

**SKRINING TARGET MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA  
AKAR MANIS (*Glycyrrhiza glabra* L.) TERHADAP TARGET TERAPI  
VIRUS CORONA METODE *DOCKING* MOLEKULER**



**Oleh:**

**Septiana Aulia Anggraeni**

**23175238A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA**

**2020**

**SKRINING TARGET MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA  
AKAR MANIS (*Glycyrrhiza glabra* L.) TERHADAP TARGET TERAPI  
VIRUS CORONA METODE *DOCKING* MOLEKULER**

**SKRIPSI**  
*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat  
Sarjana Farmasi (S.Farm)  
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi*



Oleh :

**Septiana Aulia Anggraeni**

**23175238A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA**

**2020**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

**Berjudul**  
**SKRINING TARGET MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA AKAR**  
**MANIS (*Glycyrrhiza glabra* L.) TERHADAP TARGET TERAPI VIRUS**  
**CORONA METODE *DOCKING* MOLEKULER**

**Oleh :**  
**Septiana Aulia Anggraeni**  
**23175238A**

**Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi**  
**Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi**  
**Pada tanggal : 15 Desember 2020**

**Mengetahui,**  
**Fakultas Farmasi**  
**Universitas Setia Budi**



**Dekan,**

Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing,

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

Pembimbing Pendamping,

Hery Muhamad Ansory, M.Sc.

**Penguji :**

1. Dr. Nuraini Harmastuti, M.Si.
2. Apt. Fransiska Leviana, M.Sc
3. Destik Wulandari, M.Si
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

1. .....

2. .....

3. .....

4. .....

## **PERSEMBAHAN**

*Untuk Orang Tua yang sudah mensuport segalanya, dosen yang sudah membimbing saya, saudara dan teman-teman semua yang telah memberikan dukungan kepada saya*

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 15 Desember 2020



Septiana Aulia Anggraeni

## KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Puji Syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S. Farm) dari Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta. Skripsi ini berjudul **“SKRINING TARGET MOLEKULER KANDUNGAN KIMIA AKAR MANIS (*Glycyrrhiza glabra* L.) TERHADAP TARGET TERAPI VIRUS CORONA METODE *DOCKING* MOLEKULER”**, dengan harapan dapat memberikan manfaat terhadap kemajuan di bidang farmasi. Skripsi ini tidak lepas dari dukungan dan bantuan dari beberapa pihak, baik material maupun spiritual. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Allah SWT yang telah memberikan kekuatan kepadaku sehingga saya bisa menyelesaikan skripsi ini.
2. Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
4. Dr. apt Opstaria Saptarini M.Si. selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
5. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. selaku pembimbing utama yang telah bersedia memberikan banyak dukungan, fasilitas, membimbing, memberi semangat sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
6. Hery Muhamad Ansory, M.Sc. selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing sehingga sampai akhirnya skripsi saya dapat selesai.
7. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta
8. Kedua orang tua yang telah memberikan doa, kasih sayang, semangat dan segala dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.

9. Seluruh teman – teman seperjuangan S1 Farmasi angkatan 2017 khususnya teori 3 atas dukungan, dan semangatnya.
10. Team *docking* yang telah memberikan semangat serta dukungannya sehingga penyusunan skripsi ini dapat selesai.
11. Cherrybelle'20 yang telah memberikan dukungan dan semangatnya.
12. Teman – teman alumni SMA N 02 Brebes yang telah memberikan semangat dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
13. Teman – teman alumni SD N 01 Brebes yang telah memberikan semangat dan dukungannya sehingga penyusunan skripsi ini dapat selesai.

Semoga Allah Subhanahu Wa Ta 'ala memberikan balasan yang lebih baik pada mereka semua. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik serta saran yang diberikan dalam upaya penyempurnaan penulisan skripsi ini.

Wa'alaikumsalam Warahmatullahi Wabarakatuh.

Surakarta, 15 Desember 2020

Penulis,

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>DAFTAR ISI</b> .....	vii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	ix
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	x
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xi
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
A. Latar Belakang Masalah .....	4
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan .....	4
D. Manfaat .....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	6
A. <i>Coronavirus</i> .....	6
B. Target Molekuler <i>Coronavirus</i> .....	8
C. Akar Manis .....	10
D. <i>Docking</i> molekuler .....	15
E. Landasan Teori .....	18
F. Hipotesis .....	20
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	22
A. Populasi dan Sampel .....	22
B. Variabel Penelitian .....	22
1. Identifikasi variabel utama .....	22
2. Klasifikasi variabel utama .....	22
3. Definisi operasional variabel utama .....	23
C. Alat dan Bahan .....	23
1. Alat .....	23
2. Bahan .....	24
D. Cara Kerja .....	24
1. Pencarian Target Molekuler .....	24
2. Cara kerja <i>docking</i> molekuler .....	24

E. Analisis Hasil <i>Docking</i> Molekuler .....	26
1. Energi ikatan .....	26
2. Data interaksi .....	26
3. Prediksi ADME .....	27
F. Skema Jalannya Penelitian .....	28
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>29</b>
A. Preparasi Makromolekul .....	29
B. Preparasi Ligan Uji .....	30
C. Validasi Metode <i>Docking</i> .....	31
D. Hasil <i>Docking</i> Molekuler .....	32
E. Interaksi Ligan Uji dan Makromolekul .....	35
1. 3CLpro ( <i>3-c- like protease</i> ) .....	35
2. PLpro ( <i>Papain like protease</i> ) .....	39
F. Prediksi profil ADME .....	41
1. Kelarutan .....	42
2. Absorpsi .....	44
3. Distribusi .....	47
4. Metabolisme .....	48
5. Ekskresi .....	49
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	<b>51</b>
A. Kesimpulan .....	51
B. Saran .....	51
DAFTAR PUSTAKA .....	52

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Perbandingan mode pengikatan inhibitor struktur SARS-CoV-2 Mpro – N3 dan SARS-CoV Mpro – N1 .....	9
2. Ikatan ribavirin di sisi aktif enzim .....	10
3. Foto Akar Manis .....	12
4. Skema jalannya penelitian .....	29
5. Hasil <i>overlay</i> validasi metode <i>docking</i> dengan PyMOL .....	32

## DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Kandungan senyawa kimia dalam akar manis .....	14
2. Informasi makromolekul .....	30
3. Pengaturan gridbox dan nilai RMSD dari target makromolekul .....	32
4. Hasil terbaik <i>docking</i> molekuler .....	33
5. Hasil <i>docking</i> molekuler senyawa pada protein 3CLpro .....	36
6. Hasil <i>docking</i> molekuler senyawa pada protein PLpro .....	39
7. Hasil Prediksi ADME terhadap ligan uji .....	41

## DAFTAR SINGKATAN

PLpro	<i>Papain like protease</i>
3CLpro	<i>3-Chymotrypsin like protease</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

*Coronavirus* adalah virus beramplop, berantai tunggal, dan merupakan virus RNA dengan ukuran partikel 9-12 nm (Wang *et al.* 2020). Virus ini termasuk dalam genus *betacoronavirus*. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan *coronavirus* yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness* (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu *sarbecovirus* (Zhu *et al.* 2020). *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2, selanjutnya WHO (2020) menyebut penyakit yang disebabkan oleh *coronavirus* ini sebagai penyakit *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19).

Penyakit *coronavirus* 2019 (COVID-19) muncul pada bulan Desember 2019 di berbagai negara. Virus ini dapat ditularkan dari manusia ke manusia dan telah menyebar secara luas di China dan lebih dari 190 negara. WHO (2020) melaporkan bahwa kasus COVID-19 hingga bulan Juli 2020 sebanyak 13.382.020 kasus terkonfirmasi dengan angka kematian sebanyak 580.038. Sedangkan di Indonesia hingga bulan Juli 2020 terdapat 81.668 kasus terkonfirmasi dengan angka kematian sebanyak 3.873 (Kemenkes RI 2020).

SARS-CoV-2 menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada envelope spike virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2 pada SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan di dalam sel, kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel (Zhang 2020; Liu 2020). Wu *et al.* (2020) menyebutkan bahwa dalam pengembangan obat baru sebagai terapi virus corona maka cara cepat yang digunakan adalah dengan skrining protein yang dikodekan oleh gen *coronavirus*. Target molekuler yang berhasil diteliti adalah papain like protease (PLpro) dan

main protease (3CLpro, disebut juga 3-chymotrypsin-like protease). PLpro berperan dalam proses pembelahan polipeptida dengan menekan respon imun bawaan dari sel inang (Wu *et al.* 2020). Main protease (3CLpro, disebut juga 3-chymotrypsin-like protease) berperan dalam membantu proses perubahan polipeptida menjadi protein fungsional yang berperan penting dalam perbanyakan virus (Septiana, 2020).

Pencegahan dan pengobatan terhadap COVID-19 dilakukan pemberian obat antivirus dan vaksinasi. Namun saat ini belum ditemukan vaksin untuk *coronavirus*. National Health Commission (NHC) China telah meneliti beberapa obat yang berpotensi mengatasi infeksi SARS-CoV-2, antara lain interferon alfa (IFN- $\alpha$ ), lopinavir/ritonavir (LPV/r), ribavirin (RBV), klorokuin fosfat (CLQ/CQ), remdesivir dan umifenovir (arbidol) (Casella *et al.* 2020). Terdapat kekurangan vaksinasi yaitu dapat bermutasi kembali menjadi virulen sehingga menimbulkan efek yang tidak diinginkan (Radji 2009). Obat anti virus juga dapat menimbulkan efek samping pada sebagian orang, sehingga penggunaan antivirus herbal dari suatu ekstrak tanaman dijadikan sebagai solusi. Hal ini mulai banyak dilakukan, terbukti dari beberapa laporan yang menggambarkan aktivitas antivirus yang kuat dari tanaman obat tradisional.

Akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.) atau *licorice* merupakan tanaman yang mempunyai aktivitas sebagai antivirus dan di China digunakan sebagai obat herbal dalam mengobati COVID-19 (Zhang, 2020). Akar manis dengan konsentrasi tinggi dapat merangsang sekresi IFN- $\beta$  yang memiliki beberapa aktivitas antivirus, termasuk penghambatan penetrasi virus, uncoating, terjemahan mRNA, protein sintesis, replikasi genom, perakitan dan pelepasan virus, untuk melawan infeksi antivirus (Sen, 2001). Penelitian Wang (2015) menyebutkan bahwa akar manis mengandung triterpenoid dan flavonoid. Glycyrrhizin dan 18 $\beta$  glycyrrhetic acid adalah komponen aktif utama yang memiliki aktivitas antivirus. Hattori *et al.* (1989) menjelaskan bahwa glycyrrhizin dan asam glycyrrhizic telah terbukti menghambat pertumbuhan dan sitopatologi dari banyak virus RNA dan DNA. Glycyrrhizin telah terbukti secara *in vivo* pada tikus dengan peningkatan waktu hidup hewan setelah terinfeksi virus influenza dan peningkatan produksi IFN- $\gamma$

(Utsonomiya *et al.* 1997; Abe *et al.* 1982). Untuk melihat apakah senyawa tersebut berkhasiat sebagai antivirus corona maka dibutuhkan suatu skrining target molekuler terhadap senyawa kimia. Langkah utama dalam skrining adalah dengan *docking* molekuler.

Maurya (2020) dalam penelitiannya menyatakan bahwa komponen senyawa bioaktif akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.) dapat menghambat replikasi SARS-CoV serta menghambat adsorpsi dan penetrasi virus pada tahap awal siklus replikasi. Penelitian tersebut dilakukan dengan metode *docking* molekuler terhadap protein target SARS-CoV-2 menggunakan Autodock Vina karena proses *running* lebih cepat dan prediksi profil farmakokinetika menggunakan *webtools* pkCSM karena dapat memprediksi senyawa dengan molekul kecil. Sedangkan pada penelitian ini *docking* molekuler dilakukan dengan *Autodock tools* dan *webtools* ADMETLab dalam memprediksi profil farmakokinetika. Autodock tools dipilih karena hasil *docking* lebih akurat dan reliabel (Morris *et al.* 2001). ADMETLab digunakan karena hasil skrining yang dihasilkan cepat dan dapat memfilter berdasarkan model prediksi yang spesifik (Dong *et al.*, 2018).

*Docking* molekuler digunakan sebagai identifikasi awal terhadap molekul target yang potensial sebagai agen antivirus dari senyawa alami. Analisis *docking* digunakan untuk mengetahui mode pengikatan yang terjadi sehingga dapat memastikan fungsinya sebagai agen antivirus (Phosrithong dan Ungwitayatorn 2010). Pada proses pengembangan obat, prediksi struktur kompleks senyawa-protein yang dinamakan *docking* ligan-protein biasanya digunakan secara ekstensif pada database yang besar dan optimisasi yang baik. Struktur protein, struktur ligan dan fungsi scoring yang diberikan bertujuan untuk menemukan konformasi ligan yang memiliki energi rendah pada sisi ikatan protein yang berhubungan dengan fungsi scoring minimum secara umum. Perancangan obat berbantuan teknik komputasi atau *Computer Aided Drug Design* (CADD). CADD merupakan salah satu pendekatan yang dapat digunakan untuk mendesain obat menggunakan bantuan perangkat komputer. Metode ini sangat menarik, melibatkan beragam disiplin ilmu yang diterapkan didalamnya. Berbagai penelitian dasar dapat

digabungkan dan saling menstimulasi sehingga saling melengkapi (Gomeni *et al* 2001).

Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi kandungan senyawa kimia pada akar manis terhadap target virus corona yang diketahui memiliki aktivitas sebagai antivirus secara *in vivo*, kemudian dipilih protein target yang terlibat pada *coronavirus* yang selanjutnya dianalisis lebih lanjut untuk menentukan *energy binding* secara *in silico* menggunakan aplikasi Autodock 1.5.6 dan diprediksi parameter farmakokinetika berupa prediksi ADME kandungan kimia pada akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.) menggunakan situs web ADMETlab (<http://admet.scbdd.com/>).

### **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah dipaparkan, maka diambil suatu rumusan masalah yaitu :

Pertama, apa saja kandungan kimia dari akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.) yang diprediksi memiliki interaksi terhadap target molecular *coronavirus*?

Kedua, bagaimana interaksi dari kandungan senyawa akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) terhadap protein target *coronavirus*?

Ketiga, bagaimana parameter farmakokinetika berupa prediksi ADME kandungan kimia pada akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.) yang terpilih?

### **C. Tujuan**

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan, maka tujuan dari penelitian ini yaitu.

Pertama, mengetahui apa saja kandungan kimia dari akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) yang diprediksi memiliki interaksi terhadap target molecular *coronavirus*.

Kedua, mengetahui interaksi kandungan senyawa akar manis (*Glycyrrhiza glabra*) terhadap protein target *coronavirus*.

Ketiga, mengetahui parameter farmakokinetika berupa prediksi ADME kandungan kimia pada akar manis (*Glycyrrhiza glabra* L.).

#### **D. Manfaat**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah mendapat target molekuler *coronavirus* dalam kandungan akar manis yang berpotensi sebagai anti *coronavirus* kemudian senyawa dapat dikembangkan struktur kimianya untuk meningkatkan aktivitas berdasarkan pendekatan interaksi obat-target. Bagi peneliti, penelitian ini dapat menambah wawasan dan keterampilan terkait data yang didapatkan dan hasil dari *docking* molekuler.