

FADHILAH UTAMI

**SKRINING VIRTUAL SENYAWA FLAVONOID
SEBAGAI INHIBITOR *MAIN PROTEASE*
UNTUK KANDIDAT ANTI-SARS-COV-2**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT**



DEKAN

dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm

**SKRINING VIRTUAL SENYAWA FLAVONOID
SEBAGAI INHIBITOR *MAIN PROTEASE*
UNTUK KANDIDAT ANTI-SARS-COV-2**

TUGAS AKHIR

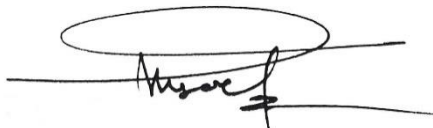
Sebagai salah satu syarat untuk
memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada
Program Studi S1 Farmasi Fakultas
Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Garut

Garut, Agustus 2021

Oleh:

Fadhilah Utami
24041117023

Disetujui Oleh :



Dr. apt. Saeful Amin, M.Si.
Pembimbing Utama



apt. Selvira Anandia I.M, M.Farm.
Pembimbing Serta



Kutipan atau saduran, baik sebagian maupun seluruh naskah ini, harus menyebutkan nama pengarang, dan sumber aslinya, yaitu Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.

DEKLARASI

Dengan ini menyatakan bahwa buku tugas akhir dengan judul “**SKRINING VIRTUAL SENYAWA FLAVONOID SEBAGAI INHIBITOR MAIN PROTEASE UNTUK KANDIDAT ANTI-SARS-COV-2**” ini beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri dan saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika keilmuan yang tidak berlaku dengan masyarakat keilmuan. Atas pernyataan ini, saya siap menanggung risiko/sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya ini, atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Garut, Agustus 2021

Yang Membuat Pernyataan

Tertanda



Fadhilah Utami

SKRINING VIRTUAL SENYAWA FLAVONOID SEBAGAI INHIBITOR *MAIN PROTEASE* UNTUK KANDIDAT ANTI-SARS-COV-2

FADHILAH UTAMI
24041117023

ABSTRAK

SARS-CoV-2 merupakan virus baru yang ditemukan tahun 2019 di Provinsi Hubei, China. Virus ini telah menyebabkan wabah COVID-19 dengan tingkat kematian 0,5-6%. Setahun setelah COVID-19 ini muncul, belum ditemukan obat pasti dalam penanganan terapi, sehingga perlu dilakukan pembuatan dan pengembangan obat baru untuk anti-SARS-CoV-2. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk memprediksi aktivitas senyawa Flavonoid yang dapat digunakan sebagai anti-SARS-CoV-2 dengan metode *in silico*. Metode *in silico* yang dipilih yaitu skrining virtual dengan cara prediksi aktivitas antivirus, prediksi *druglikeness*, prediksi farmakokinetika, prediksi toksisitas, dan simulasi *molecular docking*. Berdasarkan hasil skrining virtual dari 80 senyawa Flavonoid yang diuji, terdapat 71 senyawa yang diprediksi memiliki aktivitas antivirus, 64 senyawa yang memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five*, 56 senyawa diprediksi tidak beresiko toksik dan 15 senyawa yang memiliki profil farmakokinetika yang baik. Sedangkan pada simulasi *molecular docking* digunakan reseptor target struktur SARS-CoV-2 *main protease* dengan ID PDB 5RL4, 5R7Y dan 7BUY. Nilai ΔG yang dihasilkan dari *re-docking native* ligan pada ID PDB 5RL4, 5R7Y dan 7BUY yaitu -8,47 kkal/mol, -6,91 kkal/mol dan -6,49 kkal/mol. Pada simulasi *molecular docking* terdapat dua senyawa yang memiliki nilai ΔG yang lebih rendah dari *native* ligan yaitu senyawa *Naringin* dan *rutin*. Ketika penambatan dengan ID PDB 5RL4 senyawa *Naringin* dan *Rutin* menghasilkan nilai ΔG -10,13 kkal/mol dan -9,57 kkal/mol. Pada penambatan dengan ID PDB 5R7Y menghasilkan -9,84 kkal/mol dan -8,85 kkal/mol. Sedangkan pada penambatan dengan ID PDB 7BUY menghasilkan -9,69 kkal/mol dan -8,97 kkal/mol. Senyawa *Naringin* dan *Rutin* memiliki prediksi toksisitas, prediksi aktivitas antivirus dan profil distribusi yang baik.

Kata kunci: Flavonid, *Main Protease*, SARS-CoV-2, Skrining Virtual

VIRTUAL SCREENING OF FLAVONOID COMPOUNDS AS A MAIN PROTEASE INHIBITOR FOR ANTI-SARS-COV-2 CANDIDATES

FADHILAH UTAMI
24041117023

ABSTRACT

SARS-CoV-2 is a new virus that was discovered in 2019 in Hubei Province, China. This virus has caused the COVID-19 outbreak with a fatality rate of 0.5-6%. A year after this COVID-19 appeared, no definite drug has been found for the treatment therapy, so it is necessary to search and develop new drugs for anti-SARS-CoV-2. The purpose of this research was to predict the activity of Flavonoid compounds that can be used as anti-SARS-CoV-2 by in silico method. The in silico method chosen was virtual screening by prediction antiviral activity, predicting drug-likeness, prediction pharmacokinetics, prediction toxicity, and molecular docking simulation. Based on the results of virtual screening of 80 tested Flavonoid compounds, 71 compounds were predicted to had antiviral activity, 64 compounds that complied with Lipinski's Rule of Five rules, 56 compounds were predicted to be not at risk of toxicity and 15 compounds had good pharmacokinetic profiles. While the molecular docking simulation used the SARS-CoV-2 main protease structure target receptor with PDB ID 5RL4, 5R7Y, and 7BUY. The ΔG values result from the re-docking of native ligands at PDB ID 5RL4, 5R7Y, and 7BUY were -8.47 kcal/mol, -6.91 kcal/mol, and -6.49 kcal/mol. In the molecular docking simulation, two compounds have a lower ΔG value than the native ligand, namely Naringin and rutin. When bonded with PDB ID 5RL4 Naringin and Rutin compounds produced ΔG values of -10.13 kcal/mol and -9.57 kcal/mol. The docking with PDB ID 5R7Y yields -9.84 kcal/mol and -8.85 kcal/mol. Meanwhile, the docking with PDB ID 7BUY produced -9.69 kcal/mol and -8.97 kcal/mol. Naringin and Rutin compounds had good predictive toxicity, predictive antiviral activity, and distribution profile.

Keywords: Flavonoids, Main Protease, SARS-CoV-2, Virtual Screening

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah rabbil'alam, segala puji dan syukur bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat, karunia dan kesehatan, sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini. Tugas akhir dengan judul “**SKRINING VIRTUAL SENYAWA FLAVONOID SEBAGAI INHIBITOR MAIN PROTEASE UNTUK KANDIDAT ANTI-SARS-COV-2**” disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Program Studi S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.

Penulis haturkan hormat dan terimakasih kepada berbagai pihak yang membantu dalam bentuk do'a, dukungan dan bimbingan selama penyusunan tugas akhir ini. Rasa hormat dan terimakasih penulis sampaikan kepada:

1. dr. Siva Hamdani, MARS, M.Farm selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.
2. Dr. apt. Saeful Amin, M.Si. dan apt. Selvira Anandia I.M, M.Farm selaku pembimbing yang memberikan petunjuk, arahan dan bimbingan dalam penyusunan tugas akhir.
3. apt. Nurhabibah, M.Si. selaku dosen wali yang telah memberikan saran dan arahan selama perkuliahan.
4. apt. Siti Hindun, M.Si. selaku koordinator TA yang senantiasa dengan sabar memberikan informasi dan petunjuk untuk menyelesaikan tugas akhir.

5. Orang tua serta keluarga besar yang selalu mendukung materil, kasih sayang, juga do'a pada penulis dalam setiap keadaan.
6. Dosen Staf Program Studi S1 Farmasi Fakultas MIPA Universitas Garut yang telah memberikan ilmu dan pelajaran baru selama perkuliahan.
7. Teman-teman angkatan 2017 yang sama-sama berjuang dalam menyelesaikan tugas akhir.
8. Guru Pondok Pesantren Hudan Al-Islami Ibu Ustadzah Muniroh, Bapak Ustadz Gunawi, K.H Yusuf yang selalu memberikan dukungan dan do'a.
9. Teman-teman angkatan 2017 yang sama-sama berjuang dalam menyelesaikan tugas akhir.
10. Nisa Zakiyatun Nafisah, Maha Berlina Putri, Meita Dea R dan Muthia Mutmainah selaku sahabat penulis yang senantiasa memberi dukungan dan motivasi untuk menyelesaikan tugas akhir.
11. Sherin Anindhia dan Febia Citraeni Rusdaita selaku kakak tingkat yang senantiasa memberi motivasi dan dukungan dalam menyelesaikan tugas akhir.
12. Andri Cahya Nugraha dan Fahmi Nurohman selaku teman seperjuangan dalam penelitian *docking*.
13. Pihak lain yang membantu dalam penyusunan tugas akhir ini.

Pada tugas akhir ini penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam penyusunan, sehingga penulis dapat menerima saran dan kritik yang diberikan.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
BAB	
I PENDAHULUAN.....	1
II TINJAUAN PUSATAKA.....	3
2.1 Flavonoid.....	3
2.2 <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)</i>	9
2.3 Reseptor.....	10
2.4 Interaksi Ikatan Kimia dan Aktivitas Biologis.....	10
2.5 <i>Lipinski's Rule of Five</i>	12
2.6 Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas.....	12
2.7 <i>Molecular Docking</i>	13
2.8 Program Komputasi.....	14
III METODE PENELITIAN.....	17
IV PENELITIAN.....	19
4.1 Alat.....	19
4.2 Bahan.....	19
4.3 Prosedur Penelitian.....	20

V	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	25
	5.1 Prediksi Aktivitas Anivirus Senyawa	25
	5.2 Prediksi Druglikeness	26
	5.3 Prediksi Farmakokinetik	27
	5.4 Prediksi Toksisitas	29
	5.5 Molecular Docking	30
VI	SIMPULAN DAN SARAN	57
	6.1 Simpulan.....	57
	6.2 Saran	58
	DAFTAR PUSTAKA.....	59



DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN		Halaman
1	SENYAWA FLAVONOID DAN SUMBERNYA	63
2	ALUR PENELITIAN PREDIKSI AKTIVITAS ANTIVIRUS DAN PREDIKSI DRUGLIKENESS	66
3	ALUR PENELITIAN PREDIKSI FARMAKONINETIKA DAN PREDIKSI TOKSISITAS	66
4	ALUR PENELITIAN VALIDASI METODE MOLECULAR DOCKING	68
5	ALUR PENELITIAN SIMULASI MOLECULAR DOCKING.	71
6	SITUS DAN APLIKASI	72
7	STRUKTUR SENYAWA FLAVONOID	78
8	HASIL PENELITIAN PREDIKSI AKTIVITAS ANTIVIRUS .	96
9	HASIL PENELITIAN PREDIKSI <i>DRUGLIKENESS</i>	112
10	HASIL PENELITIAN PREDIKSI FARMAKOKINETIKA ..	116
11	HASIL PENELITIAN PREDIKSI TOKSISITAS.....	120
12	HASIL PENELITIAN SIMULASI MOLECULAR DOCKING.	126

DAFTAR TABEL

TABEL		Halaman
V. 1	Makromolekul Hasil Preparasi Menggunakan Aplikasi <i>Discovery Studio Visualizer</i> [®]	32
V. 2	Hasil <i>Molecular Docking Native Ligan</i> Terhadap Reseptor pada Validasi Metode Menggunakan <i>Autodock Tools</i> [®]	38
V. 3	Hasil <i>Molecular Docking Native Ligan</i> terhadap Reseptor pada Validasi Metode Menggunakan <i>SwissDock</i> ...	40
VII. 1	Daftar Senyawa Flavonoid dan Sumber Tanamannya	63
VII. 2	Struktur 2D dan 3D Senyawa Flavonoid.....	78
VII. 3	Hasil Prediksi Aktivitas Antivirus Menggunakan <i>PASS online</i>	95
VII. 4	Hasil Prediksi <i>Druglikeness</i> Menggunakan Situs <i>Online Lipinski's Rule Of Five</i>	112
VII. 5	Hasil Prediksi Farmakokinetika Menggunakan Situs <i>Online Pre-ADMET</i>	116
VII. 6	Hasil prediksi toksisitas menggunakan aplikasi <i>Toxtree</i> [®]	120
VII. 7	Hasil Penambatan Senyawa Flavonoid pada Reseptor SARS-COV-2 ID PDB 5RL4.....	126
VII. 8	Hasil Penambatan Senyawa Flavonoid pada Reseptor SARS-COV-2 ID PDB 5R7Y	130
VII. 9	Hasil Penambatan Senyawa Flavonoid pada Reseptor SARS-COV-2 ID PDB 7BUY	134

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR	Halaman
II. 1 Struktur Flavonoid.....	3
II. 2 Penomoran pada struktur Flavonoid	4
II. 3 Struktur kerangka Flavon	5
II. 4 Struktur kerangka Flavanon	5
II. 5 Struktur kerangka Flavonol	6
II. 7 Struktur kerangka BiFlavonoid	7
II. 8 Struktur kerangka Fehidroflavonol	7
II. 9 Struktur kerangka Khalkon	8
II. 10 Struktur kerangka Auron	8
II. 11 Struktur kerangka Antosianin.....	8
V. 1 Struktur 3D makromolekul ID 5RL4.....	31
V. 2 Struktur 3D makromolekul ID 5R7Y	31
V. 3 Struktur 3D makromolekul ID 7BUY	32
V. 4 Grid-box pada reseptor ID PDB 5RL4.....	34
V. 5 Grid-box pada reseptor ID PDB 5R7Y	34
V. 6 Grid-box pada reseptor ID PDB 7BUY	35
V. 7 Hasil validasi metode molecular docking menggunakan makromolekul ID PDB 5RL4	36
V. 8 Hasil validasi metode <i>molecular docking</i> menggunakan makromolekul ID PDB 5R7Y	36
V. 9 Hasil validasi metode <i>molecular docking</i> menggunakan makromolekul ID PDB 7BUY	37

V. 10	Visualisasi tumpang tindih hasil validasi metode <i>molecular docking</i> ID PDB 5RL4	37
V. 11	Visualisasi tumpang tindih hasil validasi metode <i>molecular docking</i> ID PDB 5R7Y	37
V. 12	Visualisasi tumpang tindih hasil validasi metode <i>molecular docking</i> ID PDB 7BUY	38
V. 13	Visualisasi residu asam amino penambatan <i>n-(4-tert-butylphenyl)-n[(1r)-2-(methylamino)-2-oxo-1-(pyridin-3-yl)ethyl] propanamide</i> terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID PDB 5RL4 menggunakan <i>SwissDock</i>	41
V. 14	Visualisasi residu asam amino penambatan <i>N-(2-phenylethyl) methanesulfonamide</i> terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID PDB 5R7Y menggunakan <i>SwissDock</i>	41
V. 15	Visualisasi residu asam amino penambatan <i>Hexylcarbamic acid</i> terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID PDB 7BUY menggunakan <i>SwissDock</i>	42
V. 16	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia Lopinavir terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 5RL4	44
V. 17	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia Remdesivir terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 5RL4	45
V. 18	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia senyawa <i>Naringin</i> terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 5RL4	46
V. 19	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia senyawa <i>Ochnaflavone</i> terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 5RL4	47
V. 20	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia senyawa <i>Rutin</i> terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 5RL4	48
V. 21	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia senyawa Lopinavir terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 5R7Y	49

V. 22	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia senyawa Remdesivir terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 5R7Y	50
V. 23	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia senyawa <i>Naringin</i> terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 5R7Y	51
V. 24	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia senyawa <i>Rutin</i> terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 5R7Y	51
V. 25	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia senyawa <i>Isoquercetin</i> terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 5R7Y	52
V. 26	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia senyawa Lopinavir terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 7BUY	53
V. 27	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia senyawa Remdesivir terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 7BUY	53
V. 28	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia senyawa <i>Naringin</i> terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 7BUY	54
V. 29	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia senyawa <i>Rutin</i> terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 7BUY	55
V. 30	Visualisasi residu asam amino dan interaksi ikatan kimia senyawa <i>Ginkgetin</i> terhadap reseptor SARS-CoV-2 <i>main protease</i> ID 7BUY	56
VII. 1	Alur prediksi aktivitas antivirus menggunakan <i>PASS Online</i>	66
VII. 2	Alur prediksi <i>druglikeness</i> menggunakan situs <i>online Lipinski Rule of Five</i>	66
VII. 3	Alur rediksi farmakokinetik menggunakan situs <i>online Pre-ADMET</i>	67
VII. 4	Alur prediksi toksisitas menggunakan <i>Toxtree 3.1.0®</i>	67

VII. 5	Alur penelitian validasi metode <i>molecular docking</i>	70
VII. 6	Alur penelitian simulasi <i>molecular docking</i>	71
VII. 7	Tampilan situs <i>PASS online</i>	72
VII. 8	Tampilan situs <i>Lipinski's Rule of Five</i>	73
VII. 9	Tampilan situs <i>PreADMET</i>	73
VII. 10	Tampilan aplikasi <i>Toxtree</i> [®]	73
VII. 11	Tampilan situs <i>Protein Data Bank (PDB)</i>	74
VII. 12	Tampilan situs <i>PubChem</i>	74
VII. 13	Tampilan aplikasi <i>Discovery Studio Visualizer</i> [®]	75
VII. 14	Tampilan aplikasi <i>ChemDraw Professional 15.0</i> [®]	75
VII. 15	Tampilan aplikasi <i>AutoDock Tools</i> [®]	76
VII. 16	Tampilan aplikasi <i>Notepad</i> [®]	76
VII. 17	Tampilan situs <i>online SwissDock</i>	77
VII. 18	Tampilan aplikasi <i>Marvin Sketch</i>	77