

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *PHYLLANTHIN*,
HYPOPHYLLANTHIN, *NIRTETRALIN* DAN *NIRANTHIN* DARI
TANAMAN MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) TERHADAP
RESEPTOR RDRP (7BV2) YANG BERPOTENSI SEBAGAI
ANTIVIRUS SARS-COV-2**

SKRIPSI

Oleh:

**ROSALINA YUNINDRA ANGGRAENI
17930047**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK
IBRAHIM
MALANG
2021**

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *PHYLLANTHIN*,
HYPOPHYLLANTHIN, *NIRTETRALIN* DAN *NIRANTHIN* DARI
TANAMAN MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) TERHADAP
RESEPTOR RDRP (7BV2) YANG BERPOTENSI SEBAGAI
ANTIVIRUS SARS-COV-2**

SKRIPSI

Diajukan kepada:

**Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Farmasi (S. Farm)**

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK
IBRAHIM
MALANG
2021**

**STUDI IN SILICO SENYAWA PHYLLANTHIN, HYPOPHYLLANTHIN,
NIRTETRALIN DAN NIRANTHIN DARI TANAMAN MENIRAN
(*Phyllanthus niruri* L.) TERHADAP RESEPTOR RDRP (7BV2) YANG
BERPOTENSI SEBAGAI ANTIVIRUS SARS-COV-2**

SKRIPSI

Oleh:

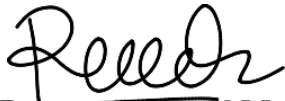
ROSALINA YUNINDRA ANGGRAENI

17930047

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Tanggal : 18 Desember 2021

Pembimbing I



Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M. Kes.

NIP. 19800203 200912 2 003

Pembimbing II

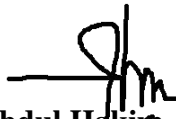


apt. Yen Yen Ari I., M.Farm. Klin.

NIP. 19930130 20180201 2 203

Mengetahui

Ketua Program Studi Farmasi



Apt. Abdul Hakim, M. P.I. M. Farm

NIP. 19761214 200912 1 002

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA *PHYLLANTHIN*, *HYPOPHYLLANTHIN*,
NIRTETRALIN DAN *NIRANTHIN* DARI TANAMAN MENIRAN
(*Phyllanthus niruri* L.) TERHADAP RESEPTOR RDRP (7BV2) YANG
BERPOTENSI SEBAGAI ANTIVIRUS SARS-COV-2**

SKRIPSI

Oleh:
ROSALINA YUNINDRA ANGGRAENI
17930047

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan
Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan untuk Memperoleh Gelar Sarjana
Farmasi (S. Farm)

Tanggal:

Susunan Dewan Penguji

Tanda Tangan

Ketua Penguji: apt. Yen Yen Ari I., M.Farm.Klin
NIP. 19930130 20180201 2 203


(.....)

Anggota Penguji: 1. Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes

NIP. 19800203 200912 2 003


(.....)

2. Dr. Begum Fauziah, S.Si., M.Farm

NIP. 19830628 200912 2 004


(.....)

3. Muhammad Amiruddin, Lc., M.Pd.

NIP. 19780317 20180201 1 218


(.....)

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rosalina Yunindra Anggraeni
NIM : 17930047
Program Studi : Farmasi
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Judul Penelitian : Studi *In silico* Senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*,
Nirtetralin dan *Niranthin* dari Tanaman Meniran
(*Phyllanthus niruri* L.) terhadap Reseptor RdRp (7BV2)
yang Berpotensi Sebagai Antivirus Sars-Cov-2.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan maka saya menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

:

Malang, 18 Desember 2021

Saya membuat pernyataan



Rosalina Yunindra Anggraeni

NIM.17930047

MOTTO

“Apapun yang terjadi, teruslah melangkah dan tetap semangat. Percayalah, semua akan baik-baik saja jika kau melibatkan Tuhanmu dalam urusanmu.”

“Memulai dengan penuh keyakinan, Menjalankan dengan penuh keikhlasan, Menyelesaikan dengan penuh kebahagiaan.”

LEMBAR PERSEMBAHAN

Alhamdulillahirobbil'alamin

Puji syukur saya panjatkan atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan segala nikmat, taufik dan hidayah-Nya yang luar biasa sehingga hamba bisa memproses dan menuntut ilmu serta menyelesaikan dengan baik. Dengan rasa syukur yang mendalam, saya persembahkan tulisan sederhana saya ini kepada:

1. Kedua orang tua saya yang sangat saya cintai. Bapak tercinta Yulianto (Almarhum) dan Ibu Kusnik yang selalu memberikan doa, ridha kasih sayang yang tak terhingga, dukungan dan motivasi, sehingga saya mampu menyelesaikan studi ini dengan baik.
2. Kedua keluarga kakak saya yang selalu memberikan dukungan selama menjalani proses perkuliahan hingga mampu menyelesaikannya dengan baik.
3. Diriku sendiri yang mampu bertahan sampai sejauh, kejarlah mimpimu, jangan putus asa, teruslah semangat.
4. Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M. Kes apt. Yen Yen Ari Indrawijaya, S.Farm., M. Farm. Klin., selaku dosen pemimbing, Dr. Begum Fauziyah, S.Si., M.Farm. dan Ustadz Muhammad Amiruddin, Lc., M.Pd sebagai penguji yang sangat membantu memberikan arahan dan ilmunya sehingga karya ini dapat diselesaikan dengan baik.
5. Bapak Yuwono S.Sos selaku admin jurusan Farmasi dan para staf jurusan Farmasi yang banyak membantu dalam proses perkuliahan berlangsung.

6. Terimakasih kepada Mahfirani Ayuningrum, Felia Kurniasari, Futna Naufa, Ami Fini Faqiha yang telah memberi semangat dan arahan dalam penyelesaian skripsi ini serta teman-teman FARMAKAN terutama Keluarga Samawa yang sangat memberikan dukungan selama menempuh perkuliahan.
7. Teman-teman tim In Silico antivirus SARS-CoV-2 angkatan 2017 yang selama ini memberikan semangat dan berbagi ilmu untuk menyelesaikan karya ilmiah ini.
8. Semua pihak yang telah membantu terselesainya skripsi ini yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

KATA PENGANTAR

Assalamua'alaikum Wr. Wb.

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan nikmat, rahmat, serta hidayah-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul “Studi *In silico* Senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin* dari Tanaman Meniran (*Phyllanthus Niruri* L.) terhadap Reseptor RdRp (7BV2) yang Berpotensi sebagai Antivirus SARS-CoV-2” ini dengan baik. Tak lupa Sholawat serta salam tetap tucurahkan kepada baginda Nabi Muhammad SAW yang telah membawa ajaran agama Islam dan menuntun cahaya ilmu. Skripsi ini merupakan salah satu syarat menyelesaikan program Strata-1 (S-1) di Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan (FKIK), Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang. Penulis menyadari bahwa pada saat penulisan skripsi ini tidak lepas dari dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati P.W, M.Kes., Sp. Rad (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. apt. Abdul Hakim, M.P.I., M.Farm., selaku Ketua Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

4. Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes. dan apt. Yen Yen Ari Indrawijaya, S.Farm., M.Farm. Klin., selaku dosen pembimbing yang telah memberikan arahan, bimbingan, dan motivasi kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
5. apt. Hajar Sugihantoro, M.P.H. selaku dosen wali yang selalu memberikan saran dan motivasi bagi penulis.
6. Segenap sivitas akademik Program Studi Farmasi, terutama dosen serta staf yang telah memberikan banyak ilmu pengetahuan dan bimbingannya.
7. Kepada kedua orang tua tercinta yang selalu memberikan doa, dukungan serta motivasi yang luar biasa.
8. Kakak penulis serta seluruh sanak keluarga yang selalu meberikan doa dan dukungan kepada penulis.
9. Rekan-rekan proyek *in silico* yang memberikan dukungan serta motivasi kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini.
10. Seluruh pihak yang ikut membantu dalam penyelesaian naskah skripsi ini baik berupa moril maupun materiil.

Akhir kata, penulis mengucapkan terimakasih kepada pihak yang telah membantu dan berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Aamiin Ya Rabbal Alamin.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Malang, 18 Desember 2021
Penulis

Rosalina Yunindra A.
17930047

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN	
MOTTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN.....	ix
ABSTRAK	x
ABSTRACT.....	xi
مستخلص البحث.....	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	7
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.4 Manfaat Penelitian	8
1.5 Batasan Masalah	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10
2.1 Tanaman Meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> L.).....	10
2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi	11
2.1.2 Kandungan Meniran.....	12
2.1.3 Khasiat Meniran (<i>Phyllanthus niruri</i> L.)	13
2.1.4 Senyawa Lignan	14
2.2 SARS-CoV-2	16

2.3	<i>In silico</i>	19
2.4	Reseptor RNA-dependent RNA-polymerase (RdRp) dan Seyawa Pembanding.....	20
2.4.1	Reseptor RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)	20
2.4.2	Senyawa Pembanding	22
2.5	Aplikasi Pendukung	23
2.5.1	Autodock Vina	23
2.5.2	PyMOL.....	24
2.5.3	SwissADME.....	24
2.5.4	ChemDraw	24
2.5.5	pkCSM Online Tool.....	25
2.5.6	Protox Online Tool.....	25
2.6	Hukum Lima Lipinski.....	26
2.7	Parameter Docking.....	26
2.8	Parameter Toksisitas	27
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL		29
3.1	Kerangka Konseptual.....	29
3.1.1	Bagan Kerangka Konsep.....	29
3.1.2	Uraian Kerangka Konsep	30
3.2	Hipotesis Penelitian	31
BAB IV METODE PENELITIAN.....		32
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	32
4.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	32
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	32
4.3.1	Variabel Penelitian	32
4.3.2	Definisi Operasional.....	33
4.4	Alat dan Bahan Penelitian.....	35
4.4.1	Alat Penelitian	35
4.4.2	Bahan Penelitian.....	35

4.5	Skema Kerja Penelitian dan Prosedur Penelitian.....	38
4.5.1	Skema Kerja Penelitian	38
4.5.2	Prosedur Penelitian.....	39
4.6	Analisis Data.....	42
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN		44
5.1	Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas Senyawa	44
5.1.1	Prediksi Sifat Fisikokimia	45
5.1.2	Prediksi Toksisitas	49
5.2	Preparasi Ligan	51
5.3	Preparasi Reseptor	56
5.4	Penentuan Binding Site dan Grid Box	58
5.5	Penambatan Ligan dan Protein	59
5.5.1	Validasi Reseptor	60
5.5.2	Hasil Penambatan Ligand-Protein.....	62
5.6	Analisa Data.....	72
BAB VI PENUTUP.....		77
6.1	Kesimpulan	77
6.2	Saran	77
DAFTAR PUSTAKA		79
LAMPIRAN.....		87

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 <i>Phyllanthus niruri</i> L.	11
Gambar 2.2 Struktur Kimia (a) <i>Phyllanthin</i> , (b) <i>Hypophyllanthin</i> , (c) <i>Niranthin</i> , dan (d) <i>Nirtetralin</i>	15
Gambar 2.3 Struktur SARS-CoV-2	17
Gambar 2.4 SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase dalam kompleks dengan Nsp7 dan Nsp8 PDBid: 7BV2.....	22
Gambar 2.5 Struktur Remdesivir	23
Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konsep	29
Gambar 4.1 Reseptor RdRp (PDBid: 7BV2)	37
Gambar 4.2 Skema Kerja Penelitian	38
Gambar 5.1 Optimasi Senyawa (A) <i>Phyllanthin</i> , (B) <i>Hypophyllanthin</i> , (C) <i>Nirtetralin</i> , (D) <i>Niranthin</i> , (E) Remdesivir.....	55
Gambar 5.2 Hasil Preparasi Reseptor 7BV2	57
Gambar 5.3 Hasil visualisasi <i>Native ligand</i> Reseptor 7BV2 Sebelum (biru) dan Sesudah (pink) Redocking	61
Gambar 5.4 Visualisasi 2D (A) <i>Native ligand</i> , (B) <i>Phyllanthin</i> , (C) <i>Hypophyllanthin</i> , (D) <i>Nirtetralin</i> , (E) <i>Niranthin</i> , (F) Remdesivir	66
Gambar 5.5 Visualisasi 3D (A) <i>Native ligand</i> (B) <i>Phyllanthin</i> (C) <i>Hypophyllanthin</i> (D) <i>Nirtetralin</i> (E) <i>Niranthin</i> (F) Remdesivir	67

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Parameter Uji Fisikokimia	33
Tabel 4.2 Parameter Uji Toksisitas	34
Tabel 4.3 Parameter Docking	34
Tabel 4.4 Struktur Seyawa <i>Phyllanthin</i> , <i>Hypophyllanthin</i> , <i>Nirtetralin</i> , dan <i>Niranthin</i>	36
Tabel 5.1 Hasil code SMILES senyawa <i>Phyllanthin</i> , <i>Hypophyllanthin</i> , <i>Nirtetralin</i> dan <i>Niranthin</i>	45
Tabel 5.2 Hasil prediksi sifat fisikokimia dari senyawa <i>Phyllanthin</i> , <i>Hypophyllanthin</i> , <i>Nirtetralin</i> dan <i>Niranthin</i>	46
Tabel 5.3 Hasil Prediksi Toksisitas	50
Tabel 5.4 Struktur senyawa <i>Phyllanthin</i> , <i>Hypophyllanthin</i> , <i>Nirtetralin</i> dan <i>Niranthin</i> dalam bentuk 2D dan 3D	52
Tabel 5.5 Hasil minimalisasi energi dari senyawa <i>Phyllanthin</i> , <i>Hypophyllanthin</i> , <i>Nirtetralin</i> dan <i>Niranthin</i>	54
Tabel 5.6 Hasil Validasi Reseptor	60
Tabel 5.7 Hasil Penambatan Antara Ligan dengan Reseptor	63
Tabel 5.8 Interaksi Residu Asam Amino antara Ligan dengan Reseptor	64
Tabel 5.9 Hasil Data Deskriptif Nilai Binding Affinity	73
Tabel 5.10 Analisa Interaksi Residu Asam Amino	74
Tabel 5.11 Analisa Deskriptif Sifat Fisikokimia dan Toksisitas	75

DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>
BM	: Berat Molekul
cm	: Centimeter
COVID-19	: Coronavirus Disease 19
HBA	: Hydrogen Bond Acceptors
HBD	: Hydrogen Bond Donors
HCV	: Hepatitis C Virus
LD_{50}	: Lethal Dose 50
Log P	: Logaritma Partisi
m	: Meter
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
Nm	: Nanometer
Nsp	: Non Structural Protein
PDB	: Protein Data Bank
RdRp	: <i>RNA dependent RNA polymerase</i>
RMSD	: <i>Root Mean Square Deviation</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome (MERS)</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
3D	: Tiga Dimensi
2D	: Dua Dimensi
SWT	: <i>Subhanahu Wa Ta'ala</i>
SAW	: <i>Shallallahu Alayhi Wa Sallam</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	87
Lampiran 2	88
Lampiran 3	90
Lampiran 4	91

ABSTRAK

Anggraeni, Rosalina Yunindra. 2021. **Studi *In Silico* Senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin* dari Tanaman Meniran (*Phyllanthus Niruri* L.) terhadap Reseptor RdRp (7BV2) yang Berpotensi sebagai Antivirus SARS-CoV-2.** Skripsi. Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing (I) Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes. Pembimbing (II) apt. Yen Yen Ari Indrawijaya, M. Farm. Klin.

Akhir Desember 2019, di Wuhan, Provinsi Hubei, China telah muncul kasus baru yang disebut dengan Corona Disease (COVID-19) dan teridentifikasi disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang terdiri dari protein struktural dan non struktural. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa tanaman herbal dapat digunakan sebagai antivirus SARS-CoV-2. Senyawa yang diduga berpotensi sebagai antivirus SARS-CoV-2 adalah *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Niranthin* dari tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.). yang diuji aktivitasnya dalam menghambat reseptor RdRp SARS-CoV-2 (7BV2) yang memiliki peran dalam replikasi virus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Niranthin* dari tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.) sebagai antivirus SARS-CoV-2. Untuk mengetahui potensi dari senyawa uji, maka dilakukan penelitian secara *in silico* meliputi prediksi sifat fisikokimia yang mengacu pada Hukum Lima Lipinski pada situs *SwissADME*, prediksi toksisitas menggunakan *Protox Online Tool* dan *pkCSM Online Tool*, serta *molecular docking* menggunakan *Autodock Vina*. Hasil menunjukkan bahwa afinitas senyawa *Hypophyllanthin* dan *Niranthin* dengan reseptor RdRp SARS-CoV-2 (7BV2) memiliki nilai yang lebih baik dari ligan asli dan senyawa pembanding (remdesivir). Pada interaksi residu asam amino menunjukkan bahwa senyawa uji memiliki kesamaan interaksi pada ligan asli dan senyawa pembanding (remdesivir) yang terletak pada sisi aktif reseptor. Berdasarkan hasil tersebut maka senyawa uji diprediksi memiliki potensi dalam menghambat SARS-CoV-2 pada reseptor RdRp (7BV2).

Kata Kunci: *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, *Niranthin*, *Phyllanthus niruri* L., *RNA dependent RNA polymerase*, *SARS-CoV-2*, *molecular docking*.

ABSTRACT

Anggraeni, Rosalina Yunindra. 2021. **In silico Study of *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* and *Niranthin* Compounds from Meniran Plants (*Phyllanthus niruri* L.) Against RdRp (7BV2) Receptors which have Potential as SARS-CoV-2 Antivirus.** Essay. Pharmacy Study Program, Faculty of Medicine and Health Sciences. Maulana Malik Ibrahim State Islamic University Malang. Supervisor (I) Prof. Dr. apt. Roihatul Muti'ah, M.Kes. Supervisor (II) apt. Yen-Yen Ari Indrawijaya, M. Farm. clin.

At the end of December 2019, in Wuhan, Hubei Province, China, a new case called Corona Disease (COVID-19) appeared and was identified as being caused by the SARS-CoV-2 virus which consists of structural and non-structural proteins. Several studies have stated that herbal plants can be used as an antiviral for SARS-CoV-2. Compounds that are thought to have potential as antivirals for SARS-CoV-2 are *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, and *Niranthin* from the meniran plant (*Phyllanthus niruri* L.). tested for its activity in inhibiting the SARS-CoV-2 (7BV2) RdRp receptor, which has a role in viral replication. This study aims to determine the potential of *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, and *Niranthin* compounds from the meniran plant (*Phyllanthus niruri* L.) as an antiviral for SARS-CoV-2. To determine the potential of the test compounds, an in silico study was carried out including prediction of physicochemical properties referring to Lipinski's Five Laws on the SwissADME website, prediction of toxicity using the Protox Online Tool and pkCSM Online Tool, and molecular docking using Autodock Vina. The results showed that the affinity of Hypophyllanthin and Niranthin compounds with the SARS-CoV-2 (7BV2) RdRp receptor had a better value than the original ligand and the comparison compound (remdesivir). The interaction of amino acid residues showed that the test compound had similar interactions with the original ligand and the comparison compound (remdesivir) which was located on the active site of the receptor. Based on these results, the test compound is predicted to have the potential to inhibit SARS-CoV-2 at the RdRp (7BV2) receptor.

Keywords: *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, *Niranthin*, *Phyllanthus niruri* L., *RNA dependent RNA polymerase*, *anti SARS-CoV-2*, *molecular docking*.

مستخلص البحث

أنجاريبي، روسالينا يونيندرا، 2021. في بحث سيليكو من مركبات فيلانثين، هيبوفلانثين، نيرتيرالين ونيراثين من مصنع مينيران (فيلانثوس نيروري L.) ضد مستقبلات RdRp (7BV2) الموقعة بأن لها مضادة للفيروسات سارس-CoV-2. بحث جامعي. قسم الصيدلة، كلية الطب والعلوم الصحية، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية بمالانق إندونيسيا. المشرفة الأولى : أ.د. رائحة المطيعة، المشرفة الثانية : بين بين آري إندراويجايا الماجستير. الفاحص للشؤون الإسلامية : محمد أمير الدين الماجستير.

في أواخر كانون الأول 2019، في ووهان Wuhan، محافظة هوبي Hubei، الصين، تم تحديد حالة جديدة تسمى مرض كورونا (COVID-19) على أنها ناجمة عن فيروس السارس-CoV-2 المكون من بروتينات هيكلية وغير هيكلية. ويشير بعض البحوث إلى أن النباتات العشبية يمكن استخدامها مضاداً لفيروس السارس-CoV-2. أما المركبات المشتبه في احتمال وجودها مضادة للفيروسات سارس-CoV-2 هي فيلانثين، هي هيبوفلانثين، نيرتيرالين، ونيراثين من مصنع مينيران (فيلانثوس نيروري L.). واختبرت نشاطها في منع مستقبلات RdRp السارس-كوف-2 (7BV2) التي لها دور في النسخ المتماثل للفيروس. يهدف هذا البحث إلى معرفة إمكانية المركبات فيلانثين وهيبوفلانثين ونيرتيرالين ونيراثين من نبات مينيران (فيلانثوس نيروري L.) كمضاد لفيروس السارس-CoV-2. ولمعرفة إمكانية مركبات الاختبار، شملت الأبحاث في سيليكو تنبؤات بالخصائص الفيزيائية الكيميائية التي تشير إلى قانون ليما ليبينسكي على موقع SwissADME، والتوقع بالسمية باستخدام أداة Protocx Online وأداة pkCSM Online، والالتحام الجزيئي باستخدام Autodock Vina. الحاصل أن تقارب مركبات الهيبوفلانثين والنيراثين مع مستقبلات RdRp سارس-كوف-2 (7BV2) كان له قيم أفضل من مركب الليغند ligan الأصلي ومركب المقارن (remdesivir). ويبدو أن تفاعل بقايا الأحماض الأمينية أن مركبات الاختبار لها أوجه تشابه في الليغند الأصلي ومركب المقارن (remdesivir) الموجود على الجانب النشط من المستقبلات. واستناداً إلى هذه النتائج، فمن المتوقع أن يكون لمركبة الاختبار القدرة على منع السارس-CoV-2 في مستقبلات RdRp (7BV2).

الكلمات الأساسية : فيلانثين، هيبوفلانثين، نيرتيرالين، نيراثين، فيلانثوس نيروري L، الحمض النووي الريبسي تعتمد RNA بوليمراز، المضادة للسارس-CoV-2، الالتحام الجزيئي.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Dunia saat ini sedang menghadapi pandemi yang diakibatkan karena adanya virus baru. Virus ini diketahui pertama kali dilaporkan di Wuhan, provinsi Hubei, Cina yang menyebabkan munculnya kasus pneumonia misterius yang belum diketahui etiologinya, namun sumber menyebutkan bahwa kasus pertama dikaitkan dengan pasar ikan di Wuhan (Rothan, *et al*, 2020). Penyebab dari kasus ini mulai teridentifikasi pada 10 Januari 2020, dan didapatkan kode genetiknya yaitu virus corona jenis baru (Handayani *et al*, 2020). WHO mengumumkan nama dari penyakit ini yaitu Coronavirus Disease (COVID-19) yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dan telah menyebabkan adanya epidemi (WHO, 2020).

Coronavirus merupakan virus jenis RNA beruntai tunggal (ssRNA) dengan ukuran partikel 120-160 nm. Coronavirus jenis COVID-19 ini termasuk ke dalam genus yaitu betacoronavirus dengan subgenus yang sama dengan coronavirus yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Syndrome Illness* (SARS) pada 2002-2004 silam yaitu Sarbecovirus (Zhu *et al*, 2020). Coronavirus ini utamanya menginfeksi hewan seperti kelelawar dan unta. Kelelawar sendiri disinyalir menjadi reservoir utama CoV, karena banyak CoV pada manusia yang diyakini berasal dari kelelawar. Hal ini didasarkan pada sumber yang menyatakan bahwa sekuens SARS CoV-2 memiliki kemiripan dengan coronavirus yang telah

diisolasi pada kelelawar. SARS CoV-2 memiliki genom yang homologi terhadap coronavirus kelelawar ZXC21 (89 %) dan terhadap SARS CoV (82%) (Chan *et al*, 2020).

Spektrum infeksi SARS-CoV-2 yang ditemukan memiliki tingkat keparahan yang sangat luas, mulai dari penyebarannya yang tanpa gejala hingga infeksi saluran pernapasan ringan dan pneumonia berat hingga fatal (Singhal, 2020). Penyebaran virus ini dapat terjadi dari manusia ke manusia yaitu melalui droplet dan kontak dengan virus yang dikeluarkan dalam droplet (Handayani *et al*, 2020). Gejala paling umum adalah demam dan batuk sedangkan diare jarang terjadi (Guan *et al*, 2020).

Kasus COVID-19 di Indonesia hingga saat ini terus bertambah banyak seiringnya waktu. National Health Commission (NHC) China telah meneliti beberapa obat yang berpotensi mengatasi infeksi SARS-CoV-2, antara lain interferon alfa (IFN- α), lopinavir/ritonavir (LPV/r), ribavirin (RBV), klorokuin fosfat (CLQ/CQ), remdesevir dan umifenovir (arbidol) (Dong *et al*, 2020). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa tanaman herbal berperan penting dalam pengendalian penyakit menular salah satunya adalah obat tradisional China, menurut National Health Commission (NHC) China dari 60.107 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi (85,20% dari total kasus yang dikonfirmasi) telah diobati dengan obat tradisional China dan menunjukkan efek yang menguntungkan dalam pengobatan pasien dengan infeksi SARS CoV. Hal ini mendukung gagasan bahwa obat tradisional atau herbal memiliki efek menguntungkan dalam pengobatan dan pencegahan penyakit epidemi (Yang *et al*, 2020).

Indonesia merupakan Negara yang memiliki keanekaragaman terbesar flora di dunia, sekitar 40.000 spesies tanaman. Salah satu keanekaragaman hayati yaitu tanaman yang sangat beragam dan melimpah yang cukup potensial untuk dimanfaatkan dan dikembangkan oleh masyarakat sebagai bahan baku obat tradisional (Wasito, 2008). Setiap tanaman tentunya memiliki senyawa aktif yang dapat bermanfaat sebagai obat herbal yang memiliki aktivitas farmakologi seperti antiinflamasi, antibakteri, antioksidan, antijamur, antivirus dan sebagainya. Berdasarkan hal ini maka tanaman obat kemungkinan juga dapat memiliki efek farmakologis sebagai antivirus SARS-CoV-2. Obat merupakan salah satu cara untuk menyembuhkan dan mencegah penyakit, berdasarkan hadist shahih yang diriwayatkan oleh Imam Bukhari, dari sahabat Abu Hurairah RA. bahwasanya Nabi Muhammad SAW. Bersabda (Khan, 1997):

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً (HR Bukhari No.5678)

Artinya: “Tidaklah Allah turunkan penyakit kecuali Allah turunkan pula obatnya”

Hadist tersebut menjelaskan bahwa Allah SWT merupakan Tuhan yang Maha Adil dan Bijaksana. Allah SWT. menguji hambaNya dengan suatu penyakit namun Allah SWT juga menyertakan obatnya dan penyakit tersebut akan sembuh sesuai kehendak-Nya (Fatah, 2010). Kita sebagai farmasis ulul albab harus memperhatikan manfaat dan khasiat tanaman bumi dengan melakukan penelitian dan pengembangan bidang tanaman obat untuk memperoleh berbagai obat potensial yang berasal dari tanaman yang berguna dalam bidang medis. Pada bidang farmasi tanaman dikenal memiliki potensi sebagai obat - obatan.

Penelitian yang dilakukan untuk mengetahui suatu tanaman memiliki potensi atau tidak untuk menjadi tanaman obat merupakan salah satu usaha dalam perkembangan untuk menemukan suatu obat baru. Hal ini merupakan contoh implementasi dari Al-Qur'an dalam kehidupan di bumi. Allah telah menciptakan berbagai macam tumbuh-tumbuhan sebagai salah satu diantara tanda-tanda akan kekuasaan-Nya, sehingga manusia diharapkan untuk senantiasa memanfaatkan alam semesta dan berbagai macam tumbuhan yang dapat digunakan sebagai tumbuhan obat dalam kehidupan sehari-hari, sebagaimana dijelaskan dalam Al-Quran surat As-Syu'ara ayat 7 yang berbunyi:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ

Artinya: “Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapa banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai tumbuh-tumbuhan yang baik?”.

Berdasarkan tafsir Ibnu Katsir dalam buku Abdul Ghoffar (2004) ayat diatas menjelaskan bahwa Allah SWT telah menciptakan bumi dan menumbuhkan tumbuh-tumbuhan yang baik berupa tanaman, buah-buahan yang bermanfaat bagi manusia. Dari ayat tersebut kita sebagai manusia diharapkan dapat memperhatikan tumbuh-tumbuhan yang baik, yang telah Allah tumbuhkan di bumi ini. Tumbuh-tumbuhan yang baik ini dapat diartikan sebagai tumbuhan yang memiliki berbagai macam manfaat di dalamnya, sehingga manusia dapat memanfaatkannya (Shihab, 2002). Salah satu tanaman yang disinyalir dapat bermanfaat sebagai obat antivirus adalah tanaman *Phyllanthus niruri* L.

Tanaman *Phyllanthus niruri* L. atau yang dikenal dengan nama meniran merupakan tanaman liar dengan tinggi 30-40 cm dan tumbuh di daerah tropis seperti Indonesia, India, dan Brazil. Tanaman ini dapat tumbuh di ladang, kebun maupun pekarangan rumah dan tumbuh subur di tempat yang lembab pada dataran rendah sampai ketinggian 1000 m di atas permukaan laut (Syukur, 2005). Meniran memiliki efek terapi antara lain meningkatkan system kekebalan tubuh hingga mampu menangkal serangan virus, antihepatotoksis dan antihepatitis B (Bagalkotkar, *et al*, 2006). Tanaman ini mengandung alkaloid, flavonoid, fenol, tannin, terpenoid dan lignan (*Phyllanthin* dan *Hypophyllanthin*).

Senyawa *Phyllanthin* dan *Hypophyllanthin* merupakan senyawa lignan utama dan penanda atau identitas, serta senyawa mayor dari tanaman meniran (Alegantina *et al*, 2015). Kedua senyawa ini telah diteliti terhadap virus HCV dan hasilnya dapat menghambat proses masuknya virus, dimana interaksi senyawa *Phyllanthin* lebih stabil dibandingkan dengan *Hypophyllanthin*, sehingga *Phyllanthin* memiliki aktivitas biologis yang lebih tinggi (Wahyuni, *et al*, 2019). Penelitian lain pada tanaman ini telah mengarah pada penemuan lignan lainnya, diantaranya *Niranthin* dan *Nirtetralin* yang telah terbukti memiliki aktivitas antivirus terhadap invitro virus hepatitis B manusia (Liu, *et al*, 2014). Tidak hanya memiliki aktivitas antivirus untuk hepatitis B, dan C, meniran juga memiliki aktivitas antivirus melawan HIV, virus dengue, serta virus Herpes Simplex tipe-1 dan virus Herpes Simplex tipe-2 (Husain, *et al*, 2014). Oleh karena adanya aktivitas antivirus dari tanaman meniran, kemungkinan tanaman ini dapat

berpotensi sebagai antivirus SARS-CoV-2, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai aktivitas antivirus dari senyawa meniran.

Potensi suatu tanaman sebagai antivirus dapat diketahui dengan melakukan studi *in-silico* dengan docking molekular. Metode atau studi *in silico* ini dapat digunakan untuk memprediksi sifat fisikokimia, sifat farmakokinetik, toksisitas, serta docking molekular (Hardjono, 2016). Docking molekular merupakan metode yang dapat digunakan untuk memprediksi bagaimana interaksi dan afinitas suatu ligan dengan suatu makromolekul (protein) dengan teknik penempatan pada area tertentu (Faridah *et al*, 2019). Suatu tanaman yang akan dijadikan sebagai obat tidak hanya dilihat ada atau tidaknya potensinya dalam memberikan efek farmakologis docking, namun juga dilihat sifat fisikokimia dan toksisitasnya dengan tujuan bahwa senyawa dari suatu tanaman tersebut saat masuk ke dalam tubuh dapat mudah diabsorpsi dan aman digunakan serta memiliki nilai toksitas yang rendah.

Belum adanya penelitian terkait potensi tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.) sebagai anti SARS-CoV-2 mendorong peneliti untuk melakukan penelitian ini. Penelitian sebelumnya mengenai tanaman meniran (*Phyllanthus amarus* atau *Phyllanthus niruri* L.) yang diuji secara *in vitro* terhadap reseptor RdRp dari virus HCV, hasilnya membuktikan bahwa tanaman tersebut memiliki potensi penghambatan replikasi HCV (Ravikumar *et al*, 2011). Oleh karena itu peneliti memilih reseptor RdRp SARS-CoV-2 dengan kode PDB 7BV2 sebagai reseptor uji yang memiliki fungsi dalam replikasi dan transkripsi dari virus SARS-CoV-2. 7BV2 merupakan RdRp SARS-CoV-2 yang kompleks dengan Nsp-7 dan

Nsp-8 serta terikat dengan template-primer RNA dan bentuk trifosfat Remdesivir (RTP) (Yin *et al*, 2020). Sehingga dalam penelitian ini menggunakan senyawa pembanding Remdesivir, dimana senyawa ini bekerja dalam menghambat RNA polymerase.

Berdasarkan uraian di atas, penelitian mengenai studi *in silico* senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Nirantin* dari tanaman Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap reseptor RdRp (PDBid: 7BV2) yang berpotensi sebagai antivirus SARS-CoV-2 penting dilakukan untuk mengetahui sifat fisikokimia, potensi senyawa tersebut sebagai antivirus SARS-CoV-2 dan toksisitasnya. Adanya penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai informasi mengenai potensi *Phyllanthus niruri* L. dan solusi dalam pemilihan terapi pada COVID-19.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu:

1. Apakah sifat fisikokimia dari senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Nirantin* telah memenuhi hukum lima lipinski secara *in silico*?
2. Bagaimanakah interaksi antara senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Nirantin* dari tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap reseptor RdRp (7BV2)?
3. Bagaimanakah toksisitas senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Nirantin* secara *in silico*?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui sifat fisikokimia dari senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Niranthin* dengan terpenuhinya hukum lima lipinski secara *in silico*.
2. Mengetahui interaksi senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Nirantin* dari tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap reseptor RdRp (7BV2).
3. Mengetahui toksisitas senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Nirantin* secara *in silico*.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu memberikan informasi dan bukti ilmiah mengenai sifat fisikokimia, toksisitas dari senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Nirantin* serta interaksi senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Nirantin* terhadap reseptor RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) (7BV2) sebagai antivirus SARS-CoV-2 secara *in silico*.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini, antara lain:

- a. Ligan (senyawa) yang digunakan yaitu senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Nirantin* dari tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L).

- b. Reseptor (Protein target) SARS-CoV-2 yang digunakan yaitu reseptor RdRp (PDBid: 7BV2).
- c. Uji *In silico* antara ligan (senyawa) *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Niranti* dengan reseptor (protein target) RdRp (PDBid: 7BV2) menggunakan aplikasi Autodock Vina
- d. Parameter docking molekular yang digunakan meliputi nilai afinitas, nilai RMSD, ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, interaksi elektrostatik, dan interaksi residu asam amino.
- e. Parameter prediksi sifat fisikokimia berupa berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD) dan jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion) berdasarkan Hukum Lima Lipinski.
- f. Parameter toksisitas berupa *LD₅₀*, *Ames Toxicity*, *Skin Sensitization*, dan *Hepatotoxicity*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tanaman Meniran (*Phyllanthus niruri* L.)

Tumbuh-tumbuhan yang berada di muka bumi ini diciptakan oleh Allah SWT dengan segala jenis dan bentuknya yang bermacam-macam serta dengan manfaatnya yang sangat beragam. Sebagaimana yang telah disebutkan dalam Al-Qur'an Surat Thaha ayat 53, yang berbunyi:

الَّذِي جَعَلَ لَكُمُ الْأَرْضَ مَهْدًا وَسَلَّكَ لَكُمْ فِيهَا سُبُلًا وَأَنْزَلَ مِنَ السَّمَاءِ مَاءً
فَأَخْرَجْنَا بِهِ أَزْوَاجًا مِنْ نَبَاتٍ شَتَّىٰ

Artinya: “(Tuhan) Yang telah menjadikan bumi sebagai hamparan bagimu dan menjadikan jalan-jalan di atasnya bagimu, dan yang menurunkan air (hujan) dari langit.” Kemudian Kami tumbuhkan dengannya (air hujan itu) berjenis-jenis aneka macam tumbuh-tumbuhan.”

Berdasarkan tafsir al Maraghi (1992) dijelaskan bahwa Allah SWT. Menurunkan air hujan dari langit, lalu dengan air hujan tersebut Allah menumbuhkan berbagai jenis tumbuhan yang baik. Allah menciptakan tumbuhan yang memiliki berbagai macam manfaat, warna, aroma dan bentuk yang cocok untuk manusia dan hewan. Hal ini merupakan nikmat Allah yang diberikan kepada setiap makhluk ciptaannya. Berdasarkan tafsir tersebut maka setiap tumbuhan merupakan makhluk ciptaan Allah yang mempunyai banyak manfaat,

salah satunya dalam bidang pengobatan. Salah satu tanaman dari beragam jenis tanaman yang memiliki manfaat dalam bidang pengobatan adalah tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.).

2.1.1 Klasifikasi dan Morfologi

Klasifikasi dari tanaman meniran menurut Kardinan (2004) adalah:

Kingdom : Plantae

Divisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliopsida

Ordo : Euphorbiales

Family : Euphorbiaceae

Genus : *Phyllanthus*

Spesies : *Phyllanthus niruri* L.



Gambar 2.1 Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) (Husain, 2014)

Meniran (*Phyllanthus niruri* L.) merupakan tanaman yang tumbuh di daerah tropis seperti Indonesia, India dan Brazil. Tumbuhan ini sering dijumpai di

ladang, kebun maupun perkarangan rumah dan dapat tumbuh subur di tempat yang lembab pada dataran rendah sampai ketinggian 1000m di atas permukaan laut. Tanaman meniran termasuk tanaman kecil, terna semusim (berbatang lunak dan tumbuh semusim), dan tumbuh tegak dengan tinggi 30-40 cm (Syukur, 2005). Meniran memiliki batang berwarna hijau atau hijau tua, pada setiap cabang atau rantingnya terdiri dari 8-25 helai daun yang berwarna hijau. Ukurannya 0,5-2 x 0,25-0,5 cm. Selain itu meniran juga mempunyai bunga jantan dan betina yang berwarna putih dimana bunga jantan tumbuh keluar dari bawah ketiak daun sedangkan untuk bunga betinanya tumbuh keluar di atas ketiak daun (Kardinan, 2004).

2.1.2 Kandungan Meniran

Bagian dari tanaman meniran memiliki berbagai macam jenis metabolit sekunder antara lain flavonoid, alkaloid, lignan, tannin, dan saponin. Akar dan daun meniran telah dilaporkan memiliki kandungan senyawa filantin, hipofilantin, kuercetin, isokuercetin. Selain itu minyak biji dari meniran telah diidentifikasi mengandung beberapa asam lemak diantaranya asam ricinoleat, asam linoleate, dan asam linolenat (Yunarto, 2013). Menurut Husain (2014) meniran mengandung berbagai senyawa kimia seperti lignan (*phyllanthin*, *hypophyllanthin*, *nirphyllin* dan *phyllnirurin*), hormone steroid estradiol, flavonoid (*quercetin*, *quercitrin*, dan *astragalin*) serta triterpene (*phyllanthenol*, *phyllanthenone* dan *phyllantheol*).

Penelitian lain mengungkapkan bahwa meniran (*Phyllanthus niruri* L.) mengandung senyawa antara lain quercetin, isoquercetin, quercetrin, astragalin,

nirurin, dan rutin. Senyawa yang terkandung pada akar meniran yaitu lignan, *norsecurinine*, *securinine*, *allosecurinine*, dan senyawa alkaloid (*etnorsecurini*). Selain itu meniran juga menunjukkan adanya kandungan flavonoid, antrakuinon, alkaloid, minyak atsiri, arbutin, glikosida, senyawa golongan fenol, dan tannin. Komponen flavonoid yang terkandung dalam meniran seperti quercetin, niruritenin, rutin pada seluruh batang ligin seperti betasitosteril, triterpene seperti lupeol asetat, hipofilantin, dan filantin (Ervina dan Yatin, 2019).

2.1.3 Khasiat Meniran (*Phyllanthus niruri* L.)

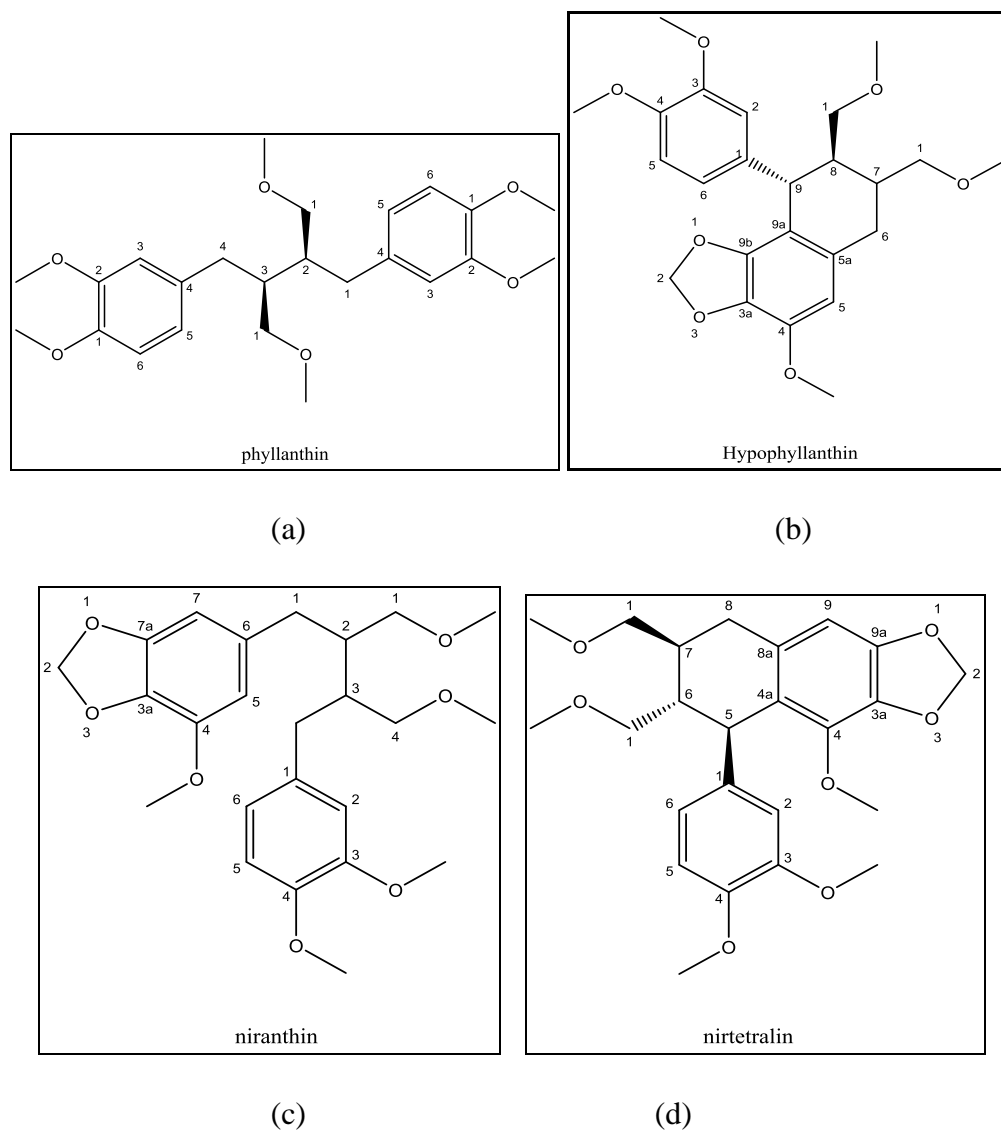
Tanaman meniran memiliki efek farmakologi antara lain sebagai antiinflamasi, antifungi, antivirus, antibakteri, antioksidan, hepatoprotektif, hipoglikemik, efek penghambatan pada pembentukan batu ginjal. Buah dari tanaman ini dapat dimanfaatkan untuk pengobatan pendarahan, diare, disentri, penyakit kuning, batuk dan anemia. Infus air dari seluruh tanaman ini digunakan sebagai obat perut, nafsu makan, anti-spasmodik, pencahar, diuretic, demam, malaria, hepatitis B, disentri, gonore, sifilis, tuberkulosis, batuk, diare, vaginitis. Akar dari meniran dipercaya menjadi obat yang sangat baik untuk penyakit kuning, penyakit gembur-gembur dan infeksi saluran kemih genitor (Narendra *et al*, 2012). Selain itu ekstrak dari meniran dapat memperbaiki kadar gula darah, profil lipid, fungsi hepar dan ginjal serta dapat pula digunakan untuk kanker paru, kanker liver, dan leukimia serta menunjukkan aktivitas yang signifikan sebagai antitumor. Ekstrak dari herba meniran dapat mengobat icterus, meningkatkan system kekebalan tubuh hingga mampu menangkal serangan virus, antihepatotoksik dan antihepatitis B (Alegantina, 2015).

Penelitian lain menyebutkan bahwa senyawa lignan dari meniran yaitu *Niranthin* dan *Nirtetralin* telah terbukti memiliki aktivitas antivirus terhadap invitro virus hepatitis B manusia (Liu *et al*, 2014). Tidak hanya memiliki aktivitas antivirus untuk hepatitis B, meniran juga memiliki aktivitas antivirus melawan HIV, virus dengue, serta virus Herpes Simplex tipe-1 dan virus Herpes Simplex tipe-2 (Husain, *et al*, 2014). Selain itu senyawa *Phyllanthin* dan *Hypophyllanthin* dari meniran juga berpotensi sebagai antivirus untuk Hepatitis C (Wahyuni, *et al*, 2019).

2.1.4 Senyawa Lignan

Lignan merupakan senyawa golongan polifenol alami yang secara biosintetis termasuk dalam turunan asam amino protein aromatic, yaitu fenilalanin dan fenilpropanoid. Senyawa lignan ini juga merupakan struktur dasar pembentuk lignin dan juga terkait dengan regulasi pertumbuhan dan ketahanan terhadap penyakit tanaman, dan pertahanan diri (Alegantina *et al*, 2015). Senyawa golongan lignan yang terkandung dalam tanaman meniran ini terbagi menjadi dua jenis yaitu *1,4-diarylbutane* (*phyllanthin*, *niranthin* *secoisolariciresinol trimethyl ether*, *hydroxy-niranthin*, *nirphyllin*, *2,3-desmethoxy seco-iso-lintetralin*, *2,3-desmethoxy seco-isolintetralin diacetate*, *linnanthin*, dan *demethylenedioxy-niranthin*) dan *1-aryltetralin* (*hypo-phyllanthin*, *nirtetralin*, *phyltetralin*, *lintetralin*, *isolintetralin*, dan *neonirtetralin*). Juga ditemukan neolignane (*phyllnirurin*) dan jenis lain (*seco-4-hydroxylintetralin*, *dibenzylbutyrolactone*, *hinokinin*) pada tanaman ini (Taylor, 2003). Senyawa *Phyllanthin* dan *Hypophyllanthin* merupakan senyawa lignan utama yang ada

pada tanaman meniran, selain itu keberadaan senyawa *Phyllanthin* dapat digunakan sebagai senyawa penanda atau identitas dalam menganalisis ekstrak kental dari herba meniran (Alegantina *et al*, 2015). Berikut struktur dari *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Niranthin*, dan *Nirtetralin* yang telah digambar menggunakan aplikasi Chem Bio Draw versi 18.



Gambar 2.2 Struktur Kimia (a) *Phyllanthin*, (b) *Hypophyllanthin*, (c) *Niranthin*, dan (d) *Nirtetralin* digambar menggunakan Chem Bio Draw versi 18 (Narendra *et al*, 2012)

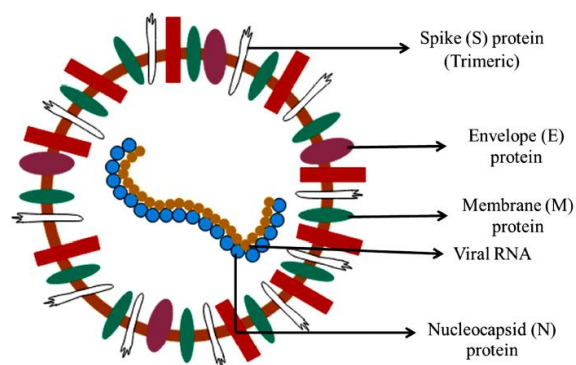
2.2 SARS-CoV-2

Coronavirus merupakan virus RNA untai tunggal yang dapat menginfeksi berbagai inang termasuk unggas, hewan liar, dan spesies mamalia termasuk manusia. Virus ini memiliki ukuran partikel 120-160 nm. Mereka termasuk ke dalam subfamily Orthocoronavirinae di bawah keluarga Coronaviridae, dan diklasifikasikan menjadi empat genus, diantaranya adalah Alphacoronaviruses, Betacoronaviruses, Gammacoronaviruses dan Deltacoronaviruses. Genus yang menjadi etiologi dari COVID-19 adalah golongan Betacoronavirus. Selain itu genus ini sama dengan agen yang menyebabkan penyakit Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) dan Middle East Respiratory Syndrome (MERS) (Decaro *et al*, 2010; Susilo *et al*, 2020; Gennaro *et al*, 2020).

Coronavirus kebanyakan menginfeksi hewan dan bersikulasi di hewan dan menyebabkan sejumlah besar penyakit berat pada hewan. Coronavirus disebut dengan virus zoonotic dikarenakan virus ini transmisinya dari hewan ke manusia. Banyak hewan liar yang dapat membawa patogen dan bertindak sebagai vektor untuk penyakit menular seperti coronavirus, salah satunya adalah kelelawar. Kelelawar yang menjadi vektor coronavirus ini merupakan sumber utama untuk kejadian *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) (PDPI, 2020). Pada SARS-CoV-2 ditemukan bahwa virus ini memiliki genom yang homologi sebesar 89% terhadap coronavirus kelelawar ZXC21 dan 82% terhadap SARS-CoV (Susilo *et al*, 2020).

Proses memperbanyak diri dari coronavirus hanya bisa melalui sel host-nya dan jika tanpa sel host maka virus ini tidak dapat hidup. Siklus coronavirus setelah

menemukan sel host sesuai dengan tropismenya yaitu virus menempel dan masuk ke sel host diperantai oleh protein S yang ada dipermukaan virus. Protein S ini merupakan protein penentu utama dalam menginfeksi spesies host-nya serta penentu tropisnya (Wang, 2020). Pada studi terhadap SARS-CoV protein S berikatan dengan reseptor di sel host yaitu enzim ACE-2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2). ACE-2 ini dapat ditemukan pada paru-paru, jantung, sistem renal, dan traktus gastrointestinal (Gennaro *et al*, 2020). Virus yang telah berhasil masuk selanjutnya terjadi proses translasi replikasi gen dari RNA genom virus. Setelah itu replikasi dan transkripsi dimana sintesis virus RNA melalui translasi dan perakitan dari kompleks replikasi virus. Kemudian terjadi proses perakitan dan perilisan virus (Ferh, 2015). Virus SARS-CoV-2 memiliki dua jenis protein yaitu protein struktural yang meliputi spike (S), membrane (M), envelope (E), nucleocapsid (N), serta protein non struktural yang terdiri dari 16 jenis protein non struktural (Nsp1 – Nsp16) (Yadav, *et al*, 2020).



Gambar 2.3 Struktur SARS-CoV-2 (Yadav *et al*, 2020)

Kasus COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 ini pertama kali dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada Desember 2019. Berdasarkan

laporan tersebut belum diketahui secara pasti penyebab dari penyakit pneumonia ini namun sumber menyatakan bahwa kasus pertama dikaitkan dengan pasar ikan di Wuhan (Rothan *et al*, 2020). Sebelumnya penyakit ini disebut dengan 2019-nCoV namun beberapa minggu kemudian World Health Organization (WHO) mengumumkan nama penyakit ini sebagai virus CoronaDisease (Covid-19) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2, dan pada tanggal 12 Maret 2020 dinyatakan sebagai pandemi (Susilo *et al*, 2020).

Spektrum infeksi SARS-CoV-2 ditemukan memiliki tingkat keparahan yang sangat luas, mulai dari penyebarannya yang tanpa gejala hingga infeksi saluran pernapasan ringan dan pneumonia berat hingga fatal. Selain itu virus SARS-CoV-2 ini ditandai dengan morbiditas yang sangat tinggi serta mortalitas yang tinggi, yang menekankan kebutuhan medis mendesak serta kesehatan masyarakat untuk validasi, pengembangan, dan persetujuan intervensi profilaksis dan teraupetik yang efektif melawan COVID-19 (Singhal, 2020; Sinha *et al*, 2020). Untuk infeksi dari SARS-CoV-2 sendiri dapat ditularkan langsung dari orang ke orang seperti kebanyakan virus pernapasan melalui kontak dekat dengan orang yang terinfeksi atau melalui droplets (aerosol) yang dihasilkan ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin. Droplet ini dihirup untuk mencapai paru-paru. Virus dapat ditularkan secara tidak langsung melalui menyentuh permukaan atau benda yang sebelumnya terkontaminasi dengan virus dan kemudian menyentuh wajah, mata, atau mulut (Lai *et al*, 2020). National Institutes of Health (NIH) menunjukkan beberapa kelompok orang yang memiliki risiko tertinggi terkena

komplikasi akibat COVID-19 adalah anak-anak kecil, orang yang berusia 65 tahun atau lebih dan wanita yang sedang hamil (Unhale *et al*, 2020).

2.3 *In silico*

Usaha dalam menemukan obat baru pada awal perkembangan obat umumnya bersifat coba-coba (trial and error) sehingga membutuhkan biaya yang relatif mahal. Mengingat bahwa dari banyaknya senyawa baru hasil sintetis atau berasal dari sumber alam, yang telah melalui berbagai pengujian seperti uji fisika, uji kimia, uji aktivitas, uji toksisitas, uji farmakokinetik, uji farmakodinamik hingga uji klinik, kemungkinan yang secara klinik dapat digunakan sebagai obat hanya beberapa senyawa bahkan ada yang hanya satu senyawa saja. Dalam menangani masalah kurangnya pengembangan obat baru serta untuk menekan biaya yang relatif mahal maka hal tersebut dapat diatasi dengan adanya teknik penemuan obat baru melalui studi komputasi sehingga dapat menghemat dalam pembiayaan percobaan (Dinata *et al*, 2014).

Studi komputasi merupakan cabang kimia dengan menggunakan hasil kimia teori, lalu diterjemahkan ke dalam program computer untuk menghitung sifat-sifat dan perubahan dari molekul maupun dengan cara melakukan simulasi terhadap sistem-sistem yang besar (makromolekul seperti protein serta asam nukleat) dan sistem besar yang dapat mencakup kajian konformasi molekul serta perubahannya (misalnya, proses denaturasi protein), dan perubahan fase, serta memperkirakan sifat-sifat makroskopik (misalnya, kalor jenis) berdasarkan perilaku di tingkat atom dan molekul (Dinata *et al*, 2014). Metode yang digunakan dalam pada suatu

kondisi untuk menggambarkan eksperimen yang dilakukan dengan bantuan komputer disebut dengan *in silico* (Setiawan dan Enade, 2015).

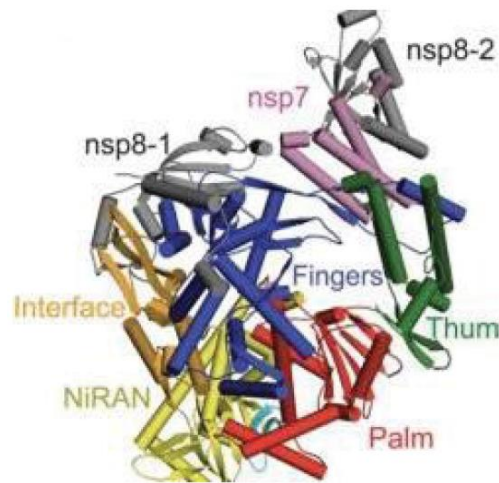
Studi *in silico* dengan menggunakan teknik molekular doking merupakan suatu metode yang dapat digunakan untuk memprediksi bioaktivitas dari suatu senyawa sebelum dilakukan analisa percobaan di laboratorium (Dona *et al*, 2019). Penambatan molekular (molecular docking) merupakan penelitian dengan menggunakan metode komputasi dengan tujuan untuk memperkirakan interaksi dan afinitas suatu ligan dengan suatu makromolekul yang umumnya adalah protein. Prediksi dari suatu molekular ligan dan protein ini dilakukan dengan teknik penempatan pada area tertentu (active site) sehingga memberikan hasil yang optimal (Faridah *et al*, 2019). Metode *in silico* dengan teknik molekular doking ini memiliki keunggulan diantaranya yaitu dapat mengurangi penggunaan alat dan bahan yang berlebihan, dan tentunya dapat menghemat biaya dalam percobaannya (Dona *et al*, 2019).

2.4 Reseptor RNA-dependent RNA-polymerase (RdRp) dan Seyawa Pemanding

2.4.1 Reseptor RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)

Virus SARS-CoV-2 memiliki dua jenis protein yaitu protein struktural yang meliputi spike (S), membrane (M), envelope (E), nucleocapsid (N), serta protein non struktural yang terdiri dari 16 jenis protein non struktural (Nsp1 – Nsp16) (Yadav, *et al*, 2020). Salah satu dari jenis protein non struktural dari SARS-CoV-2 adalah RNA-dependent RNA polymerase atau kadang-kadang disebut dengan Nsp12. RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) adalah subunit sentral yang

berperan dalam mensintesis RNA dan terdapat pula pada hampir semua virus RNA untai positif. Proses replikasi dan transkripsi dari genom RNA *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) serta virus corona (SARS-CoV) diasumsikan bahwa dikatalisis oleh domain RdRp di bagian C-terminal dari protein non struktural (Nsp12), satu dari 16 subunit replikasi yang bertanggung jawab untuk produksi untai negative RNA (-RNA) (Singh *et al*, 2020). RdRp adalah enzim yang ada dalam virus corona dan penting untuk proses replikasi dan transkripsi genomnya. RdRp dalam bentuk aktifnya cenderung membentuk kompleks heterotrimetik dengan Nsp7 dan Nsp8 untuk aktivitas maksimumnya (Alamri *et al*, 2020). RNA-dependent RNA polymerase atau Nsp12 memiliki aktivitas minimal sendiri, tetapi penambahan kofaktor Nsp7 dan Nsp8 sangat merangsang aktivitas polymerasinya. Domain polymerase dari RdRp (Nsp12) terdiri dari domain jari (asam amino), domain telapak tangan, dan domain ibu jari (Bastikar, 2020). Salah satu kode protein dari RdRp adalah 7BV2. 7BV2 ini diambil dari PDB (*Protein Data Bank*), yang mana merupakan RdRp SARS-CoV-2 yang kompleks dengan Nsp-7 dan Nsp-8 serta terikat dengan template-primer RNA dan bentuk trifosfat Remdesivir (RTP). Adanya Nsp7 dan Nsp8 dapat meningkatkan ikatan Nsp12 ke template-primer RNA. Kompleks Nsp12-Nsp7-Nsp8 juga menunjukkan aktivitas polimerasi RNA pada template poli-U dengan penambahan adenosin trifosfat (ATP). Aktivasi polymerase RNA ini secara efektif dihambat dengan penambahan RTP (Remdesivir Triphosphate) (Yin *et al*, 2020).

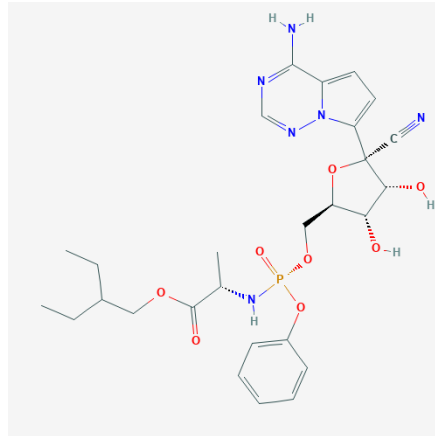


Gambar 2.4 SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase dalam kompleks dengan Nsp7 dan Nsp8 PDBid: 7BV2 (Bastikar, 2020)

2.4.2 Senyawa Pembanding

Remdesivir merupakan obat dengan rumus kimia $C_{27}H_{35}N_6O_8P$ dan memiliki nama IUPAC yaitu 2-ethylbutyl (2*S*)-2-[[[(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]methoxy-phenoxyphosphoryl]amino]propanoate, yang saat ini menjadi salah satu obat yang digunakan untuk pengobatan SARS-CoV-2. Remdesivir adalah analog dari adenosine triphosphate yang memiliki potensi untuk mengobati virus RNA dengan menghambat kerja RNA polymerase. Analog nukleosida dimasukkan ke dalam RNA selama perpanjangan. Hal ini berguna untuk mencegah penambahan nukleotida lebih lanjut yang menyebabkan penghentian transkripsi RNA. Aktivitas antivirus remdesivir telah dibuktikan melawan Ebola dan virus yang termasuk dalam famili virus corona, SARS-CoV dan MERS-CoV (Yadav *et al*, 2020). Baru-baru ini struktur RdRp dalam kompleks dengan Remdesivir telah diselesaikan (PDB: 7BV2). Interaksi dari Remdesivir ditemukan

dapat berinteraksi secara kovalen dalam bentuk monofosfatnya dengan untai primer pada situs aktif SARS-CoV-2 (Alamri *et al*, 2020).



Gambar 2.5 Struktur Remdesivir

(Sumber: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121304016>)

2.5 Aplikasi Pendukung

2.5.1 Autodock Vina

Autodock vina merupakan suatu program yang digunakan untuk penambatan molekuler dan virtual screening. Program ini bertujuan untuk memprediksi konformasi ikatan dan afinitas senyawa ligan terhadap targetnya (Muchtaridi *et al*, 2018). Autodock vina memiliki akurasi yang sangat baik, serta banyak digunakan untuk menghitung binding affinity antara ligan dengan protein. Selain itu Autodock Vina dapat digunakan untuk proses molecular docking dengan lebih dari satu molekul sekaligus dan tidak ada batasan jumlah atom maksimum serta ukuran maksimum grid map (Troott dan Olson, 2009; Zuchrian, 2010).

2.5.2 PyMOL

PyMOL merupakan salah satu perangkat lunak visualisasi yang dapat digunakan untuk memahami suatu struktur dan menghasilkan gambar tiga dimensi yang berkualitas dari suatu molekul kecil maupun makromolekul seperti protein. Aplikasi PyMOL dapat digunakan untuk menjelaskan hubungan stereokimia secara tiga dimensi dan juga dapat digunakan untuk peta densitas elektron, peta potensial elektrostatik, dan kumpulan data volumetrik lainnya. Selain itu aplikasi ini juga dapat digunakan untuk melihat jarak ikatan dari struktur yang diuji dengan asam aminonya, sehingga dari analisis dapat diketahui asam amino yang aktif dalam binding site reseptor (Delano, 2004 dan Faridah *et al*, 2019).

2.5.3 SwissADME

SwissADME merupakan aplikasi online yang dapat diakses secara gratis di web. Aplikasi ini juga dikenal sebagai *physicochemical descriptor* yang banyak digunakan untuk meramalkan aktivitas dari suatu senyawa berdasarkan strukturnya. Kegunaan dari aplikasi ini antara lain untuk mengetahui sifat fisikokimia, farmakokinetik dalam obat, dan parameter lain yang terkait untuk satu atau beberapa molekul (Daina *et al*, 2017). Pengguna dapat mengakses aplikasi ini dengan mengunjungi web dengan alamat <http://www.swissadme.ch>.

2.5.4 ChemDraw

ChemDraw merupakan salah satu fitur dari ChemOffice yaitu salah satu produk dari perusahaan raksasa yang bergerak di bidang kimia Perkin Elmer dan Cambridge Software. Aplikasi ini memiliki berbagai macam fitur dalam menggambar struktur molekul (Yuanita *et al*, 2018). ChemOffice tidak hanya

menyediakan ChemDraw saja, namun terdapat juga aplikasi Chem 3D dan Chem Finder. Aplikasi ChemDraw biasanya digunakan untuk menggambar struktur molekul dalam bentuk 2D sedangkan untuk Chem 3D digunakan untuk menggambar struktur molekul dalam bentuk 3D. Aplikasi ChemDraw memiliki banyak fungsi antara lain dapat digunakan untuk membuat nama dan struktur senyawa, membuat struktur stereokimia dengan benar sesuai dengan nama kimianya, menghitung rumus molekul dan berat molekul. Selain itu aplikasi ini juga dapat digunakan untuk mendapatkan nama IUPAC secara akurat dari struktur, serta untuk mengetahui perkiraan spektra NMR dari struktur suatu senyawa dengan atom langsung melalui korelasi spectral (Pratiwi *et al*, 2019).

2.5.5 pkCSM Online Tool

pkCSM Online Tool merupakan suatu aplikasi online gratis yang dapat digunakan untuk analisis dan optimalisasi farmakokinetik dan sifat toksisitas. Selain itu aplikasi ini banyak digunakan oleh peneliti untuk menemukan keseimbangan antara potensi, keamanan, dan farmakokinetik. pkCSM Online Tool dapat diakses melalui web dengan alamat <http://biosig.unimelb.edu.au/pkcsm/>. Aplikasi ini telah terbukti berkinerja dengan baik (Pires *et al*, 2015).

2.5.6 Protox Online Tool

Protox Online Tool merupakan salah satu aplikasi yang dapat digunakan untuk memprediksi toksisitas suatu senyawa. Prediksi toksisitas suatu senyawa biasanya dapat diketahui dalam hitungan detik setelah kita memasukkan kode SMILES atau struktur suatu senyawa. Hasil yang didapatkan terbagi menjadi dua

yaitu prediksi toksisitas oral akut dan indikasi kemungkinan target toksisitas. Nantinya suatu senyawa akan dapat diprediksi LD_{50} dalam mg/kg, serta klasifikasinya ke dalam kelas toksisitas mulai dari I hingga IV, menurut system klasifikasi pelabelan bahan kimia yang diselaraskan secara global (GHS, United Nations) (Drwal *et al*, 2014).

2.6 Hukum Lima Lipinski

Hukum lima Lipinski merupakan suatu hukum yang digunakan untuk mengevaluasi kemiripan obat atau untuk menentukan senyawa kimia dengan aktivitas farmakologis, memiliki kemungkinan untuk dijadikan calon obat aktif pada manusia. Penelitian yang telah dilakukan oleh Lipinski pada tahun 1971 yang mana menganalisis 2.245 obat berdasarkan data dasar *World Drugs Index*, memberikan hasil bahwa senyawa akan mudah untuk diabsorpsi dan permeabilitasnya tinggi apabila mempunyai Berat Molekul < 500 g/mol, nilai log koefisien partisi oktanol/air $< +5$, ikatan H donor (HBD) < 5 , ikatan H aseptor (HBA) < 10 . Analisis ini dikenal dengan Hukum Lima Lipinski karena semua nilai merupakan keilpatan dari angka lima (Kesuma *et al*, 2018).

2.7 Parameter Docking

Parameter saat melakukan proses docking memiliki beberapa penilaian yang meliputi RMSD (*Root Mean Square Deviation*), Ikatan hydrogen, Interaksi Hidrofobik, Interaksi Elektrostatik, Jarak Ikatan, dan Interaksi Asam Amino. RMSD merupakan parameter yang menggambarkan nilai jarak atom pada satu konformasi dengan atom terdekat yang memiliki tipe sama dengan atom tersebut pada konformasi lain (Masula *et al*, 2018). Nilai RMSD yang baik yaitu < 2 Å,

semakin kecil nilai RMSD menunjukkan bahwa posisi ligan yang diperkirakan semakin baik, yang artinya ligan tersebut semakin mendekati konformasi asal. (Ferwadi *et al*, 2017). Ikatan hidrogen adalah interaksi spesifik yang paling penting dalam proses interaksi ligan dengan reseptor, sehingga ikatan hidrogen berkontribusi terhadap afinitas suatu molekul terhadap protein target yang membentuk interaksi elektrostatik (donor dan akseptor hidrogen) (Muttaqin *et al*, 2019). Interaksi elektrostatik sendiri merupakan interaksi antara atom yang disebabkan perbedaan kepolarannya. Interaksi ini berperan dalam stabilitas ligan terhadap reseptor. Sedangkan interaksi hidrofobik merupakan interaksi yang berperan dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor androgen (Arwansyah *et al*, 2014). Selanjutnya jarak ikatan yaitu jarak antara atom ligan dengan atom reseptor pada suatu interaksi ikatan (Lodish, 2000), serta interaksi residu asam amino, dimana interaksi ini bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi yang terjadi antara ligan dengan reseptor (Rollando, 2017).

2.8 Parameter Toksisitas

Uji Toksisitas merupakan suatu uji yang dilakukan untuk memprediksi dan menilai kemungkinan adanya toksisitas dan resiko-resiko yang dapat muncul dari senyawa uji yang dapat mengakibatkan efek yang tidak diinginkan pada manusia. Uji ini sangat penting untuk dilakukan, dikarenakan senyawa uji yang menjadi kandidat obat tidak hanya dibutuhkan aktifitas biologisnya saja yang baik, namun juga dibutuhkan senyawa yang aman dengan toksisitas yang rendah (Muttaqin *et al*, 2019). Uji toksisitas secara *in silico* dapat diketahui dari beberapa parameter diantaranya *LD₅₀*, *Ames Toxicity*, *Skin Sensitization*, dan *Hepatotoxicity*. *LD₅₀*

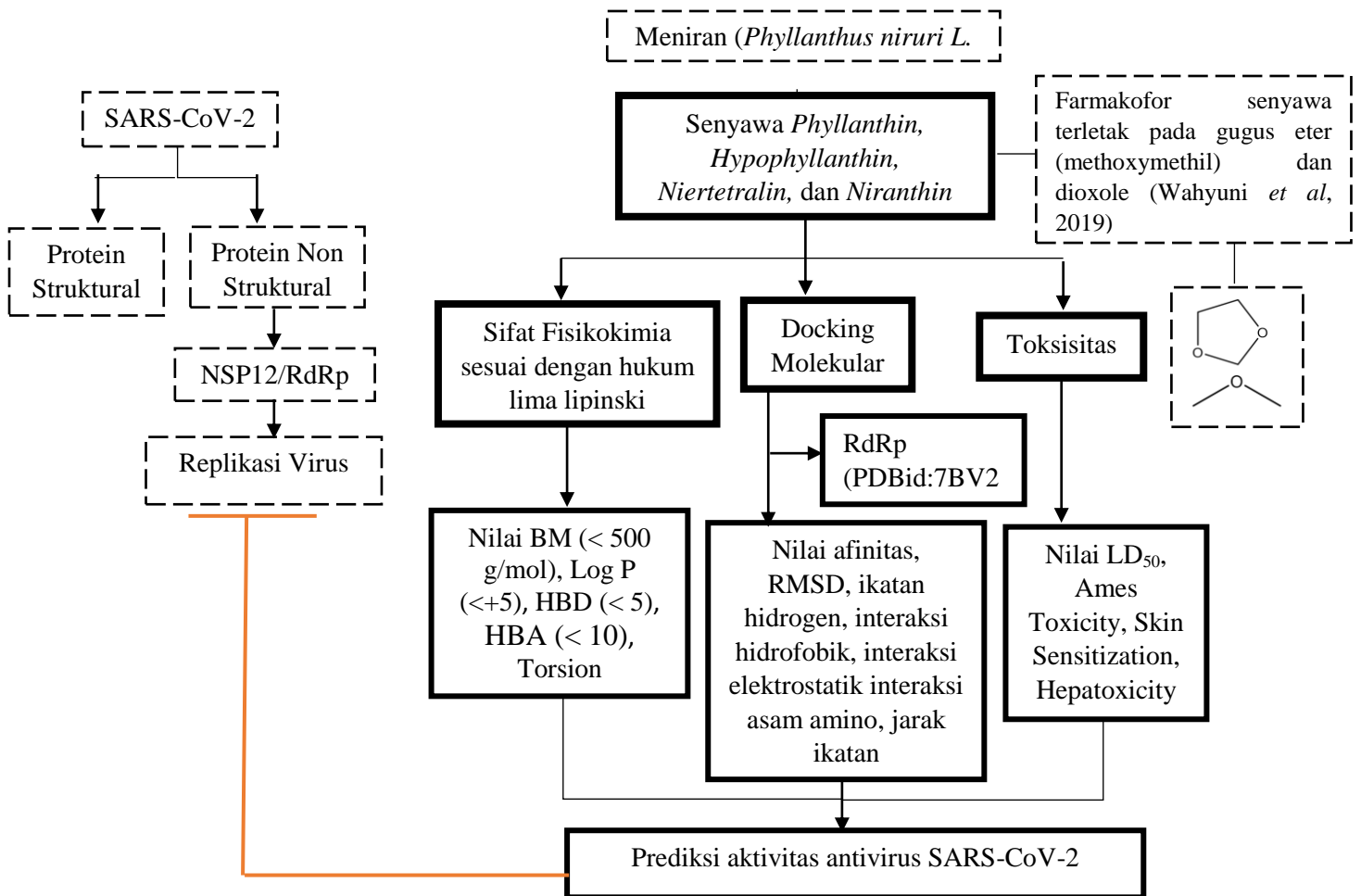
adalah jumlah senyawa yang diberikan, yang mana dapat menyebabkan kematian 50% kelompok hewan coba. Parameter *Ames Toxicity* merupakan parameter yang digunakan untuk menilai potensi mutagenik senyawa dengan menggunakan bakteri. Hasil dari Ames Toxicity yang menunjukkan nilai positif maka artinya senyawa tersebut bersifat mutagenik dan dapat bertindak sebagai karsinogen (Kesuma *et al*, 2018). Sedangkan parameter *Skin Sensitization* merupakan parameter yang menunjukkan reaksi hipersensitivitas yang diinduksi oleh bahan kimia yang dapat menembus stratum korneum pada kulit (Goebel *et al*, 2012), dan yang terakhir Hepatotoxicity yang mana merupakan parameter yang dapat digunakan untuk menunjukkan kerusakan pada hepar akibat adanya penumpukan zat-zat berbahaya di dalam hepar (Andrade *et al*, 2007).

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

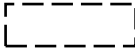

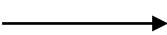

3.1 Kerangka Konseptual

3.1.1 Bagan Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konsep

Keterangan:

-  : Tidak Diteliti
-  : Diteliti
-  : Mempengaruhi
-  : Menghambat

3.1.2 Uraian Kerangka Konsep

COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Virus ini memiliki dua jenis protein, yaitu protein struktural yang meliputi spike (S), membrane (M), envelope (E), nucleocapsid (N), serta protein non struktural yang terdiri dari 16 jenis protein non struktural. Salah satu protein non struktural adalah NSP12 yang merupakan RNA-dependent RNA-polymerase (RdRp) yang memiliki peran penting dalam replikasi dan transkripsi virus (Yadav, *et al*, 2020).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tanaman meniran memiliki efektivitas sebagai antivirus. Penelitian sebelumnya pada tanaman ini telah mengarah pada penemuan lignan diantaranya *Niranthin*, dan *Nirtetralin* yang telah terbukti memiliki aktivitas antivirus terhadap invitro hepatitis B manusia. Selain itu meniran juga memiliki aktivitas antivirus terhadap HIV, virus dengue, serta virus Herpes Simplex 1 dan virus Herpes Simplex 2. Senyawa lignan lainnya dari tanaman meniran yaitu *Phyllanthin* dan *Hypophyllanthin* memiliki potensi sebagai antivirus untuk hepatitis C (Liu *et al*, 2014; Husain *et al*, 2014; Wahyuni *et al*, 2019). Namun untuk aktivitas sebagai antivirus terhadap SARS-CoV-2 belum ada penelitian secara spesifik. Prediksi mengenai aktivitas senyawa dari meniran (*Phyllanthus niruri* L.) yaitu *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Niranthin* sebagai agen antivirus SARS-CoV-2 dapat dilakukan dengan menggunakan pendekatan secara *in silico*.

Pendekatan secara *in silico* dapat digunakan untuk memprediksi sifat fisikokimia, sifat farmakokinetik, toksisitas serta docking molekuler (Hardjono, 2016). Prediksi sifat fisikokimia dari senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*,

Nirtetralin, dan *Niranthin* dilakukan menggunakan aplikasi SwissADME dengan menggunakan kode SMILES. Parameter yang dilihat untuk sifat fisikokimia ini mengacu pada hukum lima Lipinski antara lain Berat Molekul (BM), logaritma keefisien partisi oktanol/air (log P), *Hydrogen Bond Acceptor* (HBA), *Hydrogen Bond Donor* (HBD), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion). Sedangkan untuk mengetahui toksisitas dari senyawa yang diuji, parameter yang dilihat antara lain nilai LD₅₀, *skin sensitization*, *Ames toxicity* dan *Hepatotoxicity*, hasilnya nanti akan dikategorikan berdasarkan kelas toksisitas. Proses docking molekuler penelitian ini menggunakan senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Niranthin* sebagai ligan, sedangkan untuk reseptor yang akan digunakan yaitu RdRp (PDBid: 7BV2). Senyawa-senyawa ini diharapkan nantinya mampu berikatan dengan reseptor RdRp melalui teknik docking molekuler. Parameter hasil docking yang dilihat antara lain nilai afinitas, RMSD, ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, interaksi elektrostatis, interaksi dengan asam amino pada reseptor.

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka konsep diatas dapat dirumuskan hipotesis yaitu senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Niranthin* dari tanaman *Phyllanthus niruri* L. memiliki sifat fisikokimia yang sesuai dengan hukum Lima Lipinski, toksisitasnya rendah dan aman digunakan, serta memiliki interaksi dan afinitas yang baik terhadap Reseptor RNA-dependent RNA polymerase (7BV2) secara *in silico*.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian eksperimental design berbasis komputer yang dilakukan secara *in silico* dari senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Niranthin* pada tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.) terhadap reseptor RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) (PDBid: 7BV2) menggunakan aplikasi *Chem Bio 3D Ultra* versi 18, *SwissADME*, *Autodock Vina*, *MGLTools*, *Discovery Studio Visualizer*, , *PyMOL* versi 2.4, *Protoc Online Tool*, *pkCSM Online Tool* dan Microsoft Excel 2013.

4.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari sampai Juli 2021, bertempat di Gedung Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

4.3.1 Variabel Penelitian

a. Variabel Bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, *Niranthin* yang terdapat pada tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.).

b. Variabel Terikat

Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu nilai RMSD, nilai ikatan afinitas, ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, interaksi elektrostatik, interaksi residu asam amino, jarak ikatan, berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD), LD₅₀, *Skin Sensitization*, *Ames toxicity*, *Hepatotoxicity*.

c. Variabel Kontrol

Variable kontrol dalam penelitian ini yaitu Reseptor RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) (7BV2), dan senyawa pembanding Remdesivir, Chem Bio Draw Ultra versi 18, Chem 3D Ultra versi 18, SwissADME, *Discovery Studio Visualizer*, PyMOL versi 2.4, PyRx versi 0,8, dan pkCSM Online Tool.

4.3.2 Definisi Operasional

Tabel 4.1 Parameter Uji Fisikokimia (Lipinski *et al*, 1997)

No.	Hukum Lima Lipinski	Keterangan	Rentang
1.	BM (g/mol)	Berhubungan dengan absorbs, jika lebih 500 dalton maka sulit terabsorpsi.	< 500
2.	Log P	Nilai log koefisien partisi oktanol/air	< +5
3.	<i>Hydrogen Bond Donors</i> (HBD)	Ikatan H Donor	< 5
4.	<i>Hydrogen Bond Acceptors</i> (HBA)	Ikatan H Aseptor	< 10
5.	Torsion	Ikatan H yang dapat berotasi	-

Tabel 4.2 Parameter Uji Toksisitas

No.	Parameter	Kriteria	Keterangan
1.	LD ₅₀	Kelas I: (LD ₅₀ ≤ 5 mg/kg) Kelas II: (5 < LD ₅₀ ≤ 50 mg/kg) Kelas III: (50 < LD ₅₀ ≤ 300 mg/kg) Kelas IV: (300 < LD ₅₀ ≤ 2000 mg/kg) Kelas V: (2000 < LD ₅₀ ≤ 5000 mg/kg) Kelas VI: (LD ₅₀ > 5000 mg/kg)	Fatal jika tertelan Fatal jika tertelan Beracun jika tertelan Berbahaya jika tertelan Bisa berbahaya jika tertelan. Tidak beracun (PBB, 2007).
2.	Ames Toxicity	Yes/No	Parameter ini bertujuan untuk mengetahui dari potensi mutagenic pada senyawa secara <i>in silico</i> (Kesuma, <i>et al</i> , 2018).
3.	Skin Sensitization	Yes/No	Parameter ini bertujuan untuk mengetahui reaksi hipersensitivitas pada kulit secara <i>in silico</i> (Goebel <i>et al</i> , 2012).
4.	Hepatotoxicity	Yes/No	Parameter ini bertujuan untuk mengetahui adanya toksisitas senyawa terhadap hepar secara <i>in silico</i> (Rahman, 2018).

Tabel 4.3 Parameter Docking

No.	Parameter	Keterangan
1.	RMSD	Parameter yang menggambarkan nilai jarak atom pada satu konformasi dengan atom terdekat yang memiliki tipe sama dengan atom tersebut pada konformasi lain (Masula <i>et al</i> , 2018). Nilai RMSD < 2 Å (Ferwadi <i>et al</i> , 2017).
2.	Ikatan Hidrogen	Ikatan Hidrogen merupakan ikatan yang terjadi antara hydrogen dengan atom F, O, N (Bruce, 2003).
3.	Interaksi Hidrofobik	Interaksi hidrofobik merupakan interaksi yang berperan dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor androgen, selain itu interaksi ini adalah interaksi yang bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok di sebelah dalam struktur globular dari protein (Arwansyah <i>et al</i> , 2014).
4.	Interaksi Elektrostatik	Interaksi elektrostatik merupakan interaksi antara atom yang disebabkan perbedaan kepolarnya. Interaksi ini berperan dalam stabilitas ligan terhadap reseptor (Arwansyah <i>et al</i> , 2014).
5.	Jarak Ikatan	Jarak antara atom ligan dan atom reseptor pada suatu interaksi ikatan (Lodish, 2000).
6.	Interaksi residu asam amino	Interaksi ini bertujuan untuk mengidentifikasi interaksi yang terjadi antara ligan dan reseptor (Rollando, 2017).

4.4 Alat dan Bahan Penelitian

4.4.1 Alat Penelitian

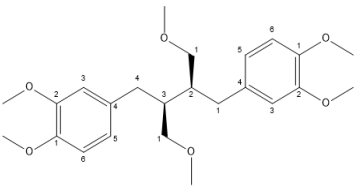
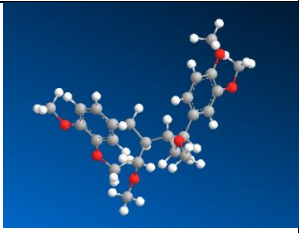
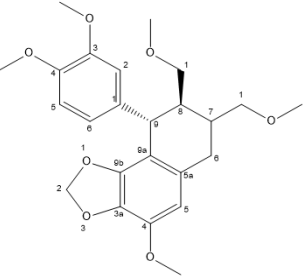

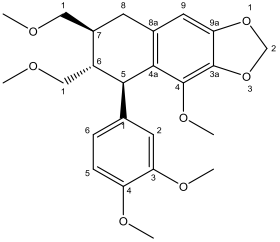
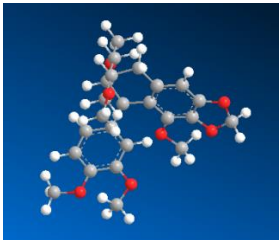
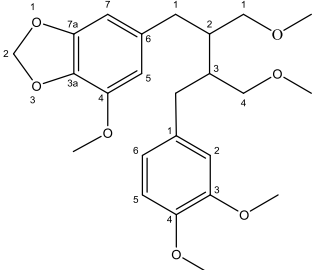
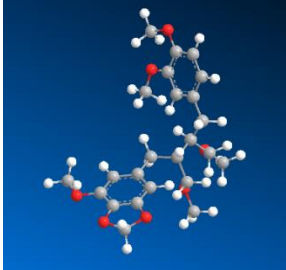
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain perangkat keras berupa satu set notebook dengan spesifikasi; Tipe ASUS E202S, *Processor* Intel Celeron N3050 dual-core @2,16GHz dan RAM sebesar 4 GB. Sedangkan perangkat lunak yang digunakan antara lain *Chem Bio Draw Ultra* versi 18, *Chem Bio 3D Ultra* versi 18, *SwissADME*, *Autodock Vina*, *MGLTools*, *Discovery Studio Visualizer*, , *PyMOL* versi 2.4, *Prottox Online Tool*, *pkCSM Online Tool* dan *Microsoft Excel* 2013.

4.4.2 Bahan Penelitian

4.4.2.1 Struktur Ligan *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Niranthin*

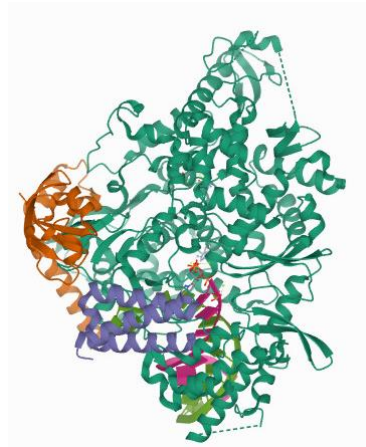
Ligan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Niranthin* dari tanaman *Phyllanthus niruri* L. (Meniran). Struktur ligan digambar menggunakan aplikasi *Chem Bio Draw Ultra* versi 18 dan *Chem Bio 3D Ultra* Versi 18.

Tabel 4.4 Struktur Seyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Niranthin* Digambar menggunakan *Chem Bio Draw Ultra* versi 18, *Chem 3D Ultra* versi 18 (Narendra *et al*, 2012).

Nama Senyawa	Struktur 2D	Struktur 3D
<i>Phyllanthin</i> 4,4'-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-bis(methoxymethyl)butane-1,4-diyl)bis(1,2-dimethoxybenzene)		
<i>Hypophyllanthin</i> (8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-9-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methoxy-7,8-bis(methoxymethyl)-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2- <i>d</i>][1,3]dioxole		
<i>Nirtetralin</i> (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methoxy-6,7-bis(methoxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3- <i>d</i>][1,3]dioxole		
<i>Niranthin</i> 6-(3-(3,4-dimethoxybenzyl)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)butyl)-4-methoxybenzo[<i>d</i>][1,3]dioxole		

4.4.2.2 Struktur Tiga Dimensi Reseptor 7BV2

Reseptor yang digunakan dalam penelitian ini yaitu RNA-dependent RNA polymerase (PDBid: 7BV2). Struktur tiga dimensi dapat diunduh dari situs protein data bank (PDB).

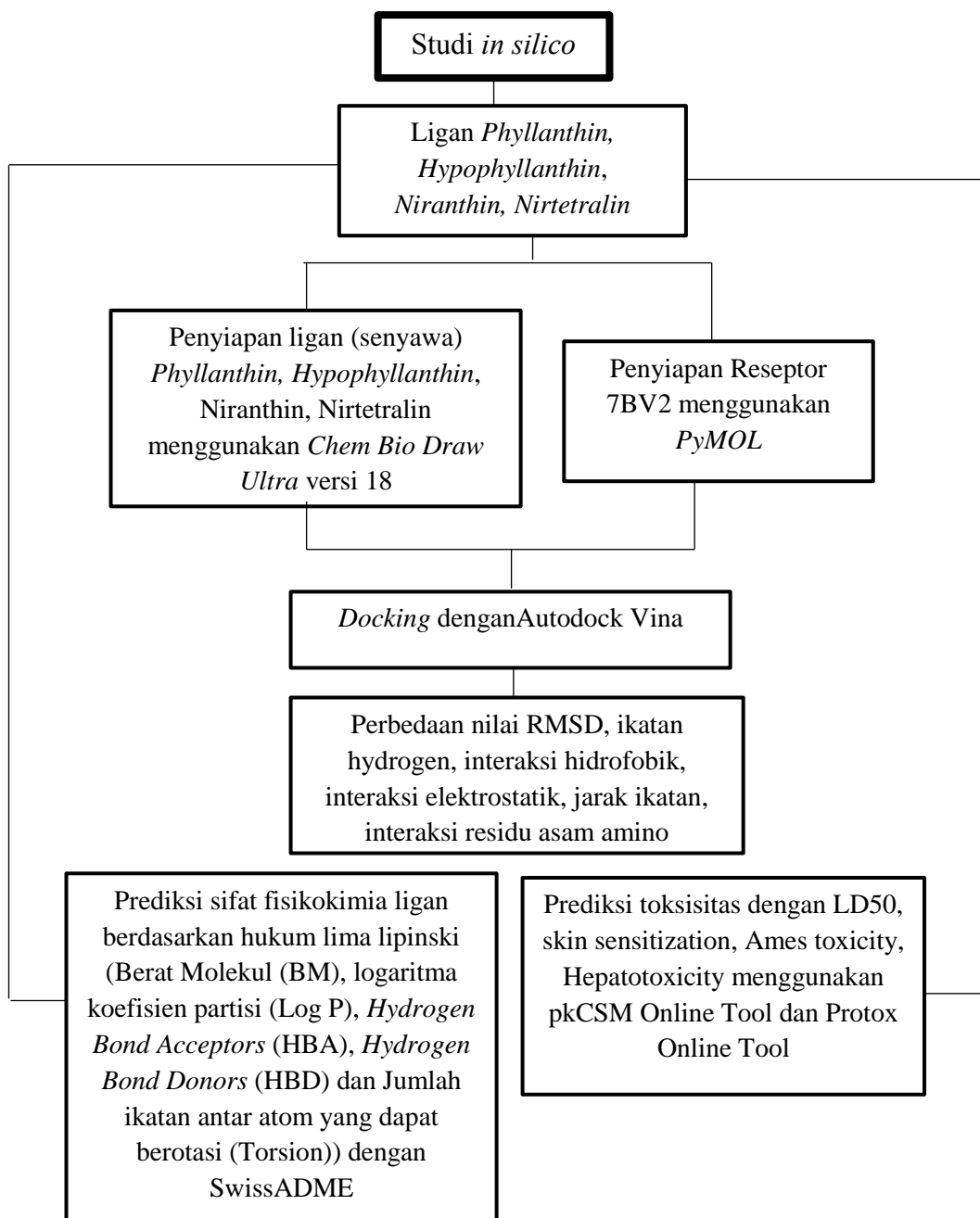


Gambar 4.1 Reseptor RdRp (PDBid: 7BV2)

Sumber: <https://www.rcsb.org/structure/7BV2>

4.5 Skema Kerja Penelitian dan Prosedur Penelitian

4.5.1 Skema Kerja Penelitian



Gambar 4.2 Skema Kerja Penelitian

4.5.2 Prosedur Penelitian

4.5.2.1 Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas Senyawa

Prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas senyawa dilakukan dengan cara menggambar struktur molekul 2D dari senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Niranthin* menggunakan aplikasi Chem Bio Draw Ultra versi 18. Setelah itu disalin kode SMILES dari setiap senyawa kemudian dimasukkan dalam aplikasi online SwissADME untuk memprediksikan sifat fisikokimia senyawa dan mendapatkan parameter yang diklasifikasikan ke dalam Hukum Lima Lipinski. Selanjutnya untuk prediksi toksisitas berdasarkan LD₅₀, *skin sensitization*, *Ames toxicity*, dan *Hepatotoxicity* dilakukan menggunakan aplikasi *pkCSM Online Tool*.

4.5.2.2 Preparasi Ligan

Ligan atau senyawa yang berupa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Niranthin*, dan *Nirtetralin* dipreparasi dengan digambar struktur molekul 2D-nya menggunakan aplikasi Chem Bio Draw Ultra versi 18, kemudian dikonversikan struktur 2D tadi ke dalam model struktur 3D menggunakan aplikasi Chem 3D Ultra versi 18 dengan cara klik *view*, klik *show chem 3D hotlink window*, lalu klik *launch chem 3D*. Selanjutnya dilakukan minimalisasi energi dengan cara klik *calculation*, klik *MMF94*, klik *perform MMF94 minimization*, klik *run* pada aplikasi Chem 3D Ultra versi 18. Setelah itu disimpan hasil struktur 3D senyawa tersebut dengan format PDB file.

4.5.2.3 Preparasi Reseptor

Berikut langkah-langkah yang dilakukan dalam preparasi reseptor, diantaranya adalah:

1. Reseptor yang akan digunakan yaitu RdRp (PDBid: 7BV2) terlebih dahulu diunduh pada website RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/structure/7BV2>) dan disimpan dalam format PDB.
2. Struktur protein (reseptor) dipisahkan dari pelarut, native ligan atau residu non standar menggunakan aplikasi PyMol, dengan cara klik file, klik open pilih file reseptor yang struktur proteinnya akan dipisahkan, setelah itu akan muncul tampilan 3D dari struktur protein tersebut. Rantai molekul, native ligan, dan residu yang tidak diperlukan dihilangkan dengan cara klik display, klik sequence, lalu diblok molekul air (bertanda 000)/ ligand/ protein chains, lalu klik remove. Setelah selesai disimpan reseptor dalam format .pdb.
3. *Native ligand* pada reseptor dipisahkan dari struktur protein untuk validasi reseptor menggunakan PyMol, dengan cara klik file, klik open pilih file reseptor yang *native ligandnya* akan dipisahkan, setelah itu akan muncul tampilan 3D dari struktur reseptor tersebut. Protein (asam amino) dan pelarut yang tidak diinginkan dihilangkan dengan cara klik display, klik sequence, lalu diblok molekul air (bertanda 000)/ protein chains, kemudian klik remove. Setelah selesai disimpan *native ligand* tersebut dalam format .pdb.

4.5.2.4 Penentuan Binding Site dan Grid Box

Berikut langkah-langkah yang dilakukan dalam penentuan binding site dan grid box, diantaranya adalah:

1. Reseptor (Protein) RdRp SARS-CoV-2 dengan kode PDBid: 7BV2 yang telah diunduh dibuka menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*, dengan cara klik file kemudian open, dipilih file reseptor yang akan digunakan, setelah itu akan muncul tampilan dalam bentuk 3D.
2. Binding site dari reseptor ditentukan dengan cara klik define and edit binding site kemudian klik from receptor cavities untuk melihat cavity dari suatu reseptor. Setelah itu klik from PDB site records untuk melihat bonding site berdasarkan website PDB. Selanjutnya klik residu asam amino sesuai dengan literatur, lalu klik from current selection. Kemudian klik *native ligand*, klik from current selection. Setelah itu pilih cavities dan binding site yang masuk dalam residu asam amino dari literatur dan *native ligand* kemudian klik kanan pilih Attributes untuk melihat grid box.
3. Hasil binding site reseptor dicatat atau disimpan dalam format .txt.
4. File reseptor dan *native ligand* dimasukkan ke dalam aplikasi MGLTools kemudian klik grid selanjutnya center on ligand untuk menentukan besar grid box yang diperlukan. File grid box disimpan dalam format txt..

4.5.2.5 Penambatan Ligand-Protein

Berikut langkah-langkah yang dilakukan dalam penambatan antara ligan dengan reseptor (protein), diantaranya adalah:

1. Dilakukan proses docking molekuler antara ligan (struktur senyawa 3D) dengan reseptor dilakukan menggunakan aplikasi Autodock Vina.

2. Dibuka aplikasi CMD kemudian klik vina.exe, dicari folder tempat file reseptor yang telah dipreparasi dan senyawa uji serta pembanding. Kemudian copy alamat folder file reseptor dan senyawa uji serta pembanding.
3. Dilakukan proses docking dengan cara ketik vina.exe –config grid.txt.
4. Dilakukan pengulangan sebanyak 3 kali
5. Hasil senyawa yang telah didocking disimpan dalam format .pdbqt..

4.6 Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini didasarkan pada data hasil prediksi sifat fisikokimia, docking molekuler, dan prediksi toksisitas terhadap senyawa yang berpotensi sebagai bahan obat. Prediksi sifat fisikokimia didasarkan pada Hukum Lima Lipinski diantaranya berat molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), jumlah ikatan antar atom yang dapat berotasi (Torsion), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donor* (HBD). Prediksi toksisitas didasarkan pada parameter yang meliputi LD₅₀, *skin sensitization*, *Ames toxicity*, dan *Hepatotoxicity*. Hasil yang diperoleh disajikan dalam bentuk tabel. Sedangkan untuk analisis data hasil docking molekuler hal pertama yang dianalisa yaitu validasi antara reseptor dan *native ligand* dengan target nilai RMSD < 2 Å. Validasi reseptor yang telah mencapai hasil, dilakukan analisis data pada senyawa uji dan pembanding remdesivir. Analisa data dilakukan berdasarkan nilai RMSD, nilai afinitas, ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, interaksi elektrostatik, dan interaksi residu asam amino. Semua pengujian dilakukan replikasi sebanyak 3 kali. Hasil yang diperoleh disajikan dalam bentuk tabel statistic. Analisa

dilakukan secara deskriptif untuk mengetahui perbedaan nilai afinitas dan interaksi residu asam amino senyawa uji dengan senyawa pembanding.

BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian mengenai potensi senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin* dari tanaman meniran (*Phyllanthus niruri* L.) dilakukan dengan metode komputasi secara *in silico* melalui proses docking molecular. Senyawa-senyawa yang digunakan ini telah diteliti sebelumnya dan terbukti memiliki aktivitas farmakologis sebagai antivirus (Liu, *et al*, 2011, Husain, *et al*, 2014, Wahyuni, *et al*, 2019). Senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin* merupakan senyawa golongan lignan yang terkandung dalam tanaman meniran (Taylor, 2003). Studi *in silico* yang dilakukan dalam penelitian ini antara lain memprediksi sifat fisikokimia, prediksi toksisitas, serta mengetahui interaksi antara senyawa dengan reseptor.

5.1 Prediksi Sifat Fisikokimia dan Toksisitas Senyawa

Prediksi sifat fisikokimia dan toksisitas dari suatu senyawa dapat dilakukan dengan memasukkan Code SMILES dari setiap senyawa. Kode Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES) merupakan suatu cara yang digunakan untuk membaca kode ikatan kimia, yang bertujuan untuk melakukan pengenalan serta untuk mengetahui informasi kimia secara komputasi. Kode SMILES adalah suatu kode ikatan kimia modern yang dikonversi menjadi sebuah baris sehingga memudahkan proses klasifikasi pada sistem, hal ini berguna untuk senyawa, dikarenakan senyawa memiliki susunan yang sulit diproses pada computer (Alfiyanti *et al*, 2019). Hasil Code SMILES ditunjukkan pada tabel 5.1.

Tabel 5.1 Hasil code SMILES senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin*

Nama Senyawa	Code SMILES
<i>Phyllanthin</i> 4,4'-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-bis(methoxymethyl)butane-1,4-diyl)bis(1,2-dimethoxybenzene)	<chem>COC(C=C1)=C(OC)C=C1C[C@@H](COC)[C@@H](COC)CC2=CC(OC)=C(OC)C=C2</chem>
<i>Hypophyllanthin</i> (8 <i>R</i> ,9 <i>S</i>)-9-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methoxy-7,8-bis(methoxymethyl)-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-d][1,3]dioxole	<chem>COC1=CC=C(C=C1OC)[C@@H]2[C@@H](COC)C(COC)CC3=C2C(OC4)=C4C(OC)=C3</chem>
<i>Nirtetralin</i> (5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methoxy-6,7-bis(methoxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtho[2,3-d][1,3]dioxole	<chem>COC1=C(OCO2)C2=CC3=C1[C@@H](C4=CC=C(OC)C(OC)=C4)[C@@H](COC)[C@@H](COC)C3</chem>
<i>Niranthin</i> 6-(3-(3,4-dimethoxybenzyl)-4-methoxy-2-(methoxymethyl)butyl)-4-methoxybenzo[d][1,3]dioxole	<chem>COC1=CC(CC(COC)C(COC)CC2=CC(OC)=C(OC)C=C2)=CC3=C1OC O3</chem>
<i>Remdesivir</i> ((2-ethylbutyl (2 <i>S</i>)-2-[[[(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-(4-aminopyrrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxyoxolan-2-yl]methoxyphenoxyphosphoryl]amino]propanoate)	<chem>C[C@@H](NP(OC1=CC=CC=C1)(OC[C@@H]2O[C@@](C#N)(C3=CC=C4C(N)=NC=NN43)[C@@H](O)[C@@H]2O)=O)C(OCC(CC)CC)=O</chem>

5.1.1 Prediksi Sifat Fisikokimia

Prediksi sifat fisikokimia suatu senyawa didasarkan pada hukum lima Lipinski yang bertujuan untuk mengetahui senyawa uji memiliki sifat mudah diabsorpsi dan permeabilitas yang baik (Syahputra, 2014). Prediksi ini dapat dilakukan dengan menggunakan aplikasi online *SwissADME* dengan cara memasukkan code SMILES dari setiap senyawa yang telah didapatkan. Parameter untuk sifat fisikokimia ini meliputi Hukum Lima Lipinski yang meliputi Berat Molekul (BM), logaritma koefisien partisi oktanol/air (Log P), *Hydrogen Bond Acceptors* (HBA), *Hydrogen Bond Donors* (HBD) serta parameter lain yaitu Torsion (jumlah atom yang dapat berotasi). Berikut hasil prediksi sifat fisikokimia yang ditunjukkan pada tabel 5.2.

Tabel 5.2 Hasil prediksi sifat fisikokimia dari senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin*.

Senyawa	Parameter Hukum Lima Lipinski					Penerapan Hukum Lima Lipinski
	BM (g/mol)	Log P	HBA	HBD	Torsion	
<i>Phyllanthin</i>	418.52	4.03	6	0	13	Ya (Tidak ada penyimpangan)
<i>Hypophyllanthin</i>	430.49	3.65	7	0	8	Ya (Tidak ada penyimpangan)
<i>Nirtetralin</i>	430.49	3.65	7	0	8	Ya (Tidak ada penyimpangan)
<i>Niranthin</i>	432.51	3.75	7	0	12	Ya (Tidak ada penyimpangan)
<i>Remdesivir</i>	602.58	0.18	12	4	14	Tidak (3 Penyimpangan)

Keterangan :

BM : Berat Molekul ≤ 500

Log P : Koefisien partisi ≤ 5

Σ HBA : Jumlah hidrogen aseptor ≤ 10

Σ HBD : Jumlah hidrogen donor ≤ 5

Torsion: Jumlah atom yang dapat berotasi ≤ 10

Menurut Lipinski *et al* (1997), suatu senyawa yang akan diuji apabila memiliki nilai berat molekul lebih besar dari 500, nilai log koefisien partisi oktanol/air (Log P) lebih dari 5, mempunyai ikatan –H donor (HBD) lebih dari 5, dan ikatan –H aseptor (HBA) yang dinyatakan dengan jumlah gugus O-H dan N-H lebih dari 10, maka senyawa tersebut dianggap tidak memenuhi Hukum Lima Lipinski, dan akan sulit diabsorpsi serta memiliki permeabilitas yang buruk. Selain parameter Hukum Lima Lipinski terdapat parameter lain yaitu nilai Torsion. Senyawa dapat dikatakan baik apabila memiliki ikatan hidrogen yang berotasi (Torsion) tidak lebih dari 10. Torsion ini berhubungan dengan fleksibilitas dan permeabilitas obat. Obat IV biasanya memiliki BM lebih tinggi daripada obat oral dan nilai log P rendah. Hal ini menunjukkan bahwa struktur ini

lebih cenderung memiliki jumlah ikatan yang dapat berotasi (Tosion) lebih tinggi, yang mengakibatkan molekul obat menjadi jauh lebih kaku secara struktural (Chagas *et al*, 2018).

Hasil yang didapatkan dari tabel 5.2 diatas menunjukkan bahwa senyawa yang diuji yaitu *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin* memiliki berat molekul yang kurang dari 500, Log P kurang dari 5, HBA kurang dari 10, serta HBD kurang dari 5. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa-senyawa tersebut telah memenuhi Hukum Lima Lipinski. Sehingga dapat diprediksi bahwa senyawa-senyawa tersebut akan mudah diabsorsi serta memiliki permeabilitas yang baik. Namun untuk senyawa pembanding yaitu remdesivir memiliki berat molekul lebih dari 500, Log P kurang dari 5, HBA lebih dari 10, serta HBD lebih dari 5. Remdesivir merupakan obat yang sediaanya berbentuk injeksi, sehingga obat ini tidak berdasar ke Hukum Lima Lipinski, karena aturan ini digunakan untuk menentukan bioavaibilitas suatu obat secara oral. Untuk parameter Torsion, senyawa *Phyllanthin*, *Niranthin*, dan senyawa pembanding *Remdesivir* memiliki nilai torsion yang lebih dari 10, sedangkan senyawa *Hypophyllanthin* dan *Nirtetralin* nilai torsionnya kurang dari 10.

Hukum Lima Lipinski ini dapat digunakan untuk menentukan sifat fisikokimia dari suatu senyawa atau ligan, apakah senyawa tersebut memiliki sifat hidrofobik atau hidrofilik ketika melalui membran sel dengan cara difusi pasif. Apabila suatu senyawa memiliki berat molekul lebih dari 500 Da maka tidak dapat berdifusi melalui membrane sel. Nilai Log P yang lebih dari 5, atau semakin besar nilai Log P, maka senyawa tersebut akan semakin hidrofobik molekulnya.

Hal ini dapat mengakibatkan suatu senyawa memiliki kecenderungan toksisitas yang lebih tinggi, dikarenakan molekul tersebut akan tertahan di lapisan lipid bilayer lebih lama dan terdistribusi lebih luas di dalam tubuh, sehingga dapat mengurangi selektivitas pengikatan pada enzim target. Namun jika nilai Log P terlalu negatif maka molekul tidak dapat melewati membrane lipid bilayer. Nilai Log P dari suatu senyawa dapat dipengaruhi oleh panjangnya rantai karbon, jumlah substituen alkil (-CH₃) dan substituen *lone pairs* (-OH) (Czyrski and Kupczyk, 2013). Jumlah dari donor ikatan hidrogen dan akseptor ikatan hidrogen menggambarkan bahwa semakin tinggi kapasitas ikatan hidrogen maka semakin tinggi pula energi yang dibutuhkan untuk terjadinya proses absorpsi. Aturan Lipinski, secara umum menjelaskan mengenai kelarutan suatu senyawa tertentu yang menembus membrane sel melalui difusi pasif. Aturan ini dapat digunakan untuk membuktikan bahwa senyawa yang diuji memiliki sifat mudah untuk diabsorpsi serta memiliki permeabilitas yang baik (Syahputra, 2014).

Suatu senyawa yang sesuai dengan Hukum Lima Lipinski maka senyawa tersebut diprediksi mampu menembus membrane sel. Dari pernyataan tersebut, dapat dijelaskan bahwa sesuatu akan berjalan dengan lancar jika sesuai dengan ketentuannya (ukurannya). Sebagaimana yang telah dijelaskan dalam Surat Al-Qomar ayat 49 yang berbunyi :

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ

Artinya : “Sesungguhnya, Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran”

Menurut tafsir Quraish Shihab, diterangkan bahwa “Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran yang sesuai dengan hikmah”. Dari ayat tersebut dapat didapatkan pemahaman bahwa Allah SWT telah menciptakan segalanya sesuatu sesuai dengan ukuran masing-masing, tidak ada yang kurang dan tidak ada yang lebih. Dikarenakan ayat ini berbicara mengenai segala sesuatu yang Allah miliki, maka lebih cepat memahaminya dalam arti ketentuan dan sistem yang ditetapkan terhadap segala sesuatu. Yang artinya, apapun yang tidak sesuai dengan ukurannya maka akan sulit mencapai keseimbangan (Shihab, 2002).

5.1.2 Prediksi Toksisitas

Senyawa yang akan diuji selain dilakukan prediksi sifat fisikokimianya, juga dilakukan prediksi toksisitasnya. Uji toksisitas ini dilakukan untuk menilai kemungkinan adanya toksisitas dan resiko-resiko yang dapat muncul dari senyawa uji yang dapat mengakibatkan efek yang tidak diinginkan pada manusia. Uji toksisitas secara *in silico* dapat diketahui dari beberapa parameter diantaranya *LD₅₀*, *Ames Toxicity*, *Skin Sensitization*, dan *Hepatotoxicity*. Toksisitas suatu senyawa dapat diketahui dengan memasukan code SMILES yang telah didapatkan dari senyawa-senyawa tersebut ke dalam kotak code SMILES yang ada pada aplikasi online *pkCSM Online Tool* untuk mendapatkan data *Ames Toxicity*, *Skin Sensitization*, dan *Hepatotoxicity* dan aplikasi *Protox Online Tool* untuk mendapatkan nilai *LD₅₀* dan kelasnya. Berikut hasil prediksi toksisitas yang ditunjukkan pada tabel 5.3.

Tabel 5.3 Hasil Prediksi Toksisitas

Senyawa	Toksisitas				
	LD ₅₀	Kelas LD ₅₀	Hepatotoxicity	Ames Toxicity	Skin Sensitization
<i>Phyllanthin</i>	1300 mg/kg	IV	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Hypophyllanthin</i>	500 mg/kg	IV	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Niranthin</i>	214 mg/kg	III	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Nirtetralin</i>	500 mg/kg	IV	Tidak	Tidak	Tidak
<i>Remdesivir</i>	1000 mg/kg	IV	Ya	Tidak	Tidak

Berdasarkan tabel 5.3 hasil yang didapatkan yaitu senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* serta senyawa pembanding *Remdesivir* memiliki nilai LD_{50} yaitu 1300 mg/kg, 500 mg/kg, 500 mg/kg, 1000 mg/kg dan termasuk ke dalam kelas golongan IV, yang artinya berbahaya jika tertelan. Senyawa *Niranthin* memiliki nilai LD_{50} yaitu 214 mg/kg dan termasuk ke dalam kelas golongan III yang artinya beracun jika tertelan (PBB, 2007). Dalam jurnal Murtisiwi dan Novena (2016), disebutkan jika senyawa yang memiliki nilai LD_{50} sebesar 50-500 mg/kg BB dikategorikan cukup toksik, sehingga senyawa *Niranthin* dengan nilai LD_{50} yaitu 214 mg/kg termasuk kategori cukup toksik. Namun jika senyawa memiliki nilai LD_{50} sebesar 500-5000 mg/kg BB maka dikategorikan sedikit toksik, sehingga senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* serta senyawa pembanding *Remdesivir* termasuk ke dalam kategori sedikit toksik, karena nilai LD_{50} -nya masuk ke dalam rentang 500-5000 mg/kg BB.

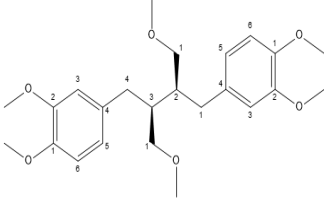
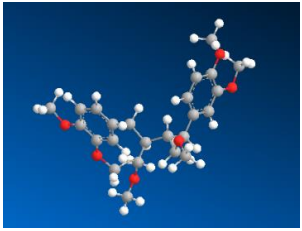
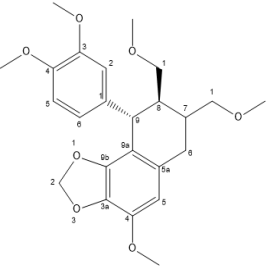

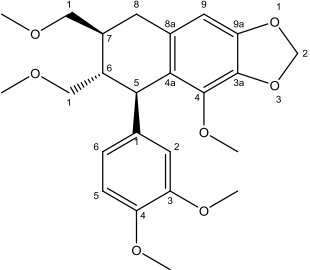

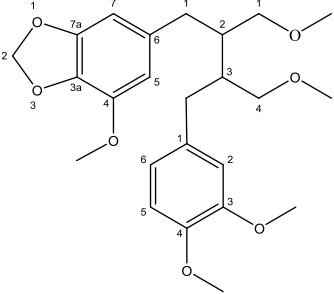
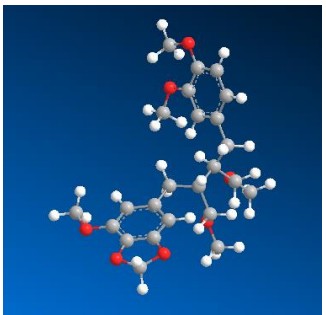
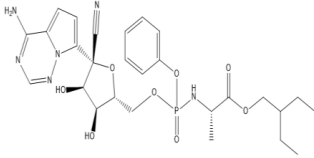
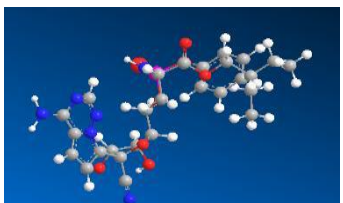
Selain dilakukan uji LD_{50} , keempat senyawa tersebut juga dilakukan uji toksisitas lain seperti *Ames Toxicity*, *Skin Sensitization*, dan *Hepatotoxicity*. Hasil yang didapatkan yaitu semua senyawa uji menunjukkan hasil yang negatif yang

artinya senyawa-senyawa tersebut diprediksi tidak menimbulkan efek kerusakan pada hati, tidak menimbulkan efek mutagenik, serta tidak menimbulkan sensitivitas pada kulit. Pada senyawa pembanding *Remdesivir* hasil yang didapatkan yaitu pada parameter *Hepatotoxicity*. senyawa ini menunjukkan hasil yang positif sehingga dapat diprediksi akan menimbulkan efek kerusakan pada hati. Namun untuk parameter seperti *Ames Toxicity*, dan *Skin Sensitization* hasil yang didapatkan menunjukkan nilai negatif yang artinya senyawa Remdesivir dapat diprediksi tidak menimbulkan efek mutagenic serta tidak menimbulkan sensitivitas pada kulit.

5.2 Preparasi Ligan

Preparasi ligan dilakukan dengan menggunakan aplikasi Chem Bio Draw Ultra versi 18 dan Chem 3D Ultra versi 18. Ligan yang digunakan dalam penelitian studi *in silico* ini antara lain *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin*. Ligan-ligan tersebut digambar struktur molekul 2D-nya menggunakan aplikasi Chem Bio Draw Ultra versi 18, kemudian dikonversi ke dalam bentuk 3D menggunakan aplikasi Chem 3D Ultra versi 18. Tujuan senyawa dibuat model struktur dalam bentuk 3D dikarenakan pada semua tahap docking harus menggunakan model struktur 3D. Berikut hasil struktur senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin* yang telah digambar dalam bentuk 2D dan 3D.

Tabel 5.4 Struktur senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin* dalam bentuk 2D dan 3D

No	Senyawa	2D	3D
1.	<i>Phyllanthin</i>		
2.	<i>Hypophyllanthin</i>		
3.	<i>Nirtetralin</i>		
4.	<i>Niranthin</i>		
5.	<i>Remdesivir</i>		

Dari tabel 5.4 didapatkan struktur 2D serta 3D dari senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin*. Hasil dari struktur 3D senyawa-senyawa tersebut selanjutnya akan dilakukan minimalisasi energi. Minimalisasi energi dapat digunakan untuk mempermudah dan menyetabilkan susunan ikatan selama penambatan molekul, penambahan hidrogen. Proses minimalisasi dilakukan dengan menggunakan aplikasi Chem 3D Ultra versi 18 dengan metode *MMFF94*. Metode *MMFF94* merupakan suatu metode yang digunakan untuk meminimalisasi energi berdasarkan medan gaya (force field). Hal ini digunakan untuk membantu meningkatkan ketepatan dan performa hasil penambatan molekuler (Hanif *et al*, 2020). Metode force field, yang didasari pada mekanika molekuler, memperlakukan molekul sebagai objek mekanika, misalnya atom merupakan sterik umum yang dihubungkan oleh “pegas” dan interaksi antar-antar atom ditentukan oleh energi potensial. Energi potensial ini merupakan penjumlahan dari stretching energy (energi yang mempertahankan vibrasi ikatan dan bergantung pada jarak antar atom), bending energy (energi yang bergantung pada sudut antara dua ikatan), torsion energy (energi yang memperhitungkan momen gaya yang dihasilkan oleh putaran sudut dihedral yang dibentuk 4 atom), dan non bonded interaction energy (jumlah dari interaksi elektrostatik dan gaya van der waals dari atom-atom yang tidak saling berikatan) (Pranowo, 2016).

Proses minimalisasi ini dilakukan sebanyak 3 kali untuk mendapatkan hasil energi minimal senyawa yang valid. Dilakukannya proses minimalisasi dengan metode *MMFF94* ini bertujuan agar senyawa-senyawa tersebut menghasilkan bentuk stereokimia yang paling stabil. Selain itu minimalisasi ini

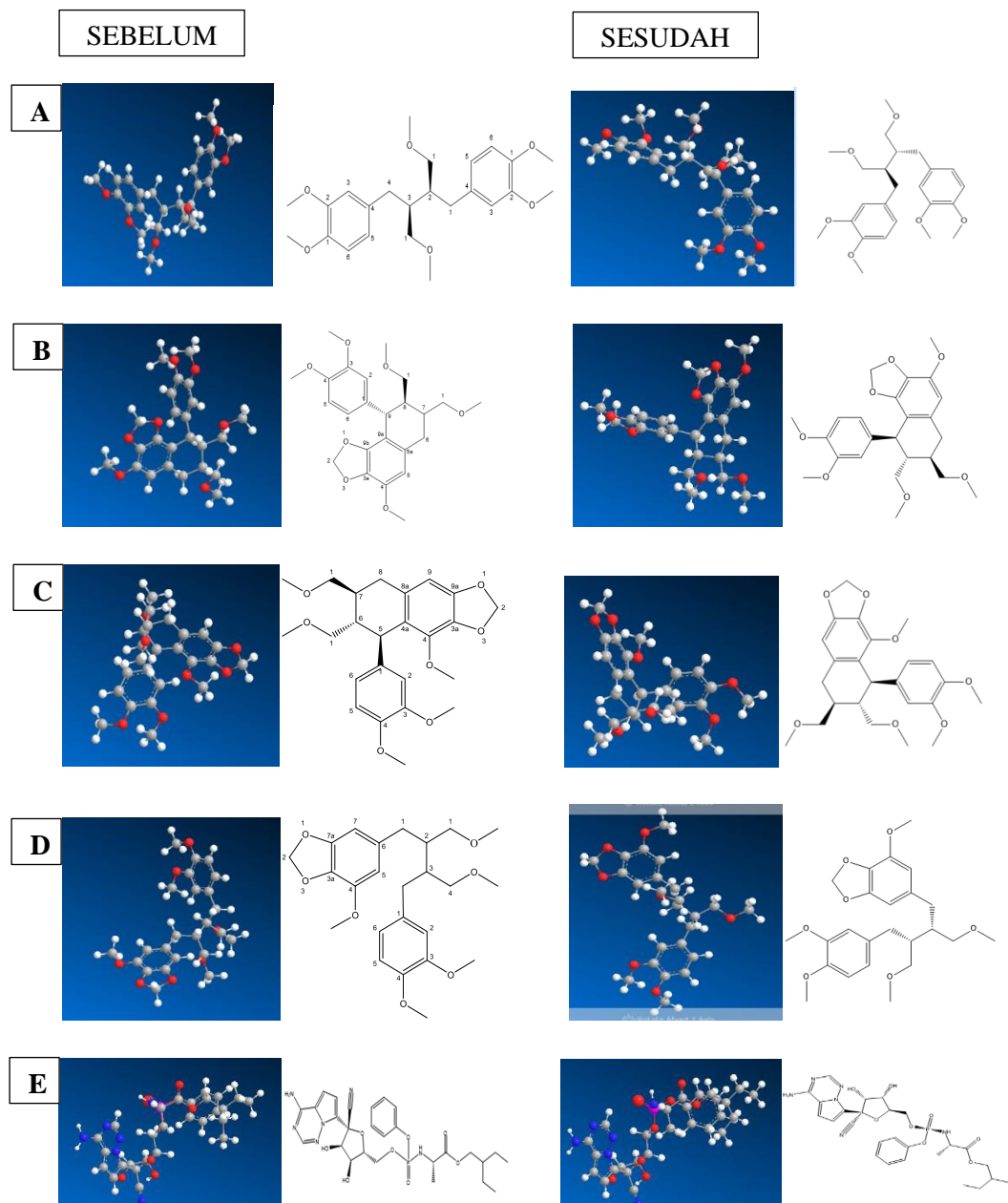
bertujuan untuk menentukan energi seminimal mungkin pada bentuk stereokimia dan bentuk yang paling stabil untuk dilakukan docking dengan reseptor uji. Proses dari minimalisasi energi dipengaruhi oleh jarak, sudut, dan sudut torsi dari masing-masing senyawa yang mendekati senyawa sebenarnya sehingga proses geometrinya berlangsung cepat. Hasil minimalisasi energi ditunjukkan pada tabel 5.5.

Tabel 5.5 Hasil minimalisasi energi dari senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin* dengan MMFF94.

Senyawa	Energi Minimal (kcal/mol)			Rerata (kcal/mol)
	Replikasi I	Replikasi II	Replikasi III	
<i>Phyllanthin</i>	112.24	112.239	112.238	112.239
<i>Hypophyllanthin</i>	106.76	106.759	106.758	106.759
<i>Nirtetralin</i>	109.565	109.532	109.532	109.543
<i>Niranthin</i>	106.911	106.906	106.905	106.907
<i>Remdesivir</i>	-1.939	-1.945	-1.947	-1.944

Berdasarkan tabel 5.5 didapatkan hasil rerata minimalisasi energi dari senyawa *Phyllanthin* yaitu sebesar 112.239 kcal/mol, senyawa *Hypophyllanthin* sebesar 106.759 kcal/mol, senyawa *Nirtetralin* sebesar 109.543 kcal/mol, senyawa *Niranthin* sebesar 106.907 kcal/mol dan senyawa pembanding *Remdesivir* sebesar -2.46371 kcal/mol. Hasil energi tersebut merupakan hasil rerata energi minimum pada bentuk stereokimia dan dalam bentuk stabil dari senyawa-senyawa tersebut untuk nantinya dilakukan proses docking. Energi hasil minimalisasi energi bernilai negatif menandakan bahwa struktur hasil minimalisasi energi stabil (Dewi *et al*, 2013). Dari kelima senyawa tersebut diperkirakan urutan senyawa yang memiliki bentuk paling stabil adalah *Remdesivir*, *Hypophyllanthin*, *Niranthin*,

Nirtetralin, dan Phyllanthin. Berikut hasil optimasi senyawa uji yang ditunjukkan pada gambar 5.1.



Gambar 5.1 Optimasi senyawa (A) Phyllanthin, (B) Hypophyllanthin, (C) Nirtetralin, (D) Niranthin, (E) Remdesivir
(Sumber Dokumentasi Menggunakan Aplikasi ChemDraw 3D)

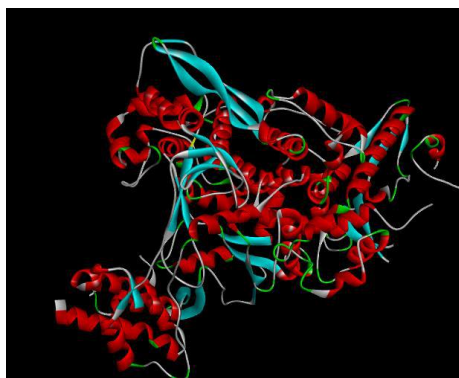
5.3 Preparasi Reseptor

Reseptor atau protein target yang akan digunakan dalam penelitian ini yaitu reseptor RdRp dari SARS-CoV-2. Reseptor ini diunduh terlebih dahulu pada website RSCB PDB (<https://www.rcsb.org/>). Pengunduhan reseptor dipilih dalam bentuk tiga dimensi dan disimpan dalam bentuk *.pdb. Reseptor RdRp yang dipilih adalah reseptor RdRp dengan kode atau identitas protein yaitu 7BV2. Struktur RdRp (7BV2) terdiri dari 3 sub unit yaitu unit A merupakan nsp 12 atau yang disebut dengan RdRp, sub unit B merupakan nsp 8 sedangkan sub unit C merupakan nsp 7 serta terdapat *native ligand* yaitu [(2~{R},3~{S},4~{R},5~{R})-5-(4-azanylpyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-bis(oxidanyl)oxolan-2-yl]methyl dihydrogen phosphate (Yin *et al*, 2020). Pemilihan reseptor ini dikarenakan sebagian besar virus memerlukan RdRp untuk bereplikasi dan transkripsi genom virus, serta terdapat obat sintesis yang bekerja pada RdRp, salah satunya yaitu Remdesivir (Neldi and Suhajarno, 2020).

Reseptor yang telah diunduh ini didapatkan struktur makromolekul berupa protein yang terikat dengan ligan, pelarut serta residu non-standar. Selanjutnya dilakukan pemisahan struktur dengan ligan, pelarut serta residu non-standar yang terikat menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*. Residu-residu non standar yang akan dihilangkan yaitu nsp-7 dan nsp-8, residu ini merupakan satu kesatuan yang kompleks dengan RdRp (nsp-12). Penghilangan residu non standar ini bertujuan agar tidak mengganggu proses penambatan. *Native ligand* yang terikat juga perlu dihilangkan, karena ligan ini terikat pada sisi aktif reseptor yang dapat mengakibatkan hambatan bagi ligan lain untuk berikatan. Sedangkan

adanya molekul air juga dapat mengganggu proses penambatan sehingga perlu dihilangkan. Struktur reseptor yang telah dipisahkan tersebut disimpan dalam format .pdb.

Langkah selanjutnya yaitu optimasi struktur makromolekul menggunakan aplikasi *MGL Tools*. Tahapan ini meliputi penghilangan molekul air kembali serta penambahan atom hidrogen. Penghilangan molekul air bertujuan agar tidak terjadi interaksi antara air dengan senyawa atau ligan yang akan ditambatkan dengan reseptor (Lemmon and Jens, 2013). Penambahan atom hidrogen dilakukan karena dengan adanya atom hidrogen dapat mempengaruhi hasil penambatan dengan terbentuknya ikatan hidrogen. Setelah itu, ditambahkan *Kollman charges* yang bertujuan untuk menambahkan muatan pada residu asam amino yaitu energi potensial elektrostatis. Selanjutnya reseptor ditambahkan dengan muatan gasteiger dengan tujuan agar reseptor dapat menyesuaikan dengan lingkungan penambatan molekul (Huey *et al*, 2016, Kolina *et al*, 2018). Struktur reseptor yang telah siap kemudian disimpan dalam format .pdbqt.



Gambar 5.2 Hasil Preparasi Reseptor 7BV2

(Sumber: dokumentasi menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*)

5.4 Penentuan Binding Site dan Grid Box

Secara umum protein memiliki wilayah pengikatan yang terbatas sehingga ketika melakukan studi docking dilakukan terlebih dahulu penentuan area pengikatan atau *binding site*. Selain itu dalam proses docking juga perlu dilakukan pengaturan terhadap *grid box* (ukuran) yang bertujuan untuk dapat menentukan ruang koordinat antara ligan dengan reseptor (Kolina *et al*, 2018). Penentuan binding site dapat dilakukan menggunakan aplikasi *Discovery Studio Visualizer* sedangkan *grid box* dilakukan dengan aplikasi MGL Tools.

Penentuan binding site dengan aplikasi *Discovery Studi Visualizer* dapat ditentukan tempat pengikatannya berdasarkan struktur yang diperoleh dari Protein Data Bank, aplikasi *Discovery Studio Visualizer* dan jurnal penelitian yang diperoleh sebelumnya. Berdasarkan literatur dari Koulgi *et al* (2020) dan Dahab *et al* (2020) diketahui bahwa residu asam amino seperti Lys545, Arg553, Asp623, Asn691, Ser682 dan Leu759 pada reseptor RdRp SARS-CoV 2 (PDBid: 7BV2) dapat membentuk interaksi antara protein dengan *native ligand* (Remdesivir). Dari hasil tersebut ditemukan cavity yang sesuai kemudian didapatkan ukuran center $x = 91.776$, $y = 91.56$, dan $z = 104.4863$. Langkah selanjutnya yaitu penentuan grid box menggunakan aplikasi MGL Tools. Hasil yang didapatkan yaitu ukuran grid box sebesar $x = 8\text{\AA}$, $y = 8\text{\AA}$, dan $z = 10\text{\AA}$. Kedua hasil tersebut yaitu hasil *binding site* dan *grid box* disimpan dalam format .txt yang nantinya digunakan dalam proses docking.

5.5 Penambatan Ligan dan Protein

Penambatan ligan terhadap protein reseptor dengan metode docking molekuler menjadi tahapan penting dalam metode *in silico* untuk mengetahui aktivitas atau interaksi antara ligan dengan protein reseptor. Prinsip dari docking molekuler yaitu adanya interaksi (ikatan) antara makromolekul (protein) dengan ligan ikatan tersebut terjadi secara lock and key. Secara umum docking dapat dilakukan dengan dua metode yaitu rigid docking dan fleksibel docking. Metode docking yang digunakan dalam penelitian ini yaitu fleksibel docking, hal ini dikarenakan metode docking secara fleksibel merupakan metode docking yang umum digunakan karena ikatan kompleks dan fleksibilitas konformasi antara ligan dan protein menjadi parameter utama dalam penilaian afinitas docking (Sousa *et al*, 2006).

Proses docking ini dilakukan dengan menggunakan aplikasi Autodock Vina. Aplikasi ini dipilih sebagai aplikasi penambatan dikarenakan memiliki kelebihan yaitu dapat memberikan hasil penambatan mulai terbaik hingga terburuk secara tepat dan cepat (Trott dan Olson, 2010). Program Autodock Vina ini dijalankan menggunakan sistem command prompt yang merupakan sistem yang dapat dijalankan dengan menginput kode tertentu dalam bentuk teks. Parameter docking dalam program Autodock Vina yaitu sebuah scoring function, yang mana sebuah metode penilaian kualitas pengikatan ligan pada reseptor yang didasarkan pada fungsi perhitungan energi ikatan antara ligan dan reseptor (Widodo *et al*, 2018).

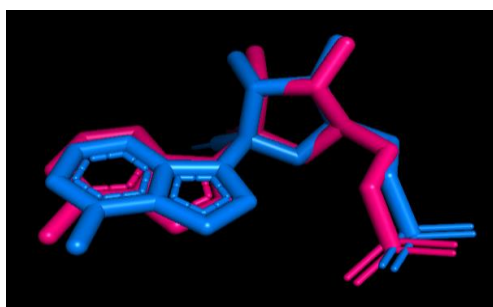
5.5.1 Validasi Reseptor

Validasi Reseptor dilakukan dengan cara redocking antara native ligan atau ligan yang terikat dengan reseptor 7BV2 yang telah dipreparasi dengan reseptor itu sendiri yaitu 7BV2 yang juga telah dipreparasi. Parameter yang dilihat dari proses validasi ini yaitu nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). RMSD merupakan parameter yang menggambarkan seberapa besar perubahan interaksi antara protein dengan ligan pada struktur Kristal sebelum dan sesudah di docking untuk mengetahui nilai penyimpangannya. Validasi reseptor dapat dinyatakan valid jika memiliki nilai $RMSD \leq 2\text{\AA}$ (Sari *et al*, 2020). Nilai RMSD yang semakin kecil menunjukkan bahwa posisi ligan dapat diperkirakan semakin baik dikarenakan lebih mendekati konformasi aslinya (Lestari, 2015). Sedangkan jika nilai $RMSD > 2\text{\AA}$ menunjukkan nilai penyimpangan yang lebih besar dari hasil perhitungan (Ferwadi *et al*, 2017). Proses validasi reseptor dilakukan sebanyak tiga kali. Hasil validasi reseptor ditunjukkan pada tabel 5.6.

Tabel 5.6 Hasil Validasi Reseptor

Senyawa	Nama Reseptor	Center	Grid Box	RMSD			Rata-rata RMSD
				Replikas i I	Replikas i II	Replikas i III	
<i>[(2~{R},3~{S}),4~{R},5~{R})-5-(4-azanylpyrrol-2,1-fl[1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-bis(oxidanyl)oxolan-2-yl]methyl dihydrogen phosphate.</i>	<i>RNA dependent RNA polymerase</i> PDB ID: 7BV2	X : 91.776 Y : 91.56 Z : 104.86 3	X : 8 Y : 8 Z : 10	1.236 Å	1.201 Å	1.203 Å	1.213 Å

Berdasarkan tabel 5.6 Reseptor 7BV2 telah dilakukan validasi reseptor dengan replikasi sebanyak 3 kali dengan hasil yang berbeda-beda. Hal ini menunjukkan bahwa *native ligand* menempati posisi docking yang berbeda, walaupun posisinya tidak terlalu besar. Perbedaan tersebut dapat dikarenakan oleh metode docking yang digunakan yaitu fleksibel docking, sehingga menyebabkan ligan menjadi fleksibel yang memungkinkan ligan untuk melakukan penyesuaian struktur demi mencapai konformasi yang stabil saat berikatan pada sisi aktif reseptor (Muttaqin *et al*, 2019). Hasil rata-rata nilai RMSD yang didapatkan sebesar 1.213 Å. Hasil ini menunjukkan bahwa reseptor RdRp dengan kode PDB ID 7BV2 dapat digunakan untuk proses docking dikarenakan memiliki nilai RMSD rendah $\leq 2\text{Å}$ yang artinya terdapat kemiripan antara *native ligand* sebelum dan sesudah redocking. Hasil redocking tersebut dianalisis dan divisualisasikan menggunakan aplikasi *PyMOL*. Berikut gambar hasil *native ligand* sebelum dan sesudah redocking.



Gambar 5.3 Hasil visualisasi *Native ligand* Reseptor 7BV2 Sebelum (biru) dan Sesudah (pink) Redocking
(Sumber: Dokumentasi Menggunakan Aplikasi PyMol)

5.5.2 Hasil Penambatan Ligand-Protein

Hasil yang didapatkan dari proses penambatan ialah nilai afinitas serta interaksi residu asam amino antara ligan dengan reseptor. Penentuan apakah suatu senyawa yang diprediksi memiliki aktivitas yang lebih baik diperlukan senyawa obat pembanding sebagai kontrol. Senyawa uji yang memiliki nilai afinitas lebih rendah dari senyawa pembanding maka dapat diprediksi memiliki kemampuan berikatan yang lebih stabil dibandingkan senyawa pembanding (Suhadi *et al*, 2019). Selain itu, interaksi residu asam amino dapat digunakan untuk menentukan apakah senyawa uji tersebut memiliki aktivitas biologis yang sama dengan senyawa pembanding ataupun *native ligand* (Prasetiawati *et al*, 2021).

5.5.2.1 Penentuan Nilai Binding Affinity

Afinitas pengikatan (*binding affinity*) merupakan ukuran kemampuan obat untuk berikatan dengan reseptor. Nilai ini dapat mempengaruhi kestabilan interaksi antara ligan dengan reseptor pada binding site. Semakin rendah nilai nilai binding affinity maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin tinggi, begitu pula sebaliknya semakin tinggi nilai binding affinity maka afinitas antara reseptor dengan ligan semakin rendah (Saputri, *et al*, 2016). Artinya jika nilai binding affinity semakin rendah maka semakin kuat ikatan antara protein dengan senyawa (Hanif *et al*, 2020). Ligan dan reseptor yang berikatan cenderung berada pada kondisi yang paling rendah, kondisi ini menyebabkan molekul akan berada pada keadaan yang stabil. Artinya semakin rendah nilai Binding Affinity yang didapatkan maka semakin stabil pula interaksi antara ligan dengan reseptor (Arwansyah, *et al* 2014). Hasil penambatan dapat dilihat pada tabel 5.7.

Tabel 5.7 Hasil Penambatan antara Ligan dengan Reseptor

Senyawa	Binding Affinity (kcal/mol)			
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	Rata – Rata
<i>Phyllanthin</i>	-4.5	-4.5	-4.5	-4.5
<i>Hypophyllanthin</i>	-5.3	-5.3	-5.3	-5.3
<i>Niranthin</i>	-5.4	-5.4	-5.4	-5.4
<i>Nirtetralin</i>	-4.9	-4.9	-4.9	-4.9
<i>Native ligand</i>	-5.1	-5.1	-5.1	-5.1
<i>Remdesivir</i>	-5.2	-5.2	-5.2	-5.2

Berdasarkan tabel 5.7 hasil binding affinity setelah dilakukan proses docking antara tersebut dengan reseptor uji menunjukkan hasil yang berbeda-beda. Senyawa *Phyllanthin* memiliki nilai binding affinity yang paling tinggi dengan rerata sebesar -4,6 kcal/mol. Senyawa *Niranthin* memiliki nilai binding affinity paling rendah dengan rerata sebesar -5,4 kcal/mol. Senyawa *Phyllanthin*, dan *Nirtetralin* memiliki nilai binding affinity yang lebih tinggi dibandingkan dengan dengan native ligan dari reseptor uji serta senyawa pembanding remdesivir. Sedangkan senyawa *Hypophyllanthin* dan *Niranthin* memiliki nilai binding affinity yang lebih rendah jika dibandingkan dengan native ligan dari reseptor uji serta senyawa pembanding remdesivir. Nilai binding affinity senyawa uji yang lebih rendah daripada senyawa pembanding maka kemungkinan senyawa uji memiliki selektivitas atau kemampuan berikatan yang lebih baik pada reseptor uji (Mulatsari *et al*, 2020). Sehingga senyawa *Hypophyllanthin* dan *Niranthin* dapat berpotensi memiliki afinitas ikatan lebih baik terhadap reseptor RdRp SARS-CoV-2.

5.5.5.2 Interaksi Ligand dan Reseptor

Interaksi antara ligand dan reseptor dapat dilakukan visualisasi untuk mengidentifikasi residu-residu dari protein reseptor yang berperan penting pada area binding site (Arwansyah *et al*, 2014). Interaksi ini dilakukan untuk memastikan bahwa ligand dapat berikatan dengan tempat pengikatan (binding site) protein tersebut. Interaksi yang dapat diamati berupa ikatan hidrogen, interaksi elektrostatik dan interaksi hidrofobik serta jarak ikatan yang terjadi (Prasetiawati *et al*, 2021). Visualisasi dapat dilakukan dengan aplikasi *Discovery Studio Visualizer*. Berikut hasil visualisasi interaksi residu asam amino yang ditunjukkan pada tabel 5.8 dan gambar 5.4.

Tabel 5.8 Interaksi Residu Asam Amino antara Ligand dengan Reseptor

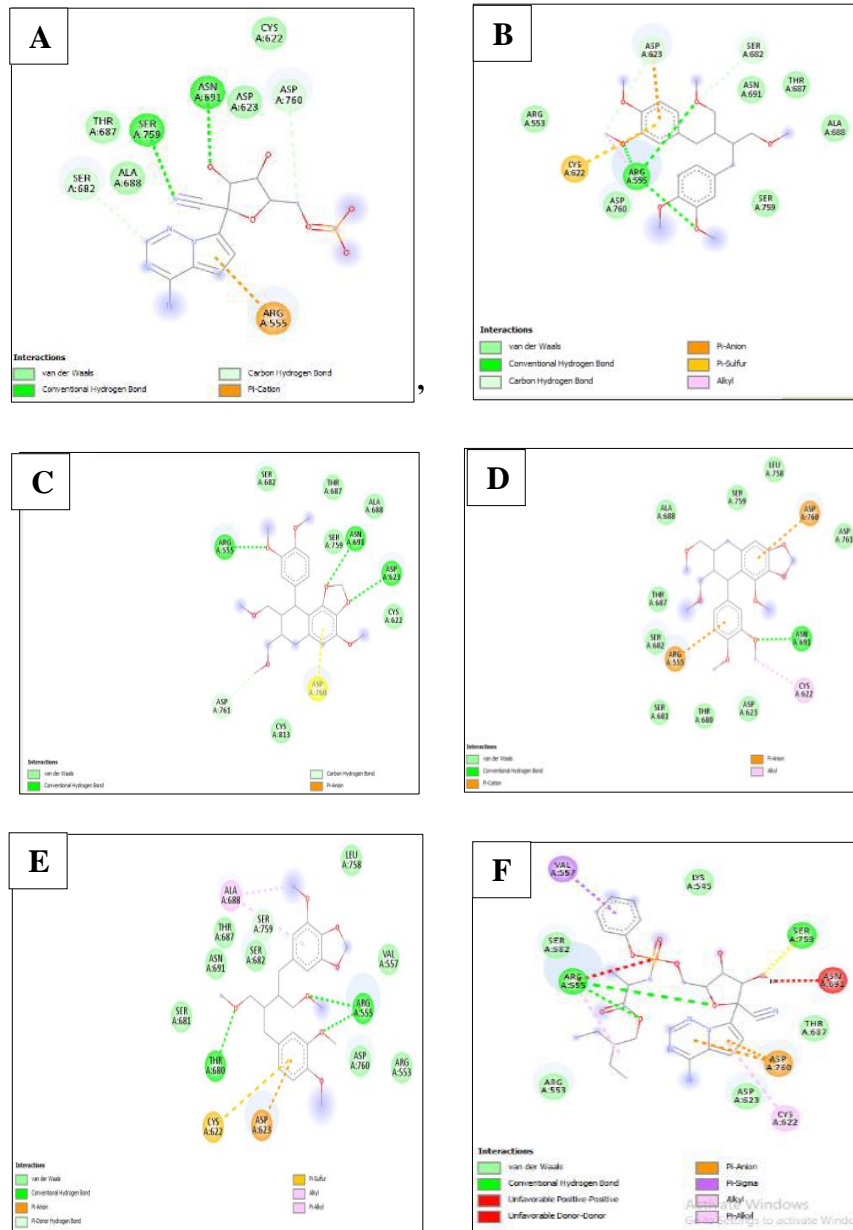
No	Senyawa	Ikatan Hidrogen			Interaksi Hidrofobik	Interaksi Elektrostatik
		Asam Amino	Jarak (Å)	Gugus Asam Amino		
1.	<i>Native ligand</i>	Ser759 (A)*** Asn691 (A)* Ser682 (A)* Asp760(A)*	3.08 3.33 3.16 3.04 3.39	N-H N-H O-H O-H O-H	-	Thr687 (A)***, Ala688 (A)*, Asp623 (A)***, Cys622 (A)*.
2.	<i>Remdesivir</i>	Arg555 (A)** Ser759 (A)***	3.09 3.15 2.82	O-H O-H	Val557(A)**, Cys622 (A)**.	Arg553(A)**, Lys545 (A)**, Asp623 (A)***, Ser682(A)**, Thr687 (A)***, Asp760 (A)**.

Lanjutan Tabel 5.8

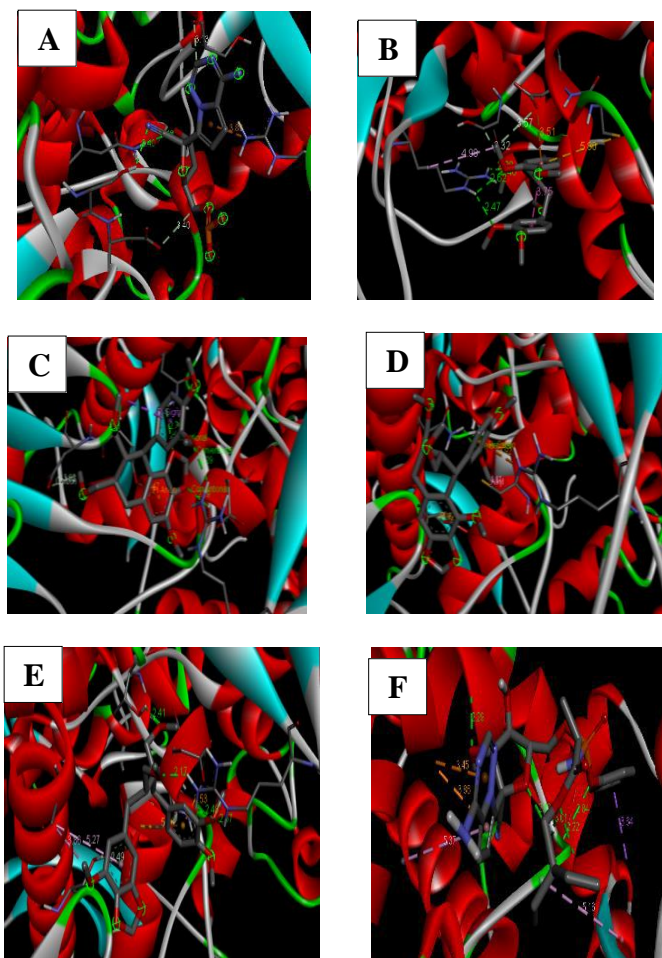
3.	<i>Phyllanthin</i>	Asp623 (A) Ser628 (A)* Arg555 (A)** 2.62	3.57 3.32 2.28 2.47 2.40 2.62	O-H O-H O-H O-H O-H	Arg555 (A)	Asp623 (A)***, Cys622 (A)*, Asn691 (A), Thr687 (A)***, Ala688 (A)*, Ser759 (A)
4.	<i>Hypophyllanthin</i>	Arg555 (A)** Asn691 (A)* Asp623 (A) Asp761 (A)	2.29 2.79 2.79 3.62	O-H O-H O-H O-H	-	Asp760 (A)**, Ser682 (A)**, Thr687 (A)***, Ala688 (A)*, Ser759 (A), Cys622 (A)*, Cys813 (A)
5.	<i>Nirtetralin</i>	Asn691 (A)*	2.29	O-H	Cys622 (A)**	Arg555 (A), Asp760 (A)**, Asp761 (A), Asp623 (A)***, Ala688 (A)*, Ser681 (A), Ser682 (A)**, Ser759 (A), Leu758 (A), Thr680 (A), Thr687 (A)***.
6.	<i>Niranthin</i>	Thr680 (A) Arg555 (A)** Ser759 (A)***	2.41 2.57 2.48 2.49	O-H O-H O-H N-H	Ala688 (A)	Thr687 (A)***, Asn691 (A), Ser682 (A)**, Ser681 (A), Asp760 (A)**, Cys622 (A)*, Asp623 (A)***, Arg553 (A)**, Val557 (A), Leu758 (A).

Keterangan :

* : asam amino yang sama mirip dengan *native ligand*** : asam amino yang mirip dengan senyawa pembanding (*Remdesivir*)*** : asam amino yang mirip dengan *native ligand* dan pembanding (*Remdesivir*)



Gambar 5.4 Visualisasi 2D (A) *Native ligand* (B) *Phyllanthin* (C) *Hypophyllanthin* (D) *Nirtetralin* (E) *Niranthin* (F) Remdesivir menggunakan Discovery Studio Visualizer



Gambar 5.5 Visualisasi 3D (A) *Native ligand* (B) *Phyllanthin* (C) *Hypophyllanthin* (D) *Nirtetralin* (E) *Niranthin* (F) Remdesivir menggunakan Discovery Studio Visualizer

Berdasarkan tabel 5.8 dapat diketahui bahwa senyawa uji, *native ligand* dan senyawa pembanding memiliki interaksi dengan reseptor RdRp SARS-CoV-2, yang ditunjukkan dengan adanya interaksi residu asam amino dengan reseptor. Interaksi yang terjadi meliputi ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, serta interaksi elektrostatik. Interaksi tersebut menentukan kekuatan ikatan antara obat dan reseptor. Pada gambar 5.4 ikatan hidrogen ditunjukkan oleh garis putus-putus berwarna hijau serta garis putus-putus berwarna biru agak pudar, interaksi elektrostatik ditandai dengan residu asam amino disekitar senyawa yang tidak

berikatan dan garis putus-putus berwarna orange, serta interaksi hidrofobik ditandai dengan garis putus-putus berwarna ungu muda.

Ikatan hidrogen merupakan ikatan yang terikat secara kovalen dengan atom elektronegatif seperti Flour (F), nitrogen (N), dan oksigen (O) (Arwansyah *et al*, 2014). Ikatan ini juga merupakan ikatan yang utama untuk menjaga stabilitas protein pada docking molekuler (Voet and Judith, 2011). Pada *native ligand* ikatan hidrogen terdapat pada residu Ser759, Asn691, Ser682, dan Asp760. Sedangkan pada senyawa pembanding (remdesivir) terjadi pada residu Arg555. Menurut Dahab *et al* (2020) ikatan yang terjadi pada *native ligand* 7BV2 antara lain terletak pada residu asam amino Arg553, Asp623, Asn691, ser759, dan Ser682. Senyawa uji *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin* memiliki kemiripan ikatan hidrogen dengan *native ligand*. Adanya kemiripan ikatan hidrogen ini dapat menggambarkan kemiripan aktivitas senyawa uji dalam suatu reseptor.

Selain adanya kemiripan residu asam amino senyawa uji dengan *native ligand*, juga terdapat kemiripan dengan senyawa pembanding (remdesivir). Dari keempat senyawa uji didapatkan hasil bahwa ketiga senyawa uji selain *Nirteralin* memiliki kemiripan residu asam amino dengan senyawa pembanding (remdesivir). Menurut Ruswanto (2015) apabila semakin banyak interaksi hidrogen antara senyawa dengan residu asam amino maka dapat diprediksi bahwa interaksi senyawa dan reseptor akan semakin baik. Senyawa uji yang memiliki kemiripan residu asam amino dengan senyawa pembanding kemungkinan memiliki aktivitas yang sama dengan senyawa pembanding (Prasetiawati *et al*,

2021). Remdesivir dapat menghambat aktivitas *RNA-dependent RNA Polymerase* (RdRp) yang mana merupakan protein yang berperan dalam proses replikasi virus corona. Remdesivir merupakan senyawa yang berperan sebagai analog nukleosida adenosine sehingga RNA Polimerase salah mengira remdesivir sebagai adenosine, yang mengakibatkan kemampuan untuk replikasi virus menurun (Eastman *et al*, 2020, Neldi dan Suharjono, 2020). Berdasarkan hal tersebut dapat diketahui bahwa remdesivir bekerja menghambat RdRp suatu virus, sehingga senyawa uji yang memiliki kemiripan ikatan hidrogen dengan senyawa pembanding (remdesivir), kemungkinan memiliki sifat inhibisi terhadap reseptor RdRp SARS-CoV-2 (PDBid: 7BV2). Jarak ikatan hidrogen yang baik umumnya berada pada rentang 2.5 – 3.5 Å (Syahputra *et al*, 2014). Dari pernyataan tersebut maka jarak ikatan hidrogen dari *native ligand*, senyawa uji, serta senyawa pembanding memenuhi persyaratan kecuali ikatan hidrogen pada senyawa *Hypophyllanthin* dengan jarak 3.62 pada residu Asp761. Jarak interaksi yang terlalu jauh dapat mengakibatkan interaksi menjadi lemah, oleh karena itu kekuatan ikatan sangat tergantung pada jarak (Prasetiwati *et al*, 2021). Perbedaan jarak ikatan membuktikan bahwa minimalisasi energi dapat mempengaruhi hasil penambatan ligan dengan reseptor (Hanif *et al*, 2020).

Interaksi hidrofobik juga memiliki peran dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor. Interaksi ini merupakan interaksi yang bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok di sebelah dalam struktur globular dari protein. Pembentukan dari interaksi hidrofobik dapat meminimalkan interaksi yang terjadi antara residu non-polar dan air (Arwansyah

et al, 2014). Interaksi hidrofobik disebabkan oleh adanya suatu gaya sehingga senyawa non polar mengatur dirinya sedemikian rupa untuk meminimalkan kontak dengan air atau senyawa amphipatik, membentuk struktur seperti misel di dalam air. Protein yang membentuk misel sebagian besar rabaai sampingny yang bersifat non polar akan menjauhi kontak dengan air, maka adanya interaksi hidrofobik dapat mendukung kestabilan suatu protein (Voet and Judith, 2011).

Berdasarkan tabel 5.8 didapatkan hasil yaitu pada *native ligand* tidak memiliki interaksi hidrofobik namun untuk senyawa pembanding (remdesivir) memiliki interaksi hidrofobik yang terjadi pada residu asam amino Cys622 dan Val557. Asam amino Cys berfungsi dalam meingkatkan pertahanan dan fungsi kekebalan tubuh, sedangkan asam amino Val memiliki peran sebagai prekursor glukogeni dan mendukung pertumbuhan (Suprianto *et al*, 2021). Dari keempat senyawa uji yang memiliki kemiripan interaksi hidrofobik dengan senyawa pembanding yaitu senyawa *Nirtetralin* dengan residu asam amino Cys622. Residu yang terlibat pada interaksi hidrofobik merupakan residu asam amino yang bersifat non-polar, yang mana cenderung membentuk kelompok pada bagian interior protein (Arwansyah *et al*, 2014). Hasil interaksi hidrofobik memiliki interaksi yang sedikit, hal ini dikarenakan daerah binding site memiliki banyak residu asam amino yang bersifat polar. Residu asam amino yang bersifat polar antara lain serin, arginin, aspartat, asparagin, tirosin, treonin dan sistein (Sumardjo, 2009).

Interaksi elektrostatik juga dapat berperan dalam menentukan kestabilan ligan terhadap reseptor. Interaksi ini merupakan interaksi antara atom yang

disebabkan perbedaan kepolarannya. Selain itu interaksi ini termasuk dalam interaksi yang lemah dan bersifat non-kovalen sehingga mudah lepas, tetapi karena jumlahnya yang banyak, interaksi elektrostatik memiliki kontribusi yang besar dalam pembentukan konformasi protein (Arwansyah *et al*, 2014). Ikatan pada interaksi elektrostatik meliputi ikatan ion dan ikatan van der Waals. Ikatan ion adalah ikatan yang terjadi ketika dua gugus protein bermuatan berlawanan (pasangan ion) yang saling berinteraksi. Ikatan ionik adalah ikatan yang sangat kuat, tetapi memiliki pengaruh yang kecil dalam menstabilkan struktur protein. Hal ini dikarenakan pasangan ion yang tersembunyi (tidak terlarut) tidak banyak ditemukan dalam protein dan pasangan ion eksternal. Interaksi elektrostatis lainnya adalah ikatan van der Waals. Ikatan ini terjadi karena interaksi elektrostatis antara dipol-dipol. Ikatan ini khas untuk molekul non-polar dan bertanggung jawab atas berbagai interaksi antara atom yang berdekatan. Interaksi penting dalam pengikatan protein meliputi interaksi dipol permanen antara gugus karboksil dan amida. Meskipun ikatan van der Waals lemah, namun terdapat dalam jumlah yang besar, sehingga memiliki peran yang signifikan dalam menentukan stabilitas protein (Voet dan Judith, 2011).

Berdasarkan tabel 5.8 interaksi elektrostatik pada *native ligand* terjadi pada residu Thr687, Ala688, Asp623, dan Cys622, sedangkan pada senyawa pembanding (remdesivir), terjadi pada residu Arg553, Lys545, Asp623, Ser682, Thr687, Asp760. Asam amino Arg (Arginin) memiliki fungsi mampu meningkatkan metabolisme glukosa, asam amino Asp (Asam aspartat) berperan dalam prekursor glukonik dan prekursor pirimidin (Putra *et al*, 2020). Asam

amino Ser (Serin) memiliki fungsi sangat luas, beberapa di antaranya penting seperti metabolisme protein, pencernaan, pembekuan darah, apoptosis, regulasi perkembangan kekebalan, dan pemupukan (Patel, 2017).

Dari semua senyawa uji, didapatkan hasil bahwa semua senyawa uji memiliki kemiripan interaksi elektrostatik dengan *native ligand* maupun senyawa pembanding (Remdesivir). Hal ini dibuktikan dari hasil residu beberapa asam amino yang sama antara *native ligand*, senyawa uji, dengan senyawa pembanding. Kemiripan interaksi elektrostatik antara senyawa uji dengan *native ligand* dan senyawa pembanding dapat memperkuat bahwa senyawa uji menempati sisi aktif yang sama dengan *native ligand* pada reseptor RdRp SARS-CoV-2 (PDBid: 7BV2).

5.6 Analisa Data

Penelitian ini menggunakan analisa data secara deskriptif. Analisa deskriptif merupakan analisa yang digunakan untuk menganalisis data dengan cara menggambarkan atau mendeskripsikan data yang dikumpulkan. Analisa ini bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai suatu data pada variabel yang dilihat dari nilai rata-rata (mean), nilai maksimum, minimum, dan standard deviasi. Variabel bebas yang digunakan yaitu senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin*, dan *Niranthin* serta *native ligand* dan senyawa pembanding (remdesivir). Variabel terikat yang digunakan yakni nilai *binding affinity*, interaksi residu asam amino, sifat fisikokimia dan toksisitas. Berikut hasil penelitian analisis deskriptif nilai *binding affinity* dapat dilihat pada tabel 5.9.

Tabel 5.9 Hasil Data Deskriptif Nilai *Binding Affinity*

Senyawa	Binding Affinity (kcal/mol)			Std.Deviation
	Minimum	Maksimum	Mean	
<i>Phyllanthin</i>	-4.5	-4.5	-4.5	0
<i>Hypophyllanthin</i>	-5.3	-5.3	-5.3	0
<i>Niranthin</i>	-5.4	-5.4	-5.4	0
<i>Nirtetralin</i>	-4.9	-4.9	-4.9	0
<i>Native ligand</i>	-5.1	-5.1	-5.1	0
<i>Remdesivir</i>	-5.2	-5.2	-5.2	0

Berdasarkan tabel 5.9 hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa semua senyawa yang diujikan memiliki nilai minimum, maksimum, serta mean yang sama setelah dilakukan replikasi sebanyak 3 kali, sehingga standard deviasi yang dihasilkan bernilai 0. Standard deviasi merupakan nilai statistik yang digunakan untuk sebaran data dalam sampel. Nilai standard deviasi dari kumpulan data yang sama dengan nol maka menandakan bahwa semua nilai dalam himpunan tersebut adalah sama (Hidayat *et al*, 2019). Hasil tersebut menunjukkan bahwa tidak ada variasi hasil dari nilai *binding affinity* pada kumpulan data hasil docking antara senyawa uji, *native ligand* dan senyawa pembanding dengan reseptor RdRp SARS-CoV-2, yang menunjukkan bahwa data merata (homogen). Berdasarkan tabel 5.9 didapatkan hasil bahwa senyawa uji yang memiliki nilai *binding affinity* yang lebih rendah dari *native ligand* dan senyawa pembanding (remdesivir) adalah senyawa *Hypophyllanthin* dan *Niranthin*. Urutan hasil *binding affinity* dari yang tertinggi hingga terendah yaitu *Phyllanthin*, *Nirtetralin*, *Native ligand*, *Remdesivir*, *Hypophyllanthin*, dan *Niranthin*. Semakin rendah nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligand semakin tinggi, begitupula sebaliknya, semakin tinggi nilai *binding affinity* maka afinitas antara reseptor dengan ligand semakin rendah (Ruswanto *et al*, 2015). Berdasarkan hal tersebut

dapat dianalisa bahwa afinitas senyawa *Hypophyllanthin* dan *Niranthin* dengan reseptor RdRp SARS-CoV-2 (7BV2) lebih baik dari senyawa pembanding (remdesivir) dan *native ligand*.

Analisis selanjutnya mengenai residu asam amino yang berperan penting untuk mengetahui aktivitas suatu senyawa. Adanya kemiripan residu asam amino menunjukkan aktivitas yang serupa. Berikut hasil analisa deskriptif interaksi residu asam amino dapat dilihat pada tabel 5.10.

Tabel 5.10 Analisa Interaksi Residu Asam Amino

Residu AA	NL	Phyllanthin	Hypophyllanthin	Niranthin	Nirtetralin	RDV
Ser759	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Asn691	✓	✓	✓	✓	✓	-
Ser682	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Asp760	✓	-	✓	✓	✓	✓
Thr687	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ala688	✓	✓	✓	✓	✓	-
Cys622	✓	✓	✓	✓	-	✓
Arg555	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Keterangan:

NL : *Native ligand*

RDV : Remdesivir

AA : Asam Amino

Berdasarkan tabel 5.10 hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa interaksi residu asam amino pada *native ligand* dengan senyawa uji dan senyawa pembanding (remdesivir) memiliki kemiripan yang tinggi. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa uji dan senyawa pembanding menempati posisi docking yang sama dengan *native ligand*. Apabila semakin banyak kemiripan residu asam amino dari senyawa uji dengan *native ligand* maka menunjukkan adanya kemiripan aktivitas (Arwansyah *et al*, 2014). Dari hasil tersebut dapat diketahui bahwa senyawa uji ,

senyawa pembanding serta *native ligand* kemungkinan memiliki kemiripan aktivitas dalam menghambat reseptor RdRp SARS-CoV-2.

Selanjutnya analisa mengenai fisikokimia dan toksisitas. Analisa fisikokimia bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya senyawa uji yang menyimpang dari Hukum Lima Lipinski, sedangkan toksisitas bertujuan untuk mengetahui prediksi toksisitas senyawa uji. Berikut hasil penelitian analisa deskriptif sifat fisikokimia dan toksisitas dapat dilihat dalam tabel 5.11.

Tabel 5.11 Analisa Deskriptif Sifat Fisikokimia dan Toksisitas

No.	Senyawa	Fisikokimia	Toksisitas
1.	<i>Phyllanthin</i>	Ya (tidak menyimpang)	IV
2.	<i>Hypophyllanthin</i>	Ya (tidak menyimpang)	IV
3.	<i>Niranthin</i>	Ya (tidak menyimpang)	III
4.	<i>Nirtetralin</i>	Ya (tidak menyimpang)	IV
5.	Remdesivir	Tidak (3 menyimpang)	IV

Berdasarkan tabel 5.11 hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa sifat fisikokimia dari senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Niranthin*, dan *Nirtetralin* telah memenuhi Hukum Lima Lipinski berdasarkan analisis menggunakan SwissADME Online Tool, sedangkan senyawa pembanding (remdesivir) tidak memenuhi syarat Hukum Lima Lipinski. Toksisitas dari senyawa uji masuk ke dalam kelas III dan IV, dan senyawa pembanding masuk ke dalam kelas IV. Tingkatan kelas toksisitas berdasarkan *Globally Harmonized System (GHS)* yakni pada kelas III (toksik jika tertelan ($50 < LD_{50} \leq 300$ mg / kg)), kelas IV (berbahaya jika tertelan ($300 < LD_{50} \leq 2000$ mg / kg)) (El din *et al*, 2016). Berdasarkan hal ini

maka urutan senyawa yang memiliki tingkat toksisitas tertinggi ke rendah adalah *Niranthin, Hypophyllanthin, Nirtetralin, Remdesivir dan Phyllanthin.*

BAB VI

PENUTUP

6.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa:

1. Sifat Fisikokimia senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin* telah memenuhi Hukum Lima Lipinski.
2. Senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* dan *Niranthin* memiliki interaksi dengan reseptor RdRp SARS-CoV-2 (PDBid: 7BV2) pada sisi aktif reseptor, dimana senyawa *Hypophyllanthin* dan *Niranthin* memiliki afinitas yang lebih baik daripada senyawa pembanding dan ligan asli.
3. Prediksi toksisitas senyawa uji menunjukkan senyawa *Niranthin* termasuk ke dalam kelas toksisitas III: $50 < LD_{50} \leq 300$ mg/kg yang mana bersifat lebih toksik daripada senyawa *Phyllanthin*, *Hypophyllanthin*, *Nirtetralin* yang masuk ke dalam kelas toksisitas IV: $300 < LD_{50} \leq 2000$ mg/kg).

6.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan peneliti dapat memberikan saran bagi peneliti selanjutnya yaitu :

1. Melakukan penambatan dengan kode reseptor yang sama namun grid box serta binding site yang lain, sehingga dapat diperoleh nilai binding affinity yang lebih rendah dan residu asam amino lebih banyak yang terdeteksi.

2. Melakukan penambatan dengan reseptor yang berbeda, untuk mengetahui lebih lanjut prediksi aktivitas antivirusnya.
3. Melakukan pengujian ke tahap selanjutnya seperti uji in vitro atau in vivo untuk lebih mengetahui potensi senyawa uji sebagai antivirus SARS-CoV-2.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an, Syaamil. 2014. *Al-Qur'an Terjemah & Tajwid*. Bandung : Sygma dan Syaamil Al-Qur'an.
- Abdul, Ghoffar M. 2004. *Tafsir Ibnu Katsir* Jilid 6. Bogor: Pustaka Imam Asy-syafi'i.
- Alamri, M. A., Ali, A., Alhumaidi, B. A *et al.* 2020. Structure-Based Virtual Screening and Molecular Dynamics of Phytochemicals Derived from Saudi medicinal Plants to Identify Potential COVID-19 Therapeutics. *Arabian Journal of Chemistry* 13, 7224-7234.
- Al-Bukhari, al-Imam al-Hafidz Abi 'Abdillah Ibn Isma'il. 1997. Sahih Al – Bukhari Volume 7 translated by Dr. Muhammad Muhsin Khan. Riyadh : Darussalam.
- Alegantina, S., Hemi, A.S., Triwahyuni. 2015. Pengujian Mutu Dan Penetapan Kadar Filantin Pada Ekstrak Etanol Herba Meniran (*Phyllanthus niruri* L. Linn). *Bul. Penelit. Kesehat*, 43 (1).
- Alfiyanti, Y. D., Ratnawati, D. E., & Anam, S. 2018. Klasifikasi Fungsi Senyawa Aktif Data Berdasarkan Kode Simplified Molecular Input Line Entry System (SMILES) menggunakan Metode Modified K-Nearest Neighbor. *Jurnal Pengembangan Teknologi Informasi dan Ilmu Komputer e-ISSN*, 2548, 964X.
- Al-Maraghi, A. M. 1992. Terjemahan Tafsir Al-Maraghi Jilid 14 Juz 24-30. Semarang : CV: Toha Putra Semarang.
- Andrade, R. J., Robles, M., Castener, A. F., Ortega, S. L., Vega, M. C. L, and Lucena, M. I. 2007. Assessment of Drug-Induced Hepatotoxicity in Clinical Practice: A Challenge for Gastroenterologist. *World Journal of Gastroenterol* 13 (3).
- Arwansyah., Laksmi A., dan Tony I.S. 2014. Simulasi *Docking* Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry* 1 (1).
- Bagalkotkar, G., Sagineedu, S.R., Saad, M.S., and Stanslas, J. 2006. Phytochemicals from *Phyllanthus niruri* L. Linn. and their pharmacological properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 58 (12).
- Bastikar, V, A., Alpana, V. B and Santosh, S. C. 2020. Understanding the Role of Natural Medicinal Compounds Such as Curcumin and Allicin Against SARS-CoV-2 Protein as Potential Treatment Against COVID-19: An *In silico* Approach. *Journal of Proteomics & Bioinformatics* 13 (7).
- Bruice, P. 2003. *Organic Chemistry 4th Edition*. New Jersey: Prentice Hall.

- Chagas, C. M., Moss, S., & Alisaraie, L. 2018. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *International journal of pharmaceutics*, 549(1-2), 133–149.
- Chan, JF-W., Kok, K-H., Zhu, Z., Chu, H., To, KK-W, Yuan, S *et al.* 2020. Genomic Characterization of The 2019 Novel Human-Pathogenic Coronavirus Isolated from A Patient with Atypical Pneumonia After Visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 9 (1).
- Dahab, M. A., Hegazy, M. M., & Abbass, H. S. 2020. Hordatines as a Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease and RNA Polymerase: An In-Silico Approach. *Natural products and bioprospecting*, 10(6), 453–462.
- Daina, A., Olivier, M, and Vincent, Z. 2017. SwissADME: A Free web Tool to Evaluate Pharmacokinetics, Druglikeness and Medicinal Chemistry Friendliness of Small Molecules. *Scientific Report* Vol. 7.
- Dallakyan S, Olson AJ. 2015. Small Molecule Library Screening by Docking With PyRx. Dalam: Hempel *et al.* *Chemical Biology: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*. New York: Springer Science + Business Media. PP: 243-250.
- Decaro, Nicola, Viviana Mari, Gabriella Elia, Diane D. Addie, Michele Camero, Maria Stella Lucente, Vito Martella, and Canio Buonavoglia. 2010. Recombinant Canine Coronaviruses in Dogs, Europe. *Emerging Infectious Diseases* 16 (1).
- Delano, W.L. 2004. PyMOL User's Guide. DeLano Scientific LLC.
- Dewi, Sekar Kusuma., Tri Windarti., dan Parsaoran Siahaan. 2013. Kitosan sebagai Bahan Dasar Drug Delivery: Studi Interaksi Segmen Dimer Kitosan dengan Vitamin C secara Komputasi Ab Initio dan Eksperimen. *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi* 16 (2).
- Dinata, D. I., Hardhi, S., Ida, M., dan Shelvy, E. S. 2014. Simulasi Docking Molekuler Senyawa Xanthorizol sebagai Antiinflamasi terhadap Enzim COX-1 dan COX-2. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 1 (1).
- Dona, R., Neni, F., Ihsan, I., Benni, I., Fikri, M dan Nova, T. S. 2019. Studi *In silico*, Sintetis, dan Uji Sitotoksik Senyawa P-Metoksi Kalkon Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis* 6 (3).
- Dong, Liying, Shasha Hu and Jianjun Gao. 2020. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discoveries & Therapeutics*. 14(1):58-60.
- Drwal, M. N., Banerjee, P., Dunkel, M., Wettig, M. R., & Preissner, R. 2014. ProTox: a web server for the *in silico* prediction of rodent oral toxicity. *Nucleic acids research*, 42(Web Server issue), W53–W58.

- Eastman, R. T., Roth, J. S., Brimacombe, K. R., Simeonov, A., Shen, M., Patnaik, S., & Hall, M. D. 2020. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS central science*, 6(5), 672–683.
- Ervina, M. N dan Yatin, M. 2019. Etnobotani Meniran Hijau (*Phyllanthus niruri* L. L) Sebagai Potensi Obat Kayap Ular (Herpes Zoster) dalam Tradisi Suku Dayak Ngaju. *Jurnal Jejaring Matematika dan Sains* 1 (1).
- Faridah., Esti, M, dan Yudha, I. Y. 2019. Analisis In-Silico Senyawa Kimia dalam Teh hijau yang Bekerja pada Aktivator (PPAR- γ) sebagai Antiobesitas. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 17 (2).
- Ferh, A. R., Perlman, S. 2015. Coronavirus: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Bio* 1282: 1-5.
- Ferwadi, S., Rahmat G, dan Winni A. 2017. Studi Docking Molekular Senyawan Asam Sinamat dan Derivatnya sebagai Inhibitor Protein Ij4x pada Sel Kanker Serviks. *Jurnal Kimia Mulawarman* 14(2).
- Gennaro, F. D., Damiano, P., Claudia, M., Mario, A., Vincenzo, R., Nicola, V., and Lee, S. 2020. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.
- Goebel, C. P. Aeby, and N. Ade. 2012. Guiding Principles for the Implementation of Non-Animal Safety Assessment Approaches for Cosmetics: Skin Sensitization. *Regul Toxicol. Pharmacol* Volume 63: 40-52.
- Guan W, Z. Ni, Yu Hu, W. Liang, C. Ou, J. He, L. Liu, H. Shan et al. 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*.
- Handayani Diah., Dwi Rendra Hadi., Fathiyah Isbaniah., Erlina Burhan., Heidy Agustin. 2020. Penyakit Virus Corona 2019. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 40 (2).
- Hanif, A. U., Lukis, P. A., & Fadlan, A. 2020. Pengaruh Minimisasi Energi MMFF94 dengan MarvinSketch dan Open Babel PyRx pada Penambatan Molekular Turunan Oksindola Tersubstitusi. *ALCHEMY*, 8(2), 33-40.
- Hardjono, S. 2016. Prediksi Sifat Farmakokinetik, Toksisitas, dan Aktivitas Sitotoksik Turunan N-Benzoil-N-(4-fluoroffenil)tiourea sebagai Calon Obat Antikanker melalui Pemodelan Molekul. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* 14 (2).
- Hidayat, R. N., Sabri, L. M., & Awaluddin, M. 2019. Analisis Desain Jaring GNSS Berdasarkan Fungsi Presisi (Studi Kasus: Titik Geoid Geometri Kota Semarang). *Jurnal Geodesi Undip*, 8(1), 48-55.

- Huey, M.E., Forli, S., R., Pique, M. Sanner, D.S. Goodsell and A.J. Olson. 2016. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nature Protocols*. 11(5): 905– 919.
- Husain, S., et al. 2014. Hepatoprotective, anticancer & antiviral effects of Bhui Amla in unani medicine: an overview. *Journal of Medicinal Plants Studies* 2(6).
- Kardinan, I. A dan Kusuma, F. R. 2004. *Meniran Penambah Daya Tahan Tubuh Alami*. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Kesuma, D., Siswandon, Purwanto, B. T. dan Hardjon S. 2018. Uji *In silico* Aktivitas Sitotoksik dan Toksisitas Senyawa Turunan *N*-(Benzoil)-*N'*-Feniltiourea Sebagai Calon Obat Antikanker. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research* Volume 1.
- Kolina, J., Sumiwi, S. A., & Levita, J. 2018. Mode Ikatan Metabolit Sekunder di Tanaman Akar Kuning (*Arcangelisia flava* L.) dengan Nitrat Oksida Sintase. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 8(1), 45-52.
- Koulgi, S., Vinod J., Mallikarjunachari V. N., Uppuladinne, Uddhaves S., & Rajendra J. 2020. Remdesivir-bound and ligand-free simulations reveal the probable mechanism of inhibiting the RNA dependent RNA polymerase of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *RSC Advances* 10, 26792–26803
- Krysanti, A and Simon Bambang W. 2014. Toksisitas Subakut Tepung Glukomanan (*A. Muelleri* Blume) Terhadap Sgot Dan Natrium Tikus Wistar Secara *In Vivo*. *Jurnal Pangan dan Agroindustri* 2 (1).
- Lai, Chih-Cheng, Tzu-Ping Shih, Wen-Chien Ko, Hung-Jen Tang, Po-Ren Hsueh. 2020. 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*. 105924.
- Lemmon, G., & Meiler, J. 2013. Towards ligand docking including explicit interface water molecules. *PloS one*, 8(6), e67536.
- Lestari, Tresna. 2015. Studi Interaksi Senyawa Turunan 1,3-Dibenzoiltiourea sebagai *Ribonukleotida Reduktase Inhibitor*. *Jurnal Farmasi Indonesia* Vol. 7 No. 3.
- Lipinski, C. A., Lombardo., Dominy, B.W, and Feeney F. J. 1997. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* Volume 23.
- Liu, Sheng., Waxing, Wei., Yubin, Li., Xing Lin., Kaichuang Shi., Xun Cao., Min Zhou. 2014. In Vitro and In Vivo Anti- Hepatitis B Virus Activities of The Lignan Nirtetralin B Isolated from *Phyllanthus niruri* L. L. *Journal of Ethnopharmacology*.

- Lodish, H., Berk, A., Zipursky., Matsudaira., Baltimore, and Daenel, J. 2000. *Molecular Cell Biology 4 Ed.* New York: WH Freeman Company.
- Masula, A.F., Dian P., Eili S. S. W., Khoirul U., Dinik R., M. Musthifa M., Ajheng T. H., Isnawati, dan Erlin R. P. 2018. Docking Molekuler Senyawa Metabolit Sekunder *Lantana camara* Sebagai Antiinflamasi Terhadap Enzim COX-1. *Jurnal Biota* 4(2).
- Muchtaridi., Yannuar, A., Megantara, S., Purnomo, H. 2018. *Dasar-Dasar dalam Perancangan Obat Edisi Pertama.* Jakarta: Prenadamedia Group.
- Mulatsari *et al*, 2020
- Murtisiwi, Lusiana., dan Novena Yety, L. 2016. Uji Toksisitas Akut Kapsul Bawang Putih Lanang (*Allium sativum* Linn). *Jurnal Ilmiah Manuntung* 2 (2).
- Muttaqin, F. Z., Muhammad, F. P, dan Fransiskan, K. 2019. Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (SIRT3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction. *Journal of Pharmacopolium* 2 (2).
- Narendra, K., J. Swathi., K. M. Sowjanya, and A. Krishna, S. 2012. *Phyllanthus niruri* L.: A Review on its Ethno Botanical, Phytochemical and Pharmacological Profile. *Journal of Pharmacy Research* 5 (9).
- Neldi V dan Suharjono. 2020. Remdesivir: Mechanism and Effectiveness for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Pharmaceutical Sciences and Research (PSR)*. Vol 7 Special Issue on COVID-19.
- Patel, S. 2017. A critical review on serine protease: Key immune manipulator and pathology mediator. *Allergologia et Immunopathologia*. Volume 45 Issue 6.
- PBB. 2007. *Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemical*. New York. PBB
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2020. *Panduan Praktik Klinis: Pneumonia 2019-nCoV*. Jakarta: PDPI
- Pires, D. E., tom, L. B and David, B. A. 2015. pkCSM: Predicting Small Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based signature. *J. Med. Chem* Vol 58.
- pKCSM Online Tool. 2021. pKCSM Online Tool. Diakses pada 3 Mei 2021, dari <http://biosig.unimelb.edu.au.pkcsm/prediction>
- Pranowo, Harno Dwi. 2016. *Kimia Komputasi*. Yogyakarta: Pusat Kimia Komputasi Indonesia-Austria UGM.
- Prasetiawati, R. Suherman, M., Permana, B., & Rahmawati, R. 2021. Molecular Docking Study of Anthocyanidin Compounds Against Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) as Anti-Lung Cancer. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), 8-20.

- Pratiwi, R. H., Endang, S., dan Kevin, S. 2019. Aplikasi Chem Draw sebagai Media Inovasi Guru dalam Pengajaran IPA Terpadu. *Bioedusiana* 4 (1).
- Protox Online Tool. 2021. ProTox-II - Prediction Of Toxicity Of Chemicals. . Diakses pada 3 Mei 2021, dari https://tox-new.charite.de/protox_II/
- PubChem Web site. 2020. National Libray of Medicine. Diakses pada 10 Desember 2020, pada <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Putra, M. D. H., R. Marwita S. P., Yulia, O dan Aidil, F. I. 2020. Karakteristik Asam Amino dan Asam Lemak Bekasam Kerang Bulu (Anadara antiquate) di Desa Benan Kabupaten Lingga. *MARINADE* 03 (02).
- Rahman, A. O. 2018. Efek Hepatototoksik Jus Pinang Muda (*Arecha catechu*) pada Tikus. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 30 (2).
- Ravikumar, Y. S., Upasana, R., M. Nandhitha., Ashiya, P., H. Raja, N., Navin, K., and Saumitra, D. 2011. Inhibition of Hepatitis C Virus Replication by Herbal Extract: *Phyllanthus amarus* as Potent Natural Source. *Virus Research* 158 (2011) 89-97.
- RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB) Web site. 2020. PDB Current Holdings Breakdown. Diakses pada 20 November 2020, dari <https://www.rcsb.org/>
- Rollando. 2017. *Pengantar Kimia Medisinal*. (S.R. Wicaksono, Ed) (Pertama). Malang: CV. Seribu Bintang.
- Rothan, H.A, Siddappa N. Byrareddy. 2020. Review Article: The Epidemiology and Pathogenesis of Coronavirus Disease (Covid-19) Outbreak. *Journal of Autoimmunity*.
- Ruswanto, R. 2015. Molecular Docking Empat Turunan Isonicotinohydrazide Pada Mycobacterium Tuberculosis Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi*, 13 (1).
- Saputri, K. E., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D., Santoso Broto. 2016. Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase dengan Autodock-Vina. *Chimica et Natura Acta* 14 (1).
- Sari, I. W., Junaidin, J., & Pratiwi, D. 2020. Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba Kumis Kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) Pada Reseptor A-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54-60.
- Setiawan, F. F dan Enade, P. I. 2015. Uji *In silico* Senyawa 2,6-Dihidroksiantraquinon Sebagai Ligan Pada Reseptor Estrogen Alfa. *Jurnal Farmasi Sains dan Komunitas* 12 (2).
- Shihab, M. Q. 2002. *Tafsir Al-Misbah (Pesan, Kesan, dan Keserasian Al-Qur'an) Vol 1*. Jakarta: Lentera Hati.

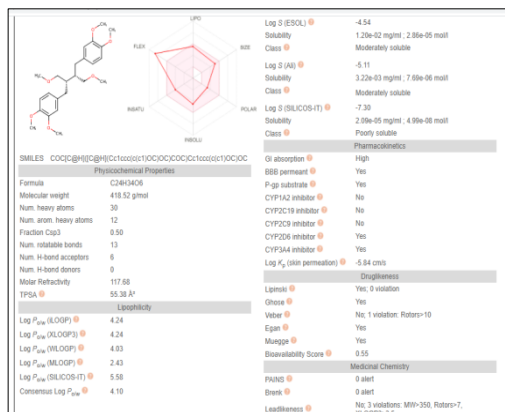
- Singh, J., Deepti, M., & Ashvinder, R. 2020. Computational Investigation for Identification of Potential Phytochemicals and Antiviral Drugs as Potential Inhibitors for RNA-dependent RNA polymerase of COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*.
- Singhal, Tanu. 2020. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*. 87(4):281-286.
- Sinha, S. K., et al. 2020. Identification Of Bioactive Compounds from Glycyrrhiza Glabra as Possible Inhibitor of SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein and Non-Structural Protein-15: A Pharmacoinformatics Study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*.
- Siregar, Rustam. 2018. *Fisika Kuantum*. Bandung : UNPAD Press.
- Sousa, S. F., Fernandes, P. A., & Ramos, M. J. 2006. Protein–ligand docking: current status and future challenges. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 65(1), 15-26.
- Suhadi, A., Rizarullah, R., & Feriyani, F. 2019. Simulasi Docking Senyawa Aktif Daun Binahong Sebagai Inhibitor Enzyme Aldose Reductase. *Sel Jurnal Penelitian Kesehatan*, 6(2), 55-65.
- Suprianto, Ni Kadek Dewi Permatasari, Gusti Ayu Kadek Yunita Safitri. 2021. Amino Acids Composition of Non- structural Protein In Sars-CoV-2 The Cause of Covid-19 Pandemic. *EduChemia (Jurnal Kimia dan Pendidikan)* 6 (1).
- Susilo, A et al. 2020. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* 7 (1).
- SwissADME Web site. 2021. Swiss Institute of Bioinformatics. Diakses pada 14 April 2021, dari <http://www.swissadme.ch/index.php>
- Syahputra, G., Ambarsari, L., dan Sumaryada, T. 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1), 55-67.
- Syukur, Cheppy. 2005. *Tanaman Obat Indonesia*. Jakarta: IPTEKnet.
- Taylor, L. 2003. *Herbal Secrets of the Rainforest* 2nd edition. Austin: Sage Press.
- Troott, O., and Olson, A. J. 2009. Software News and Update Autodock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 31(2).
- Trott, O., and Olson, A. J. 2010. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455–461.

- Unhale, S. S., Quazzi, B. A., Shubham, S., *et al.* 2020. A: Review on Corona Virus (COVID-19). *World Journal of Pharmaceutical and Life Sciences* 6 (4).
- Voet, D. and Judith G.V. 2011. *Biochemistry* Fourth Edition. USA : John Wiley & Sons Inc.
- Wahyuni, T. S., Dzul, A., Adita, A. P., Myrna, A *et al.* 2019. ANTI-VIRAL ACTIVITY OF *Phyllanthus niruri* L. AGAINST HEPATITIS C VIRUS. *Malays. Appl. Biol* 48 (3).
- Wang, Z., Qiang, W., Ke, H. 2020. *A Handbook of 2019-nCoV Pneumonia Control and Prevention*. China: Hubei Science and Technologi Press.
- Wasito. 2008. *Obat Tradisional Kekayaan Indonesia*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Widodo, Didik H. U., Anggia N. R., Alfiatur H., & Aida F. 2018. *Cara Mudah Melakukan Docking Dengan PyRx (Autodock Vina)*. Malang : Global Science.
- World Health Organization (WHO). 2020. *Report of the Who on Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)*. Geneva: World Health Organization.
- Yadav, M., Swasti, D, dan J. Satya, E. 2020. Emerging Strategies on *In silico* Drug Development Againts COVID-19: Challenges and Opportunities. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 155.
- Yang, Yang, Md Sahidul Islam, Jin Wang, Yuan Li and Xin Chen. 2020. Traditional Chinese Medicine in The Treatment Of Patients Infected With 2019-New Coronavirus (Sars-Cov-2): A Review And Perspective. *International Journal of Biological Sciences*. 16(10).
- Yin, W., Chunyou, M., Xiadong, L *et al.* 2020. Strutctural Basis for Inhibiton of the RNA-dependent RNA polymerase from SARS-CoV-2 by Remdesivir. *Science* 368, 1499–1504.
- Yuanita, E., Sudirman., Maria, U., Ni Komang, T. D., Iwan, S., dan I Made, S. 2018. Aplikasi ChemDraw dan Avogadro untuk Meningkatkan Pemahaman dan Minat dalam Bidang Kimia. *Jurnal Pendidikan dan Pengabdian Masyarakat* 1 (2).
- Yunarto, Nanang. 2013. Prospek Tanaman Obat Sebagai Antihepatitis. *Jurnal Kefarmasian Indonesia* 3 (3).
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li X., Yang, B., Song, J *et al.* 2020. A Novel Coronavirus from Patiens with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine* 382 (8).
- Zuhcrian, Mochammad Rezza. 2010. Penambatan Molekuler Beberapa Senyawa Xanton dari Tanaman *Garcinia mangostana* Linn. pada Enzim Plasmepsin pada Redukatse Protein Pembawa Enoil Asil Plasmodium falciparm. *Skripsi*. Depok: Universitas Indonesia.

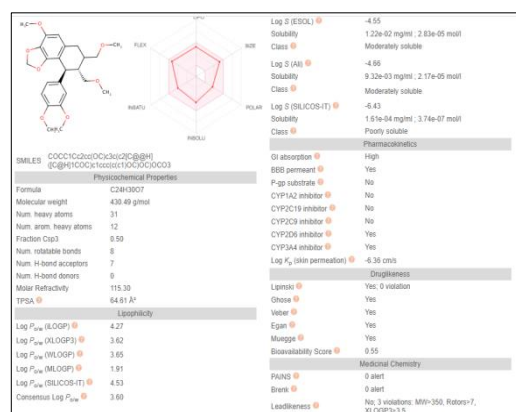
LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Prediksi Sifat Fisikokimia

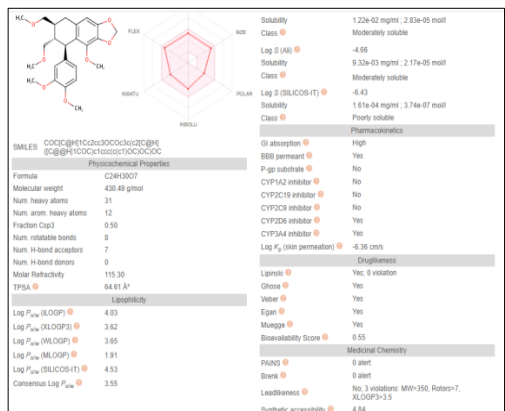
A. Phyllanthin



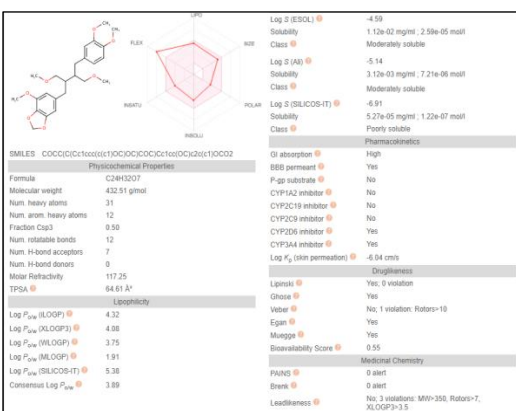
B. Hypophyllanthin



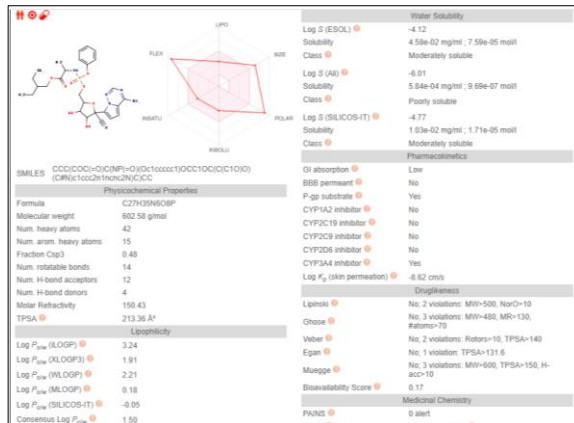
C. Nirtetralin



D. Niranthin



E. Remdesivir

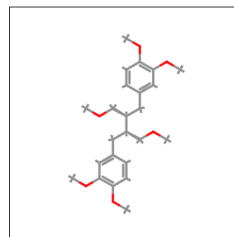


Lampiran 2. Hasil Prediksi Toksitas

A. Phyllanthin

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.476	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	HERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	HERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.325	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.405	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyiformis toxicity	0.565	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	-1.671	Numeric (log mM)

[Run another prediction](#) [Back](#)



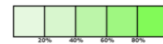
Predicted LD50: 1300mg/kg

Predicted Toxicity Class: 4



Average similarity: 72.8%

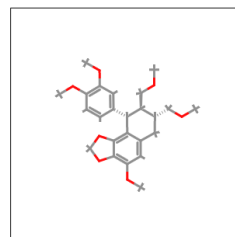
Prediction accuracy: 69.26%



B. Hypophyllanthin

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	-0.069	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	HERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	HERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.924	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.17	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyiformis toxicity	0.369	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Minnow toxicity	1.627	Numeric (log mM)

[Run another prediction](#) [Back](#)



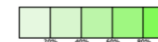
Predicted LD50: 500mg/kg

Predicted Toxicity Class: 4



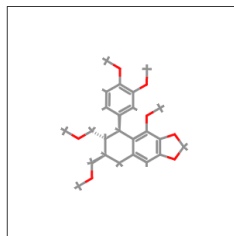
Average similarity: 65.16%

Prediction accuracy: 68.07%



C. Nirtetralin

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	-0.238	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	HERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	HERG II inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.957	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.076	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyiformis toxicity	0.386	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Mimnow toxicity	1.92	Numeric (log mM)



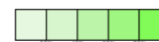
Predicted LD50: 500mg/kg

Predicted Toxicity Class: 4



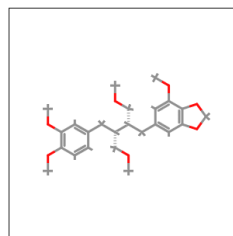
Average similarity: 66.81%

Prediction accuracy: 68.07%



D. Niranthin

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.203	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	HERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	HERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.463	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.174	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyiformis toxicity	0.446	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Mimnow toxicity	-1.006	Numeric (log mM)



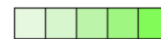
Predicted LD50: 214mg/kg

Predicted Toxicity Class: 3



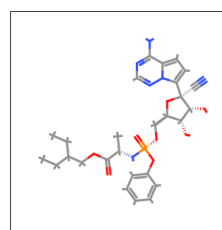
Average similarity: 71.78%

Prediction accuracy: 69.26%



E. Remdesivir

Property	Model Name	Predicted Value	Unit
Toxicity	AMES toxicity	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Max. tolerated dose (human)	0.15	Numeric (log mg/kg/day)
Toxicity	HERG I inhibitor	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	HERG II inhibitor	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Oral Rat Acute Toxicity (LD50)	2.043	Numeric (mol/kg)
Toxicity	Oral Rat Chronic Toxicity (LOAEL)	1.639	Numeric (log mg/kg_bw/day)
Toxicity	Hepatotoxicity	Yes	Categorical (Yes/No)
Toxicity	Skin Sensitisation	No	Categorical (Yes/No)
Toxicity	T.Pyiformis toxicity	0.285	Numeric (log ug/L)
Toxicity	Mimnow toxicity	0.291	Numeric (log mM)



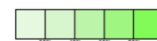
Predicted LD50: 1000mg/kg

Predicted Toxicity Class: 4



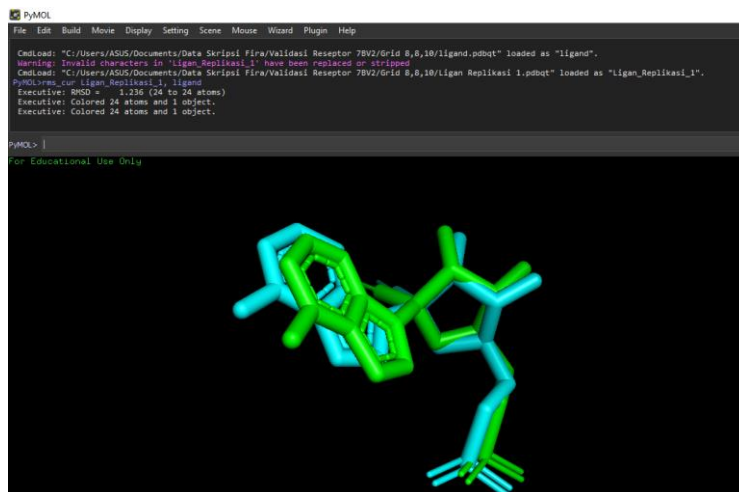
Average similarity: 40.93%

Prediction accuracy: 54.26%

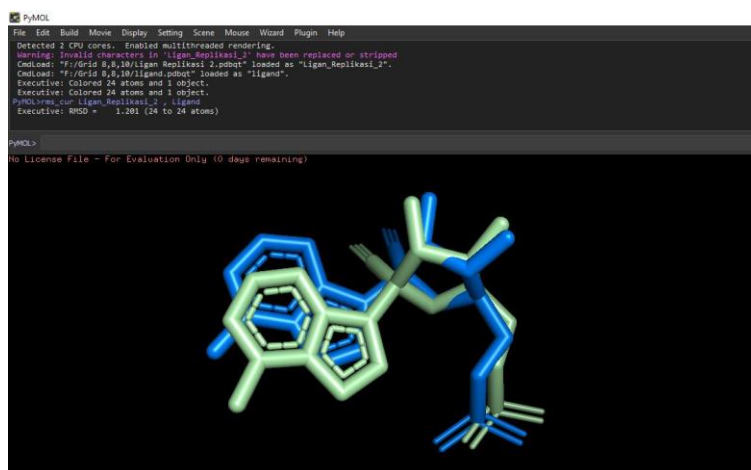


Lampiran 3. Hasil Validasi Reseptor

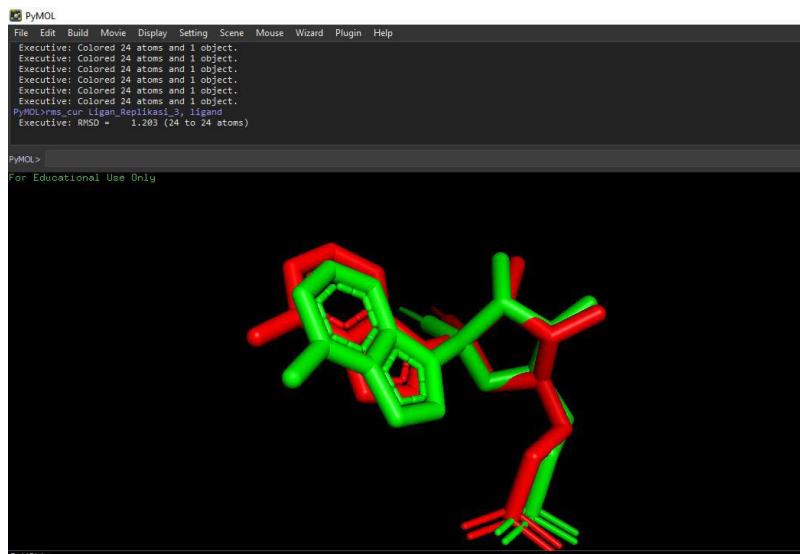
A. Replikasi 1



B. Replikasi 2



C. Replikasi 3



Lampiran 4. Hasil Penambatan Ligand dengan Reseptor

Phyllanthin

log - Notepad

File Edit Format View Help

 # O. Trott, A. J. Olson,
 # AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
 # with a new scoring function, efficient optimization and
 # multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
 # 455-461
 #
 # DOI 10.1002/jcc.21334
 #
 # Please see <http://vina.scripps.edu> for more information.
 #
 #####

Output will be ligand_out.pdbqt
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: 684262592
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-4.5	0.000 0.000
2	-4.4	0.743 1.698
3	-4.4	1.675 2.212
4	-4.3	1.635 5.569
5	-4.2	2.047 5.947
6	-4.2	2.195 6.391
7	-4.1	1.894 5.365
8	-4.1	2.078 3.590
9	-4.0	2.103 3.422
10	-4.0	1.536 2.454

Writing output ... done.

Hypophyllanthin

log - Notepad

File Edit Format View Help

 # O. Trott, A. J. Olson,
 # AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
 # with a new scoring function, efficient optimization and
 # multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
 # 455-461
 #
 # DOI 10.1002/jcc.21334
 #
 # Please see <http://vina.scripps.edu> for more information.
 #
 #####

Output will be ligand_out.pdbqt
 Reading input ... done.
 Setting up the scoring function ... done.
 Analyzing the binding site ... done.
 Using random seed: -922552004
 Performing search ... done.
 Refining results ... done.

mode	affinity (kcal/mol)	dist from best mode rmsd l.b. rmsd u.b.
1	-5.3	0.000 0.000
2	-5.1	2.263 7.177
3	-5.1	1.126 2.033
4	-5.0	2.076 7.414
5	-4.9	2.111 5.454
6	-4.7	2.578 5.882
7	-4.6	2.489 5.155
8	-4.6	2.654 5.039
9	-4.6	2.993 4.869
10	-4.6	2.621 5.864

Writing output ... done.

Niranthin

```

log - Notepad
File Edit Format View Help
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####

Output will be ligand_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -2021834856
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -5.4      0.000      0.000
2      -5.4      2.093      6.497
3      -5.2      1.815      7.532
4      -5.1      2.062      6.125
5      -4.9      2.121      5.653
6      -4.9      2.322      6.297
7      -4.9      2.159      4.508
8      -4.9      2.120      6.060
9      -4.9      2.180      5.520
10     -4.8      2.690      6.406

Writing output ... done.

```

Nirtetralin

```

log - Notepad
File Edit Format View Help
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####

Output will be ligand_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -463965560
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -4.9      0.000      0.000
2      -4.8      2.146      4.563
3      -4.8      1.512      2.294
4      -4.8      2.760      5.467
5      -4.7      3.827      7.314
6      -4.7      2.106      5.217
7      -4.7      2.327      3.845
8      -4.6      2.321      6.355
9      -4.6      2.493      6.432
10     -4.6      2.279      6.635

Writing output ... done.

```

Remdesivir

```

#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####

Output will be Remdesivir_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -299055876
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -5.2      0.000      0.000
2      -5.1      3.141      7.265
3      -5.0      2.796      4.366
4      -4.8      3.021      8.412
5      -4.8      2.700      5.966
6      -4.6      3.085      7.360
7      -4.6      3.015      8.086
8      -4.5      1.919      3.036
9      -4.5      2.907      7.024
10     -4.4      3.089      6.913

Writing output ... done.

```

Native Ligand

```

#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite:
#
# O. Trott, A. J. Olson,
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
# with a new scoring function, efficient optimization and
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
# 455-461
#
# DOI 10.1002/jcc.21334
#
# Please see http://vina.scripps.edu for more information.
#####

Output will be ligand_out.pdbqt
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: -1982262452
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
1      -5.1      0.000      0.000
2      -5.1      4.106      5.831
3      -5.0      2.039      2.373
4      -4.8      3.422      5.242
5      -4.7      2.468      4.912
6      -4.6      2.738      3.712
7      -4.6      1.473      1.742
8      -4.5      3.544      5.260
9      -4.5      4.075      5.678
10     -4.4      4.025      6.025

```