KAJIAN *DOCKING* SENYAWA GOLONGAN SESQUITERPEN DARI TANAMAN TEMU GIRING (*Curcuma heyneana*) TERHADAP PROTEIN M^{pro} SARS-CoV-2: UPAYA PENEMUAN KANDIDAT OBAT COVID-19

SKRIPSI
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
Derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)

Oleh :

ELYN DWI AGUSTIN
42119016

PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS PERADABAN
AGUSTUS 2023

PERNYATAAN PENULIS

Judul : KAJIAN *DOCKING* SENYAWA GOLONGAN SESQUITERPEN DARI TANAMAN TEMU GIRING (*Curcuma heyneana*) TERHADAP PROTEIN M^{pro} SARS-CoV-2: UPAYA PENEMUAN KANDIDAT OBAT COVID-19
Nama : ELYN DWI AGUSTIN
NIM : 42119016

Saya menyatakan dan bertanggungjawab dengan sebenarnya bahwa Skripsi ini adalah karya saya sendiri kecuali cuplikan dan ringkasan yang masing-masing telah saya jelaskan sumbernya. Jika pada waktu selanjutnya ada pihak lain yang mengklaim bahwa Skripsi ini sebagai karyanya, yang disertai dengan bukti-bukti yang cukup, maka saya bersedia untuk dibatalkan gelar Sarjana Farmasi saya beserta hak dan kewajiban yang melekat pada gelar tersebut.

Bumiayu, 28 Agustus 2023
Penulis



Elyn Dwi Agustin
NIM. 42119016

PERSETUJUAN SKRIPSI

JUDUL : KAJIAN *DOCKING* SENYAWA GOLONGAN SESQUITERPEN DARI TANAMAN TEMU GIRING (*Curcuma heyneana*) TERHADAP PROTEIN M^{pro} SARS-CoV-2: UPAYA PENEMUAN KANDIDAT OBAT COVID-19
NAMA : ELYN DWI AGUSTIN
NIM : 42119016

Skripsi ini telah diperiksa dan disetujui
Bumiayu, 14 Mei 2023

Mengetahui,

Pembimbing I,	Pembimbing II,
Dr. Apt. Pudjono, S.U	Syaiful Prayogi, M.Farm
NUPN. 9990000424	NIPY. 18.12.101

Ketua Program Studi,

Luthfi Hidayat Maulana, S.KM., M.Si
NIDN. 0626078902

PENGESAHAN SKRIPSI

JUDUL : KAJIAN *DOCKING* SENYAWA GOLONGAN SESQUITERPEN DARI TANAMAN TEMU GIRING (*Curcuma heyneana*) TERHADAP PROTEIN M^{pro} SARS-CoV-2: UPAYA PENEMUAN KANDIDAT OBAT COVID-19
NAMA : ELYN DWI AGUSTIN
NIM : 42119016

Skripsi ini telah diujikan dan dipertahankan di depan Dewan Penguji pada sidang Skripsi tanggal 8 Juli 2023. Menurut pandangan kami, skripsi ini memadai dari segi kualitas untuk tujuan penganugrahan gelar Sarjana Farmasi (S. Farm)
Bumiayu, 28 Agustus 2023

Ketua Penguji I,	Sekretaris Penguji II,
apt. Tunjung Winarno, M.Farm NIDN. 0615057902	**apt. Ubun Fadli Serahli, M.Farm** NIDN. 0605029102
Penguji III,	Penguji IV,
Syaiful Prayogi, M.Farm NIPY. 18.12.101	**Dr. apt. Pudjono, S.U** NUPN. 9990000424

Mengetahui,

Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban,	Ketua Program Studi,
Dr. apt. Pudjono, S.U NUPN. 9990000424	**Luthfi Hidayat Maulana, S.KM., M.Si** NIDN. 0626078902

MOTTO DAN PERSEMBAHAN

“Tidak ada yang tidak mungkin di dunia jika selalu melibatkan Tuhan dalam segala hal”

Alhamdulillahirobbilalamin

Puji syukur saya panjatkan kepada Allah swt. atas segala rahmat dan karunianya yang telah memberikan saya kekuatan, kesabaran, dan segala hal yang memudahkan saya dalam menyelesaikan skripsi ini. Saya persembahkan karya ini khususnya kepada kedua orang tua saya, bapak **Ahmad Khuseri** dan ibu **Ani Anisah** yang telah banyak berjuang demi menyelesaikan pendidikan saya, walaupun saya tahu ini tidak seberapa dan tidak bisa membalas kerja keras mereka. Pastinya yang hebat bukan saya melainkan mereka, terima kasih banyak saya ucapkan dengan sedalam dalamnya atas perjuangan, do’a, dukungan, dan kasih sayang yang telah orang tua saya berikan untuk saya, semoga selalu bahagia, selalu sehat dan selalu lancar rezeki untuk bapak dan ibu yang paling saya sayangi.

ABSTRACT

Covid-19 is an infectious disease of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The M^{pro} protein is called the best potential drug target for therapy. One of the most potential traditional plants for treatment is Intersection giring (Curcuma heyneana). Temu giring is a class of drugs specifically used to treat viral infections, containing various secondary metabolites, one of which is sesquiterpenes. Sesquiterpene compounds in several studies have bioactivity as antivirals. The ains of this study to determine the sesquiterpene compounds from Interstellar Intersection which have antiviral activity for Covid-19 through molecular docking, as well as to analyze how the antiviral activity of sesquiterpene compounds from Interspersed Interspersed against M^{pro} protein. This research is an explorative qualitative study by identifying the complexation and effects of binding of ligands derived from plant compounds with the target protein of the Covid-19 disease using the in silico molecular docking method. Molecular docking is carried out through several stages including modeling and optimization of compound structures, M^{pro} protein preparation, docking validation, docking process, and interaction visualization. There were 24 compounds of the sesquiterpene class of Intersection Curcuma that were studied. The results showed that sesquiterpene compounds from Intersection Girdle, namely heyneanone A, heyneanone B, and heyneanone C have potential as Covid-19 antivirals as indicated by the bond energy value of -6.8 kcal/mol and the bonds formed are hydrophobic and hydrogen.

***Keywords** : Covid-19, Curcuma heyneana, molecular docking, M^{pro}, sesquiterpene.*

ABSTRAK

Covid-19 merupakan penyakit infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* 2 (SARS-CoV-2). Protein M^{pro} disebut sebagai target obat terbaik yang potensial untuk terapi. Salah satu tanaman tradisional yang paling potensial untuk pengobatan adalah temu giring (*Curcuma heyneana*). Temu giring merupakan salah satu penggolongan obat yang secara spesifik digunakan untuk mengobati infeksi virus, mengandung berbagai metabolit sekunder salah satunya sesquiterpen. Senyawa golongan sesquiterpen pada beberapa penelitian memiliki bioaktivitas sebagai antivirus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui senyawa golongan sesquiterpen dari temu giring yang memiliki aktivitas sebagai antivirus Covid-19 melalui *molecular docking*, serta menganalisis bagaimana aktivitas antivirus pada senyawa golongan sesquiterpen dari temu giring terhadap protein M^{pro}. Penelitian ini merupakan penelitian kualitatif eksplroratif dengan mengidentifikasi kompleksasi dan efek dari penyatuan ligan yang berasal dari senyawa tanaman dengan protein target dari penyakit Covid-19 menggunakan metode *molecular docking* secara *in silico. Molecular docking* dilakukan melalui beberapa tahap diantaranya pemodelan dan optimasi struktur senyawa, preparasi protein M^{pro}, validasi docking, proses docking, dan visualisasi interaksi. Terdapat 24 senyawa golongan sesquiterpen temu giring yang dilakukan penelitian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa golongan sesquiterpen dari temu giring yaitu heyneanone A, heyneanone B, dan heyneanone C berpotensi sebagai antivirus Covid-19 yang ditunjukkan dengan nilai energi ikatan yaitu -6,8 kkal/mol dan ikatan yang terbentuk berupa hidrofobik, dan hidrogen.

Kata kunci : Covid-19, *molecular docking,* M^{pro}, sesquiterpen, temu giring.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Kajian *Docking* Senyawa Golongan Sesquiterpen Dari Tanaman Temu Giring (*Curcuma heyneana*) Terhadap Protein M^{pro} SARS-CoV-2: Upaya Penemuan Kandidat Obat Covid-19". Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan program Pendidikan tingkat Strata 1 (S1) pada Program Studi Farmasi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban. Penyusunan Skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. Muh. Kadarisman., S.H., M.Si. selaku Rektor Universitas Peradaban.
2. Dr. apt. Pudjono, S.U selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban.
3. Luthfi Hidayat Maulana, S.KM., M.Si. selaku Ketua Jurusan Farmasi Universitas Peradaban.
4. Dr. apt. Pudjono, S.U. selaku Dosen Pembimbing 1 dan Syaiful Prayogi, M.Farm. selaku Dosen Pembimbing II yang telah membimbing dan membantu dengan penuh keikhlasan dan kesabaran sehingga skripsi ini dapat dibuat dengan baik.
5. apt. Tunjung Winarno, M.Farm. dan apt. Ubun Fadli Serahli, M.Farm. selaku Dosen Penguji yang telah memberikan saran dan masukan bagi penulis dalam penyelesaian skripsi ini.

6. Syaiful Prayogi, M.Farm. selaku laboran di Laboratorium Farmasi Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Peradaban yang telah membantu kelancaran selama penelitian.
7. Saudara saya Moza Salsa Dalillah, Edwin Rezky Fauzy, dan Fazila Indra Prayoga yang selalu memberikan saya semangat dan dukungan.
8. Teman-teman Prodi Farmasi angkatan 2019, sahabat saya Erni Murniningsih, Fawdistya Mutiara Afrilia Negoro, Salsa Egisti Fourzia, Arina Iqomataz Zakiah, Afni Saputri, M. Fardan Risqullah serta semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.
9. Pemilik NIM 42118069 yang telah menemani penulis dalam menyelesaikan skripsi ini, serta kasih sayang dan dukungan yang telah diberikan.

Terlalu banyak orang yang berjasa kepada penulis selama penyusunan skripsi ini hanya rasa terima kasih yang dapat penulis sampaikan serta doa dan harapan semoga Allah SWT melipat gandakan pahala bagi semua yang telah membantu. Penulis juga berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat dengan segala keterbatasan dan kekurangan yang ada. Atas perhatian dan dukungannya penulis menyampaikan terima kasih

Bumiayu, 28 Agustus 2023
Penulis



Elyn Dwi Agustin
NIM. 42119016

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL i
PERNYATAAN PENULIS ii
HALAMAN PERSETUJUAN iii
HALAMAN PENGESAHAN iv
MOTTO DAN PERSEMBAHAN v
ABSTRACT vi
ABSTRAK vii
KATA PENGANTAR viii
DAFTAR ISI x
DAFTAR TABEL xii
DAFTAR GAMBAR xiii
DAFTAR LAMPIRAN xiv
BAB I PENDAHULUAN 1
A. Latar Belakang 1
B. Rumusan Masalah 5
C. Tujuan Penelitian 5
D. Manfaat Penelitian 6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA **7**
A. Kajian Pustaka 7
B. Penelitian Relevan 27
C. Kerangka Pikir 28
D. Hipotesis 28
BAB III METODE PENELITIAN 28
A. Metode Penelitian 28
B. Tempat dan Waktu Penelitian 28
C. Variabel Penelitian 28
D. Definisi Operasional 29
E. Alat dan Bahan 30
F. Cara Kerja 35
G. Alur Penelitian 37
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 38
A. Pemodelan Struktur Senyawa 38

B. Preparasi Protein Target 44
C. Validasi Docking 45
D. Hasil Docking 48
E. Hasil Docking Obat Pembanding 53
BAB V PENUTUP 58
A. Kesimpulan 58
B. Saran 58
DAFTAR PUSTAKA 60
LAMPIRAN 64

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi sesquiterpen 12
Tabel 2.2 20 asam amino yang umum ditemukan pada manusia..... 26
Tabel 2.3 Penelitian relevan..... 27
Tabel 3.1 Definisi operasional 29
Tabel 4.1 Hasil pemodelan struktur senyawa sesquiterpen temu giring..... 38
Tabel 4.2 Hasil pemodelan struktur senyawa obat pembanding..... 43
Tabel 4.3 Hasil validasi docking ligan alami dengan protein M^{pro} 46
Tabel 4.4 Hasil docking dan interaksi ligan uji dengan protein M^{pro}..... 48
Tabel 4.5 Hasil docking dan interaksi ligan pembanding dengan protein M^{pro} 53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Rimpang temu giring 7
Gambar 2.2 Representasi skema partikel virus corona 13
Gambar 2.3 Struktur senyawa remdesivir 15
Gambar 2.4 Struktur senyawa lopinavir 16
Gambar 2.5 Struktur senyawa klorokuin 17
Gambar 2.6 Struktur senyawa hidroksiklorokuin 17
Gambar 2.7 Struktur senyawa fingolimod 18
Gambar 2.8 Struktur senyawa favipiravir 18
Gambar 2.9 Kerangka pikir penelitian 28
Gambar 3.1 Protein M^{pro} 30
Gambar 3.2 Srtuktur senyawa golongan sesquiterpen pada temu giring 34
Gambar 3.3 Struktur senyawa Nirmatrelvir 35
Gambar 3.4 Alur penelitian 37
Gambar 4.1 Struktur kristal protein M^{pro} 44
Gambar 4.2 Grid box site docking protein M^{pro} 45
Gambar 4.3 Interaksi ligan alami dengan protein M^{pro} 47
Gambar 4.4 Interaksi senyawa uji dengan protein M^{pro} 51
Gambar 4.5 Interaksi senyawa pembanding dengan protein M^{pro} 54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat izin penelitian 64
Lampiran 2. Kartu akses laboratorium 65
Lampiran 3. Surat keterangan penelitian 66
Lampiran 4. Hasil Docking 67
Lampiran 5. Dokumentasi penelitian 77