

**ANDRI CAHYA NUGRAHA**

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



**PROGRAM STUDI S1 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 ALKALOID  
SEBAGAI INHIBITOR *MAIN PROTEASE* UNTUK KANDIDAT  
ANTI-SARS-COV-2**

**TUGAS AKHIR**

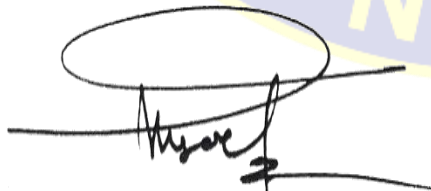
Sebagai salah satu syarat tugas melaksanakan  
untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada  
Program Studi S1 Farmasi Fakultas Matematika  
dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut

Garut, Agustus 2021

Oleh:

**Andri Cahya Nugraha**  
**24041117069**

Disetujui Oleh;



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



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



Kutipan dan 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 ALKALOID 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



Andri Cahya Nugraha

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

ANDRI CAHYA NUGRAHA  
24041117069

## ABSTRAK

SARS-CoV-2 adalah virus RNA sense positif berantai tunggal dengan ukuran partikel 120 – 160 nm yang menyerang pernapasan manusia dan menular secara cepat dengan media *droplet*. SARS-CoV-2 memiliki protein yang digunakan dalam bereplikasi dan menginfeksi salah satunya adalah *main protease*. Telah dilakukan *virtual screening* metabolit sekunder alkaloid sebagai anti SARS-CoV-2. Metode yang digunakan berupa analisis senyawa uji dan *molecular docking*. Dilakukan *screening antivirus* dimana hasilnya terdapat 56 senyawa yang menunjukkan spektrum aktivitas antivirus. Hasil dari analisis fisikokimia menunjukan dari 72 senyawa terdapat 54 senyawa yang memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five*. Hasil dari prediksi profil farmakokinetik 68 senyawa menunjukan profil farmakokinetik yang baik. Selanjutnya, hasil dari analisis toksisitas memiliki tingkat toksisitas yang aman dimana terbagi menjadi 38 senyawa yang tidak berisiko dan 34 senyawa yang berisiko rendah terhadap tubuh manusia. Selanjutnya, hasil analisis dari *molecular docking* yang telah dilakukan diketahui bahwa senyawa alkaloid yang terpilih, terutama makaluvamine berpotensi sebagai kandidat senyawa anti-SARS-CoV-2. Pada reseptor *main protease* (PDB ID: 5RL4) didapatkan 3 senyawa yang memiliki afinitas terbaik yaitu *strychnopentamine*, *emetine* dan *makaluvamine* dengan nilai energi bebas berturut-turut yaitu -10.11 kkal/mol, -9.97 kkal/mol dan -9.81 kkal/mol. Pada reseptor *main protease* (PDB ID: 7BUY) didapatkan 3 senyawa yang memiliki afinitas terbaik yaitu *makaluvamine*, *emetine* dan *jozipeltine a* dengan nilai energi bebas berturut-turut yaitu -9.62 kkal/mol, -9.56 kkal/mol dan -9.53 kkal/mol. Sedangkan, pada reseptor *main protease* (PDB ID: 5R7Y) didapatkan 3 senyawa yang memiliki afinitas terbaik yaitu *makaluvamine*, *emetine* dan *tetrandrine* dengan nilai energi bebas berturut – turut yaitu -10.75 kkal/mol, -10.49 kkal/mol dan -10.09 kkal/mol. Hasil dari penelitian ini, *makaluvamine* dapat dijadikan salah satu kandidat senyawa untuk obat anti-SARS-CoV-2, namun masih memerlukan penelitian lebih lanjut diantaranya *molecular dynamic*, *in vitro* dan *in vivo*.

**Kata Kunci:** anti-SARS-CoV-2, alkaloid, skrining virtual

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

ANDRI CAHYA NUGRAHA  
24041117069

## **ABSTRACT**

*SARS-CoV-2 is a single-stranded positive sense RNA virus with a particle size of 120 – 160 nm that attacks human breathing and is transmitted rapidly with droplet media. SARS-CoV-2 has proteins used in replicating and infecting one of which is main protease. Virtual screening has been conducted to find the medicinal compound content of secondary alkaloid metabolites as anti SARS-CoV-2. Antivirus screening was conducted where the results were 56 compounds that showed a spectrum of antiviral activity. As a result of physicochemical analysis under Lipinski's Rule of Five there are 54 compounds that have good bioavailability orally. The results of the prediction of the pharmacokinetic profile of 68 compounds showed a good pharmacokinetic profile. Furthermore, the results of toxicity analysis have a safe level of toxicity which is divided into 38 compounds that are not at risk and 34 compounds that are low risk to the human body. Furthermore, the results of the analysis of molecular docking have been conducted, it is generally known that the selected alkaloid compounds, especially makaluvamine and emetine have the potential as candidates for anti-SARS-CoV-2 compounds. In The Main Protease ID 5RL4 receptors obtained 3 compounds that have the best affinity namely strychnopentamine, emetine and makaluvamine with free energy values in a row - -10.11 kcal / mol, -9.97 kcal / mol and -9.81 kcal / mol. In the Main Protease receptor id 7BUY obtained 3 compounds that have the best affinity namely makaluvamine, emetine and jozipeltine a with free energy values in a row - namely -9.62 kcal / mol, -9.56 kcal / mol and -9.53 kcal / mol. Meanwhile, in the Main Protease ID 5R7Y receptors obtained 3 compounds that have the best affinity namely makaluvamine, emetine and tetrandrine with free energy values in a row - consecutively -10.75 kcal / mol, -10.49 kcal / mol and -10.09 kcal / mol. The results of study, makaluvamine can be used as a candidate for anti-SARS-CoV-2, but still requires further research including molecular dynamic, in vitro and in silico.*

**Keywords:** *anti-SARS-CoV-2, alkaloid, virtual screening*

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini dengan judul **“SKRINING VIRTUAL SENYAWA ALKALOID SEBAGAI INHIBITOR MAIN *PROTEASE* UNTUK KANDIDAT ANTI-SARS-COV-2”**. Tugas Akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh Gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.

Penulis menyadari bahwa selesainya penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, baik bantuan moral maupun materil. Pada kesempatan ini pula penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada;

1. Ibu dr. Siva Hamdani, MARS, M.Farm selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.
2. Bapak Dr. apt. Saeful Amin, M.Si dan ibu apt. Selvira Anandia I.M., M.S.Farm., selaku pembimbing yang telah memberikan kesabaran dalam membimbing, memberikan masukan dan petunjuk serta meluangkan waktu bagi penulis dalam mengatasi masalah selama menyelesaikan penyusunan skripsi tugas akhir ini.

3. Ibu serta keluarga tercinta yang selalu mendo'akan dan memberikan motivasi kepada penulis, sehingga penulis mampu menyelesaikan penyusunan skripsi tugas akhir ini.
4. Seluruh dosen pengajar, staf akademik dan perpustakaan FMIPA Universitas Garut khususnya yang telah memberikan ilmu bermanfaat sehingga turut membantu dalam penyelesaian skripsi tugas akhir ini.
5. Tim *docking squad* yang banyak memberikan masukan dan bantuan dalam penyusunan skripsi tugas akhir ini.
6. Sahabat – sahabat saya, *pluto squad* dan sahabat BCDKT yang selalu membantu dan memberikan semangat dalam menyelesaikan penyusunan skripsi tugas akhir ini.
7. Seluruh anggota *group Treasure, Wanna One, Izone, dan Produce Line* yang telah memberikan dukungan kepada penulis secara tidak langsung melalui karya-karyanya.
8. Serta seluruh pihak yang terkait yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi tugas akhir ini.
9. *Last but not least, I wanna thank me, for believing in me, for doing all this hard work, for having no days off, for never quitting, for just being me at all times*

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi tugas akhir ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, kritik dan saran pembaca sangat penulis harapkan. Semoga skripsi tugas akhir ini dapat berguna dan bermanfaat bagi pengembangan ilmu farmasi dan kesehatan serta untuk masyarakat, semoga Allah

SWT memberikan limpah rahmat, taufik dan hidayah-Nya kepada kita semua.

Amiin Ya Rabbal Alaamiin.



## DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR .....	i
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR LAMPIRAN.....	vi
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
BAB .....	1
I. PENDAHULUAN.....	1
II. TINJAUAN PUSTAKA .....	3
2.1 Coronavirus (CoV) .....	3
2.2 <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus (SARS-CoV-2)</i> .....	4
2.3 Struktur SARS-CoV-2 .....	5
2.4 <i>Main Protease</i> .....	7
2.5 <i>Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE-2)</i> .....	7
2.6 Alkaloid .....	8
2.7 <i>Virtual Screening</i> .....	10
2.8 <i>Protein Data Bank</i> .....	12
2.9 <i>PubChem</i> .....	12
2.10 <i>Discovery Studio Visualizer</i> <sup>®</sup> .....	12

2.11	<i>Autodock Tools</i> <sup>®</sup> .....	13
2.12	<i>SwissDock</i> .....	13
2.13	<i>PassOnline</i> .....	14
2.14	<i>Lipinski's Rule of Five</i> .....	14
2.15	Pre-ADMET .....	15
2.16	<i>Toxtree</i> <sup>®</sup> .....	15
2.17	Marvin Sketch <sup>®</sup> .....	16
2.18	<i>Chemdraw</i> <sup>®</sup> .....	17
III. METODE PENELITIAN .....		18
IV. PENELITIAN .....		21
4.1	Alat .....	21
4.2	Bahan .....	21
4.3	Prosedur Penelitian .....	22
V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....		27
VI. SIMPULAN DAN SARAN .....		60
6.1	Simpulan .....	60
6.2	Saran .....	61
DAFTAR PUSTAKA .....		62
LAMPIRAN .....		66

## DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN		Halaman
1	ALUR <i>SCREENING</i> ANTIVIRUS, ANALISIS – FISIKOKIMIA, ANALISIS FARMAKOKINETIK DAN ANALISIS TOKSISITAS .....	66
2	ALUR PENELITIAN SIMULASI <i>MOLECULAR</i> <i>DOCKING</i> .....	68
3	SITUS DAN APLIKASI .....	71
4	HASIL <i>SCREENING</i> ANTIVIRUS .....	77
5	HASIL ANALISIS FISIKOKIMIA .....	96
6	HASIL ANALISIS FARMAKOKINETIK .....	102
7	HASIL ANALISIS TOKSISITAS .....	106
8	ENERGI BEBAS DAN RESIDU ASAM AMINO - RESEPTOR ID 5RL4 .....	112
9	ENERGI BEBAS DAN RESIDU ASAM AMINO - RESEPTOR ID 7BUY .....	117
10	ENERGI BEBAS DAN RESIDU ASAM AMINO - RESEPTOR ID 5R7Y .....	122
11	STRUKTUR 2 DIMENSI DAN 3 DIMENSI SENYAWA ALKALOID .....	127

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman	
V.1	Makromolekul Hasil Preparasi Menggunakan Aplikasi <i>Discovery Studio Visualizer</i> <sup>®</sup> .....	35
VII.1	<i>Screening</i> Senyawa Alkaloid Berdasarkan Aturan PASS- <i>Online</i> .....	77
VII.2	Sifat Fisikokimia <i>Native Ligand</i> , Ligan Pembanding dan Senyawa Alkaloid Berdasarkan Aturan <i>Lipinski's Rule</i> <i>of Five</i> .....	96
VII.3	Analisis Farmakokinetik <i>Native Ligand</i> , Ligan Pembanding dan Senyawa Alkaloid Berdasarkan PreADMET.....	102
VII.4	Analisis Analisis Toksisitas <i>Native Ligand</i> , Ligan Pembanding	
VII.5	dan Senyawa Alkaloid Berdasarkan Aplikasi <i>Toxtree</i> <sup>®</sup> ..... Energi Bebas dan Residu Asam Amino Simulasi <i>Molecular</i> <i>Docking</i> Senyawa Alkaloid Terhadap Reseptor <i>Main Protease</i> ID 5RL4 .....	106    112
VII.6	Energi Bebas dan Residu Asam Amino Simulasi <i>Molecular</i> <i>Docking</i> Senyawa Alkaloid Terhadap Reseptor <i>Main Protease</i> ID 7BUY .....	117
VII.7	Energi Bebas dan Residu Asam Amino Simulasi <i>Molecular</i> <i>Docking</i> Senyawa Alkaloid Terhadap Reseptor <i>Main Protease</i> ID 5R7Y.....	122



## DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
II.1	Struktur SARS-CoV-2 dan siklus replikasi SARS-CoV-2..	4
II.2	Contoh struktur Alkaloid .....	10
V.1	Struktur 3D reseptor <i>Main Protease</i> ID 5RL4.....	33
V.2	Struktur 3D reseptor <i>Main Protease</i> ID 7BUY .....	34
V.3	Struktur 3D reseptor <i>Main Protease</i> ID 5R7Y .....	34
V.4	<i>Grid-Box</i> pada reseptor ID 5RL4.....	37
V.5	<i>Grid-Box</i> pada reseptor ID 7BUY .....	37
V.6	<i>Grid-Box</i> pada reseptor ID 5R7Y .....	37
V.7	Hasil validasi reseptor <i>Main Protease</i> ID 5RL4 pada <i>AutoDock Tools</i> <sup>®</sup> .....	39
V.8	Hasil validasi reseptor <i>Main Protease</i> ID 7BUY pada <i>AutoDock Tools</i> <sup>®</sup> .....	39
V.9	Hasil validasi reseptor <i>Main Protease</i> ID 5R7Y pada <i>AutoDock Tools</i> <sup>®</sup> .....	40
V.10	Visualisasi tumpang tindih hasil validasi reseptor <i>Main</i> <i>Protease</i> kode ID 5RL4 .....	40
V.11	Visualisasi tumpang tindih hasil validasi reseptor <i>Main</i> – <i>Protease</i> kode ID 7BUY .....	41
V.12	Visualisasi tumpang tindih hasil validasi reseptor <i>Main</i> –	

	<i>Protease</i> kode ID 5R7Y .....	41
V.13	Hasil validasi reseptor <i>Main Protease</i> ID 5RL4 pada – <i>Swissdock</i> .....	42
V.14	Hasil validasi reseptor <i>Main Protease</i> ID 7BUY pada – <i>Swissdock</i> .....	42
V.15	Hasil validasi reseptor <i>Main Protease</i> ID 5R7Y pada – <i>Swissdock</i> .....	42
V.16	Visualisasi struktur 3D Residu Asam Amino penambatan – <i>Native Ligand</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 5RL4	43
V.17	Visualisasi Struktur 2D Residu Asam Amino penambatan – <i>Native Ligand</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 5RL4	43
V.18	Visualisasi struktur 3D Residu Asam Amino penambatan – <i>Native Ligand</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 7BUY	44
V.19	Visualisasi struktur 2D Residu Asam Amino penambatan – <i>Native Ligand</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 7BUY	44
V.20	Visualisasi struktur 3D Residu Asam Amino penambatan – <i>Native Ligand</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 5R7Y	45
V.21	Visualisasi struktur 2D Residu Asam Amino penambatan – <i>Native Ligand</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 5R7Y	45
V.22	Visualisasi struktur 3D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Strychnopentamine</i> terhadap reseptor <i>Main</i> <i>Proterase</i> ID 5RL4 .....	48
V.23	Visualisasi struktur 2D Residu Asam Amino penambatan	

	senyawa <i>Strychnopentamine</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 5RL4 .....	49
V.24	Visualisasi struktur 3D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Emetine</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID – 5RL4 .....	49
V.25	Visualisasi struktur 2D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Emetine</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID – 5RL4 .....	50
V.26	Visualisasi struktur 3D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Makaluvamine</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 5RL4 .....	50
V.27	Visualisasi struktur 2D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Makaluvamine</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 5RL4 .....	51
V.28	Visualisasi struktur 3D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Makaluvamine</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 7BUY .....	52
V.29	Visualisasi struktur 2D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Makaluvamine</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 7BUY .....	52
V.30	Visualisasi struktur 3D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Emetine</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID – 7BUY .....	53

V.31	Visualisasi struktur 2D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Emetine</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID – 7BUY .....	53
V.32	Visualisasi struktur 3D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Jozipeltine A</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 7BUY .....	54
V.33	Visualisasi struktur 2D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Jozipeltine A</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 7BUY .....	54
V.34	Visualisasi struktur 3D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Makaluvamine</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 5R7Y .....	56
V.35	Visualisasi struktur 2D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Makaluvamine</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID 5R7Y .....	56
V.36	Visualisasi struktur 3D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Emetine</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID – 5R7Y .....	57
V.37	Visualisasi struktur 2D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Emetine</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID – 5R7Y .....	57
V.38	Visualisasi struktur 3D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Tetrandrine</i> terhadap reseptor <i>Main Proterase</i> ID –	

5R7Y .....	58
V.39 Visualisasi struktur 2D Residu Asam Amino penambatan senyawa <i>Tetrandrine</i> terhadap Reseptor <i>Main Proterase</i> ID 5R7Y .....	58
VII.1 Skema alur penelitian <i>screening</i> antivirus .....	66
VII.2 Skema alur penelitian analisis fisikokimia .....	66
VII.3 Skema alur penelitian analisis farmakokinetik .....	67
VII.4 Skema alur penelitian analisis toksisitas .....	67
VII.5 Skema alur penelitaian <i>moleckular docking</i> .....	70
VII.6 Tampilan situs <i>Protein Data Bank (PDB)</i> .....	71
VII.7 Tampilan situs <i>PubChem</i> .....	71
VII.8 Tampilan situs <i>PASS-Online</i> .....	72
VII.9 Tampilan situs <i>Lipinski's Rule of Five</i> .....	72
VII.10 Tampilan situs <i>PreADMET</i> .....	73
VII.11 Tampilan situs <i>SwissDock</i> .....	73
VII.12 Tampilan aplikasi <i>ChemDraw Professional 15.0</i> <sup>®</sup> .....	74
VII.13 Tampilan aplikasi <i>Marvisn Sketch</i> <sup>®</sup> .....	74
VII.14 Tampilan aplikasi <i>Discovery Studio Visualizer</i> <sup>®</sup> .....	75
VII.15 Tampilan aplikasi <i>AutoDock Tools</i> <sup>®</sup> .....	75
VII.16 Tampilan aplikasi <i>Toxtree</i> <sup>®</sup> .....	76
VII.17 Tampilan aplikasi <i>Notepad</i> <sup>++</sup> <sup>®</sup> .....	76