S., Zhang, L.-X., Saeed, M., Wu, P.-F., Ijaz, M., Dai, D.-F., Maqbool, I., Madni, A., Akram, F., Naveed, M., & Li, J.-H. (2022). A Critical Analysis of SARS-CoV-2 (COVID-19) Complexities, Emerging Variants, and Therapeutic Interventions and Vaccination Strategies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 146(2), 1-17.
- 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(6), 34–41.
- Mahmud, S., Elfiky, A. A., Amin, A., Mohanto, S. C., Rahman, E., Acharjee, U. K., & Saleh, A. (2021). Targeting SARS-CoV-2 Nonstructural Protein 15 *Endoribonuclease*: An in Silico Perspective. *Future Virology*, 16(7), 467–474.
- Pariang, N. F. ., Wijaya, E., Sarnianto, P., Ikawati, Z., Andrajati, R., Puspitasari, I., & Noviani, L. (2020). *Panduan Praktis Untuk Apoteker Menghadapi Pandemi Covid-19*. PT. ISFI Penerbitan. Purwakarta.
- Pillon, M.C., Frazier, 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 Communications*, 12(1), 1-12.
- Prajogo, B., Widiyanti, P., & Riza, H. (2016). Effect of Free Alkaloid and Non-Free Alkaloid Ethanol 70% Extract of *Justicia gendarussa* Burm F. Leaves Against Reverse Transcriptase Hiv Enzyme in Vitro and Chemical Compound Analysis. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, 6(1), 1-4
- Prayogo, B., & Riza, H. (2013). Pengaruh Ekstrak Etanol 70% Daun *Justicia gendarussa* Burm.F Terhadap Aktivitas Enzim Reverse Transcriptase HIV In Vitro. *The Indonesia Journal of Nature Products*, 8(6), 1-9
- Respati, T, dan Rathomi, H. S. (2020). *Bunga Rampai Artikel Penyakit Virus Korona (COVID-19)*. P2U Unisba. Bandung
- Ruswanto, Ratnasari, A., Tuslinah L. (2015). Sintesis Senyawa N'-(3,5)-Dinitrobenzoyl)-Isonicotinohydrazide dan Studi Interaksinya Pada *Mycobacterium tuberculosis* Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. 14(1), 63-73.
- 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(1), 1-13.
- Setiadi, A. P., Wibowo, Y. I., Halim, S. V., Brata, C., Presley, B., & Setiawan, E. (2020). Tata Laksana Terapi Pasien dengan COVID-19: Sebuah Kajian Naratif. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy*, 9(1), 70-94.
- Suryani, Y., Taupiqurrohman, O., Rikani, A., & Paujiah, E. (2018). In Silico Docking Studies of Daidzeion Compounds as Selective Estrogen Receptor Modulator (SERMS) Breast Cancer. *MATED Web of Conference*, 197(3), 1-5
- Yousefi, H., Mashouri, L., Okpechi, S. C., Alahari, N., & Alahari, S. K. (2021). Repurposing Existing Drugs for the Treatment of COVID-19/SARS-CoV-2 Infection: A review Describing drug Mechanisms of Action. *Biochemical Pharmacology*, 183(1), 1-14.