

ADILLA NURUL ALIEFAH

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA
EPIGALLOCATECHIN GALLATE TERHADAP RESEPTOR
KEAP1- NRF2 (*NUCLEAR FACTOR ERYTHROID 2*) SEBAGAI
TERAPI *LONG COVID-19***



**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2023**

LEMBAR PENGESAHAN

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT**



DEKAN

dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm.

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA
EPIGALLOCATECHIN GALLATE TERHADAP RESEPTOR
KEAPI- NRF2 (*NUCLEAR FACTOR ERYTHROID 2*) SEBAGAI
TERAPI *LONG COVID-19***

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 2023

Oleh :

**Adilla Nurul Aliefah
24041119008**

Disetujui oleh:



**Prof. apt. Muchtaridi Ph.D
Pembimbing Utama**



**Dr. apt. Riska Prasetiawati, M.Si. .
Pembimbing Serta**



Kutipan atau sanduran, 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 **“SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA *EPIGALLOCATECHIN GALLATE* TERHADAP RESEPTOR KEAP1-NRF2 (*NUCLEAR FACTOR ERYTHROID 2*) SEBAGAI TERAPI *LONG COVID-19*”** 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 resiko/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 2023

Yang membuat pernyataan

Tertanda



ADILLA NURUL ALIEFAH

SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA EPIGALLOCATECHIN GALLATE TERHADAP RESEPTOR KEAP1- NRF2 (NUCLEAR FACTOR ERYTHROID 2) SEBAGAI TERAPI LONG COVID-19

Adilla Nurul Aliefah

24041119008

ABSTRAK

Infeksi COVID-19 merupakan salah satu pandemi yang menyebabkan angka kematian di seluruh dunia meningkat. Sebagian besar pasien yang menderita COVID-19 biasanya akan pulih dalam waktu 3-4 minggu, namun ada beberapa pasien yang mengalami efek berkelanjutan selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan yang disebut dengan *long COVID*. Salah satu penyebab dari *long COVID* adalah gangguan ekspresi enzim antioksidan dan protein sitoprotektif yang diatur oleh respon elemen antioksidan terhadap DNA sehingga menyebabkan stress oksidatif. Dalam hal ini *Nuclear Factor Erythroid 2* (NRF2) memiliki peran penting dalam terjadinya *long COVID*. *Epigallocatechin gallate* (EGCG) merupakan salah satu senyawa yang berpotensi untuk melawan penyakit yang dimediasi oleh stress oksidatif melalui pengaktifan NRF2 sehingga dapat menghasilkan antioksidan yang bisa menetralkan radikal bebas. Penelitian ini bertujuan untuk melihat afinitas dan kestabilan interaksi ikatan kompleks EGCG dengan NRF2. Studi *molecular docking* dan *molecular dynamic* telah dilakukan terhadap senyawa EGCG dengan hasil nilai energi bebas Gibbs (ΔG) sebesar -11,18 kkal/ dan ligan pembanding *Dimethyl Fumarate* -4,62 kkal/mol dan terikat dengan asam amino esensial pada SER 508, SER 555 dan SER 363. Hasil simulasi *molecular dynamic* menunjukkan bahwa EGCG kestabilan interaksi pada waktu simulasi yang dijalankan selama 50 ns berdasarkan parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD), *Root Mean Square Fluctuation* (RMSF), nilai *Radius of Gyration* dan *Molecular Mechanics Generalized Surface Area* (MM-GBSA) sehingga EGCG berpotensi sebagai pengobatan jangka panjang COVID-19.

Kata kunci: *Long COVID*, EGCG, *molecular dynamic*, KEAP1-NRF2

MOLECULAR DYNAMIC SIMULATION OF EPIGALLOCATECHIN GALLATE COMPOUNDS ON KEAP1- NRF2 (NUCLEAR FACTOR ERYTHROID 2) RECEPTORS AS LONG COVID-19 THERAPY

Adilla Nurul Aliefah
24041119008

ABSTRACT

COVID-19 infection is one of the pandemics that has caused the mortality rate worldwide to increase. Most patients who suffer from COVID-19 will usually recover within 3-4 weeks, but there are some patients who experience ongoing effects for weeks or months called long COVID. One of the causes of long COVID is the impaired expression of antioxidant enzymes and cytoprotective proteins that are regulated by the response of antioxidant elements to DNA, causing oxidative stress. In this case, Nuclear Factor Erythroid 2 (NRF2) has an important role in the occurrence of long COVID. Epigallocatechin gallate (EGCG) is one of the compounds that have the potential to fight diseases mediated by oxidative stress through activating NRF2 so that it can produce antioxidants that can neutralize free radicals. This study aimed to determine the affinity and stability of EGCG complex interaction with NRF2. Molecular docking and molecular dynamic studies have been carried out on EGCG compounds with Gibbs free energy (ΔG) values of -11.18 kcal/ and Dimethyl Fumarate comparator ligand -4.62 kcal/mol and bound to essential amino acids at SER 508, SER 555, and SER 363. The results of molecular dynamic simulations showed that EGCG interaction stability at a simulation time runs for 50 ns based on Root Mean Square Deviation (RMSD), Root Mean Square Fluctuation (RMSF), Radius of Gyration, and Molecular Mechanics Generalised Surface Area (MM-GBSA) parameters so that EGCG has potential as a long-term treatment for COVID-19.

Keywords: Long COVID, EGCG, molecular dynamic, KEAP1-NRF2

KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirohim

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT karena masih memberikan berkah rahmat dan karunia-Nya, tak lupa shalawat serta salam selalu tercerah kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW. Dengan segala upaya penulis mampu menyelesaikan penelitian skripsi dengan judul “SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA *EPIGALLOCATECHIN GALLATE* TERHADAP RESEPTOR KEAP1-NRF2 (*NUCLEAR FACTOR ERYTHROID 2*) SEBAGAI TERAPI *LONG COVID-19*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut

Selama penelitian dan penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bimbingan, bantuan, dan juga dukungan dari berbagai pihak. Maka dari itu, ucapan terima kasih dengan ikhlas kepada pihak-pihak yang telah meluangkan waktu, gagasan, motivasi, dan juga bimbingan selama penelitian dan penyusunan skripsi berlangsung.

Pada kesempatan ini perkenankanlah penulis menyampaikan ucapan terima kasih juga sebesar-besarnya kepada:

1. Allah SWT atas limpahan nikmat dan karunia yang telah diberikan kepada penulis dan juga kepada Nabi Muhammad sebagai teladan dalam menjalani kehidupan.

2. Ibu dr. Siva Hamdani, MARS., M. Farm. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.
3. Prof. Muchtaridi Ph.D, Apt selaku Pembimbing Utama.
4. Ibu Dr. apt. Riska Prasetiawati, M.Si.selaku Pembimbing Serta.
5. Seluruh dosen Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut yang telah memberikan banyak ilmu, bimbingan, pengarahan, dan dukungan selama penulisan skripsi ini.
6. Kepada kedua orang tua tercinta yang selalu memberikan dukungan, kasih sayang, doa serta dukungan materil yang tiada henti senantiasa mengiringi perjalanan hidup.
7. Sahabat perjuangan : Trina, Jo, Ara, Ade, Mak, Cici dan Ega yang selalu mendengarkan keluh kesah, memberikan masukan, motivasi, ide, saran dan bantuan yang sangat berarti dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
8. Tim Docking yang harus terjun dalam dunia MD yang sama-sama berjuang dalam menyelesaikan permasalahan simulasi dinamik dan mampu menjadi terobosan penelitian in silico yang terus berkembang.
9. Bang Eaj yang selalu memberikan dukungan dan motivasi yang besar untuk penulis.
10. Teman-teman Program Studi Farmasi Kelas A Angkatan 2019.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu yang turut serta membantu dan memberikan dukungan kepada penulis.

Penulis menyadari dalam penyusunan skripsi ini masih banyak terdapat kekurangan dan masih jauh dari kesempurnaan. Besar harapan penulis akan saran

dan kritik yang bersifat membangun. Dengan penuh rasa hormat dan kerendahan hati, penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis, dan khususnya bagi mahasiswa farmasi dan bagi semua.



DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR LAMPIRAN.....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
BAB	
I PENDAHULUAN	1
II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Corona Virus.....	4
2.2 Long COVID	5
2.3 (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)	11
2.4 Penemuan dan Pengembangan Obat.....	13
2.5 Studi <i>In silico</i>	13
2.6 Penambatan Molekul (<i>Molekular Docking</i>)	14
2.7 Dinamika Molekuler (<i>Molecular Dynamic</i>).....	15
2.8 Reseptor	16
2.9 Target Kerja Obat KEAP1-NRF2.....	16
2.10 Ligan Pembanding.....	17
2.11 Interaksi antara Ikatan Kimia dan Aktivitas Biologis	17
2.11.1 Ikatan Kovalen	18

2.11.2	Ikatan Elektrostatik.....	18
2.11.3	Ikatan Dipol-dipol	18
2.11.4	Ikatan Hidrogen	18
2.11.5	Kompleks Transfer Muatan.....	19
2.11.6	Ikatan Hidrofobik	19
2.11.7	Ikatan <i>Van der Waals</i>	20
2.12	Program Komputasi.....	20
2.12.1	Protein Data Bank	20
2.12.2	<i>Pubchem</i>	21
2.12.3	Discovery Studio Visualizer [®]	21
2.12.4	Autodock Tools	22
2.12.5	Marvin Sketch [®]	22
2.12.6	Google Colab.....	22
2.12.7	<i>OpenMM</i>	23
2.12.8	Lipinski's rule of five.....	23
2.12.9	PRE-ADMET	23
III	METODE PENELITIAN	25
IV	PENELITIAN.....	27
4.1	Alat	27
4.1.1	Perangkat Keras (<i>Hardware</i>).....	27
4.1.2	Perangkat Lunak (<i>Software</i>).....	27
4.2	Bahan.....	27
4.2.1	Struktur Senyawa Uji	27

4.2.2	Struktur Tiga Dimensi Reseptor.....	27
4.2.3	Struktur Ligan Pembanding.....	28
4.3	Prosedur Penelitian.....	28
4.3.1	Penambatan Molekul (<i>Molecular Docking</i>).....	28
4.3.2	Simulasi Dinamik (<i>Molecular Dynamic</i>).....	30
4.3.3	Prediksi Druglikeness (Lipinski's Rule of Five).....	32
4.3.4	Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas.....	32
V	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	34
5.1	Penambatan Molekul (<i>Molecular Docking</i>).....	34
5.2	Prediksi <i>Druglikeness</i>	42
5.3	Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas.....	43
5.4	<i>Molecular Dynamic</i>	45
VI	SIMPULAN DAN SARAN.....	52
6.1	Simpulan.....	52
6.2	Saran.....	52
	DAFTAR PUSTAKA.....	53
	LAMPIRAN.....	63

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1. ALUR PENELITIAN SIMULASI MOLECULAR DOCKING SENYAWA	63
2. ALUR PENELITIAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER.....	65
3. ALUR PREDIKSI DRUGLIKENESS, PREDIKSI ADMET	66
4. SITUS DAN APLIKASI	67
5. STRUKTUR 3D SENYAWA UJI.....	71
6. STRUKTUR 3D RESEPTOR	72
7. STRUKTUR 3D LIGAN PEMBANDING	73
8. STRUKTUR 2D SENYAWA UJI.....	74
9. STRUKTUR 2D LIGAND PEMBANDING	75
10. GRAFIK SIMULASI DINAMIK KOMPLEKS LIGAN DENGAN RESEPTOR.....	76

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
V. 1 Hasil <i>Molecular Docking</i> Senyawa Terhadap Reseptor.....	38
V. 2 Hasil <i>Druglikeness</i>	43
V. 3 Hasil Prediksi Profil Farmakokinetik Dan Toksisitas	45
V. 4 Hasil MM-GBSA Senyawa	51
VII. 1 Struktur 2D Senyawa Uji.....	71
VII. 2 Struktur 3D Reseptor Nrf2-Keap1.....	72
VII. 3 Struktur 3D Ligan Pembanding.....	73
VII. 4 Struktur 2D Senyawa Uji.....	74
VII. 5 Struktur 2D Ligand Pembanding.....	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
II.1 Klasifikasi Long COVID.	6
II.2 Mekanisme patofisiologi Long COVID.....	7
II.3 Aktivasi Nrf2.	9
II.4 Ekspresi sitokin melalui jalur NF- κ B menyebabkan badai sitokin.	10
II.5 <i>Crosstalk</i> antara jalur Nrf2 dan NF- κ B yang dimediasi oleh infeksi COVID 19 menyebabkan komplikasi neurologis.	11
V.1 Hasil Visualisasi Residu Asam Amino Ligan Alami.....	37
V.2 Hasil Visualisasi Residu Asam Amino dan interaksi ikatan kimia pada penambatan senyawa EGCG terhadap reseptor	40
V.3 Hasil Visualisasi Residu Asam Amino dan interaksi ikatan kimia pada penambatan Senyawa DMF terhadap reseptor	41
V.4 Grafik RMSD Kompleks Ligand-Reseptor	47
V.5 Grafik RMSF Kompleks Ligan-Reseptor	49
V.6 Grafik RG Kompleks Ligan-Reseptor	50
VII.1 Alur penelitian <i>molecular docking</i> senyawa.....	63
VII.2 Alur penelitian simulasi dinamika molekuler	65
VII.3 Alur penelitian prediksi <i>druglikenes</i>	66
VII.4 Alur penelitian prediksi ADMET	66
VII.5 Tampilan situs <i>Pubchem</i>	67
VII.6 Tampilan situs <i>Protein Data Bank</i>	67
VII.7 Tampilan situs <i>Lipinski's Rule of Five</i>	68
VII.8 Tampilan situs <i>PreADMET</i>	68

VII.9	Tampilan situs <i>Google Colab</i>	69
VII.10	Tampilan <i>software Discovery Studio Visualizer</i>	69
VII.11	Tampilan <i>software Autodock Tools</i>	70
VII.12	Tampilan <i>software MarvinSketch</i>	70
VII.13	Grafik RMSD	76
VII.14	Grafik RMSF	76
VII.15	Grafik <i>Radius Of gyration</i>	77

