

**TINJAUAN LITERATUR DAN *DOCKING* BEBERAPA  
OBAT IMUNOSUPRESIF SEBAGAI KANDIDAT OBAT  
COVID-19**

**LITERATUR REVIEW AND *DOCKING* OF  
*IMMUNOSUPRESIVE AS COVID-19 DRUG*  
CANDIDATES**

Disusun dan diajukan oleh

**UMMU MA'BAD AL KHUZAIYYAH  
N011 18 1533**



**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**TINJAUAN LITERATUR DAN *DOCKING* BEBERAPA OBAT  
IMUNOSUPRESIF SEBAGAI KANDIDAT OBAT COVID-19**

**LITERATUR REVIEW AND *DOCKING* OF *IMMUNOSUPRESIVE* AS  
*COVID-19 DRUG CANDIDATES***

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi  
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

**UMMU MA'BAD AL KHUZAIYYAH**

**N011 18 1533**

**PROGRAM STUDI FARMASI  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

TINJAUAN LITERATUR DAN *DOCKING* BEBERAPA OBAT  
IMUNOSUPRESIF SEBAGAI KANDIDAT OBAT COVID-19

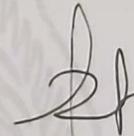
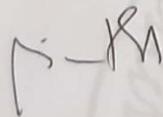
UMMU MA'BAD AL KHUZAIYYAH

N011 18 1533

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Yusnita Rifai, S.Si.,M.Pharm.,Ph.D.,Apt  
NIP. 19751117 200012 2 001

Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed., Ph.D Apt  
NIP. 19820610 200801 1 012

Pada Tanggal, 08 Agustus 2022

**LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI**

**TINJAUAN LITERATUR DAN *DOCKING* BEBERAPA OBAT  
IMUNOSUPRESIF SEBAGAI KANDIDAT OBAT COVID-19**

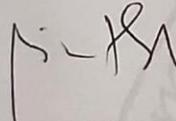
Disusun dan diajukan oleh:

**UMMU MA'BAD AL KHUZAIYYAH  
N011 18 1533**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin  
pada tanggal 08 Agustus 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

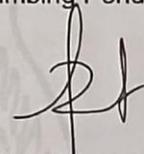
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



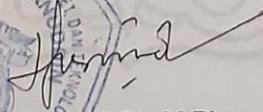
Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt  
NIP. 19751117 200012 2 001

Pembimbing Pendamping,



Firzan Nainu, S.Si., M.Biomed.SC, Ph.D Apt  
NIP. 19820610 200801 1 012

Ketua Program Studi S1 Farmasi,  
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Nurhasni Hasan, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.  
NIP. 19860116 201012 2 009

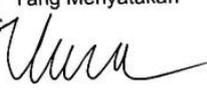
## PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini;

Nama : Ummu Ma'bad Al Khuzaiyyah  
Nim : N011 18 1533  
Program Studi : Farmasi  
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul “Tinjauan Literatur Dan *Docking* Beberapa Obat Imunosupresif Sebagai Kandidat Obat COVID-19” adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, skripsi yang saya tulis benar benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 08 Agustus 2022

Yang Menyatakan  
  
Ummu Ma'bad Al Khuzaiyyah



## DAFTAR ISI

|  | halaman |
|--|---------|
| UCAPAN TERIMA KASIH                    | vi      |
| ABSTRAK                                | ix      |
| ABSTRACT                               | x       |
| DAFTAR ISI                             | xi      |
| DAFTAR TABEL                           | xiv     |
| DAFTAR GAMBAR                          | xv      |
| DAFTAR LAMPIRAN                        | xvii    |
| DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN      | xviii   |
| BAB I PENDAHULUAN                      | 1       |
| I.1 Latar Belakang                     | 1       |
| I.2 Rumusan Masalah                    | 3       |
| I.3 Tujuan Penelitian                  | 3       |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA                | 4       |
| II.1 COVID-19                          | 4       |
| II.1.1 Genom COVID-19                  | 4       |
| II.1.2 Sifat Fisikokimia               | 6       |
| II.1.3 Interaksi Reseptor dan Inti Sel | 7       |
| II.2 Imunosupresif                     | 8       |
| II.2.1 Mekanisme Kerja                 | 9       |
| II.2.2 Obat Imunosupresif              | 10      |

|   |    |
|---|----|
| II.3. <i>Molecular Docking</i>          | 16 |
| BAB III METODE PENELITIAN               | 18 |
| III.1 Alat dan Bahan                    | 18 |
| III.2 Cara Kerja                        | 18 |
| III.2.1 Literatur Review                | 18 |
| III.2.2 <i>Molecular Docking</i>        | 22 |
| IV. HASIL DAN PEMBAHASAN                | 24 |
| IV.1 Hasil Skrining Obat Imunosupresif  | 24 |
| IV.2 Hasil Simulasi <i>Docking</i>      | 33 |
| IV.3 Hasil Visualisasi Struktur Senyawa | 35 |
| V. KESIMPULAN DAN SARAN                 | 42 |
| V.1 Kesimpulan                          | 42 |
| V.2 Saran                               | 43 |
| DAFTAR PUSTAKA                          | 44 |
| LAMPIRAN                                | 48 |

## ABSTRAK

**UMMU MA'BAD AL KHUZAIYYAH.** *Tinjauan Literatur Dan Docking Beberapa Obat Imunosupresif Sebagai Kandidat Obat COVID-19* (dibimbing oleh Yusnita Rifai dan Firzan Nainu).

*Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) merupakan virus baru yang menjadi penyebab infeksi pernapasan akut, sehingga diberi nama *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona virus 2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 memiliki genetik yang mirip dengan SARS-CoV lainnya dengan 5 wilayah structured untranslated regions (UTRs) yang diikuti oleh 16 protein non-struktural (*open reading frames*) (ORF). Penelitian ini bertujuan untuk mencari kandidat obat dari beberapa obat imunosupresif yang memiliki peluang untuk pengobatan COVID-19. Pencarian kandidat obat dilakukan dengan memanfaatkan tinjauan literatur dan metode *in silico* berupa *molecular docking* yang dilakukan untuk mengidentifikasi obat yang disetujui FDA sebagai inhibitor untuk 3CLpro. Hasil penelitian menunjukkan bahwa beberapa obat golongan imunosupresif selain memiliki fungsi sebagai antiinflamasi, juga berfungsi sebagai antivirus, seperti Everolimus, Anakinra, Asam Mikofenolat, Azathioprine, Baricitinib, dan Tacrolimus dilihat dari afinitas senyawa dan kemiripan antara interaksi ikatan residu asam amino pada setiap struktur senyawa antiviral terhadap *Main Protease* (Mpro) COVID-19.

Kata Kunci: Imunosupresif, *Molecular Docking*, COVID-19.

## ABSTRACT

**UMMU MA'BAD AL KHUZAIYYAH.** *Literatur Review and Docking of Immunosuppressive as COVID-19 Drug Candidates* (supervised by Yusnita Rifai dan Firzan Nainu).

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) is a new virus that causes acute respiratory infections, hence the name Severe Acute Respiratory Syndrome Corona virus 2 (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 is genetically similar to other SARS-CoVs with 5 structured untranslated regions (UTRs) followed by 16 non-structural proteins (open reading frames (ORF)). This study aims to find drug candidates from several immunosuppressive drugs, which have opportunities for the treatment of COVID-19. The search for drug candidates was carried out by utilizing a literature review and an *in silico* method in the form of molecular docking which was carried out to identify FDA-approved drugs as inhibitors for 3CLpro. The results showed that several immunosuppressive drugs in addition to having anti-inflammatory functions, also function as an antiviral, such as Everolimus, Anakinra, Mycophenolic Acid, Azathioprine, Baricitinib, and Tacrolimus seen from the affinity of the compound and the similarity between the binding interactions of amino acid residues on each structure of the antiviral compound against the Main Protease (Mpro) COVID-19.

Keywords: Immunosuppressive, Molecular Docking, COVID-19.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

*Corona virus Disease 2019* (COVID-19) merupakan virus baru yang menjadi penyebab infeksi pernapasan akut, sehingga diberi nama *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona virus 2* (SARS-CoV-2). Virus ini menyerang reseptor enzim-2 pengubah angiotensin (ACE2), terutama menyerang paru-paru dengan gejala utama pernapasan seperti demam, batuk, flu, dan dyspnea. Penularan terjadi melalui aerosol, droplet dan penularan melalui *fecal-oral*. Pada kasus yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut (*acute respiratory distress syndrome*), dan bahkan kematian (Maulana *et al.*, 2020). Sindrom pernapasan akut (ARDS) disebabkan oleh *Secondary haemophagocytic Lymphohistiocytosis* (sHLH) yang merupakan penyakit hiperinflamasi yang ditandai dengan hipersitokinemia dan kegagalan organ-organ dalam tubuh. Profil sitokin yang menyerupai sHLH yang disebabkan oleh COVID-19 ditandai dengan peningkatan interleukin IL-2, IL-7, faktor stimulasi koloni granulosit, protein 10 terinduksi interferon- $\gamma$ , protein 1 penarik monosit, makrofak inflamasi protein 1- $\alpha$ , dan tumor nekrosis faktor- $\alpha$ . (Mehta, 2020). Peningkatan interleukin 6 (IL-6) mengakibatkan hiperinflamasi sehingga dapat yang menyebabkan kegagalan multi-organ dan bahkan kematian (Kim *et al.*, 2021).

SARS-CoV-2 memiliki genetik yang mirip dengan SARS-CoV lainnya dengan 5 wilayah *structured untranslated regions* (UTRs) yang diikuti oleh 16 protein non-struktural (*open reading frames*) (ORF); kompleks ORF1a dan ORF1b) yang disebut kompleks replikasi, dan protein struktural seperti spike (S), envelope (E), membran (M), dan nukleokapsid (N) protein bersama dengan protein aksesori lain yang ada. Siklus hidup virus dimulai dengan pengikatan protein S virus ke reseptornya di sel inang, ACE2, kemudian diikuti dengan pelepasan genom virus ke dalam sitoplasma. 3CLpro juga disebut protease utama (Mpro) dan memainkan peran utama dalam replikasi virus. PLpro dan 3CLpro memotong rantai PP menjadi 16 NSP dan dihasilkan 11 NSP, menjadikan protease ini sebagai salah satu target utama pengembangan obat anti-SARS-CoV. Struktur dari Protein 3CLpro dari SARS-CoV-2 dalam kompleks dengan inhibitor N3 tersedia di database PDB (ID: 6LU7) (Mody *et al.*, 2021).

Studi skrining obat *in silico* (metode *docking*) dilakukan untuk mengidentifikasi obat yang disetujui FDA sebagai penghambat untuk 3CLpro. Secara keseluruhan, 3987 obat yang disetujui FDA (*basis data Super Drugs*) diurutkan sebagai *protease inhibitor* (PI), *viral non-protease inhibitors* (VNI) dan obat yang tidak sesuai target (OTD), kemudian disaring untuk aktivitas anti-3CLpro menggunakan perangkat lunak *Molecular Operating Environment* (MOE). Desain obat berbasis struktur protein menggunakan metode komputasi merupakan alternatif untuk menyaring obat yang saat ini disetujui agar dapat mengidentifikasi kandidat obat

potensial dengan cepat yang digunakan untuk pengobatan penyakit menular yang muncul seperti COVID-19 (Mody *et al.*, 2021).

Dalam penelitian Abdin, S, dan Perricone, C., (2020), melaporkan bahwa beberapa obat golongan immunosupresif selain memiliki fungsi sebagai antiinflamasi, juga berfungsi sebagai antivirus, seperti obat Everolimus, Anakinra, Asam Mikofenolat, Azathioprine, Baricitinib, dan Tacrolimus (Abdin dan Perricone, 2020). Sehingga obat golongan immunosupresif dapat digunakan sebagai kandidat obat COVID-19 melalui penghambatan protease utama (Mpro) SARS-CoV-2.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang diatas, adapun rumusan masalah yang diperoleh adalah sebagai berikut.

1. Bagaimana pengaruh struktur kimia beberapa golongan senyawa immunosupresif terhadap peluangnya sebagai kandidat obat COVID-19?
2. Bagaimana afinitas beberapa golongan obat immunosupresif terhadap main protease (Mpro) SARS-CoV-2?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah diatas, adapun tujuan penelitian yang diperoleh adalah sebagai berikut.

1. Untuk mengetahui pengaruh struktur kimia beberapa golongan obat immunosupresif terhadap peluangnya sebagai kandidat obat COVID-19
2. Untuk mengetahui afinitas beberapa golongan obat immunosupresif terhadap *main protease* (Mpro) SARS-CoV-2 dengan metode *docking*.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

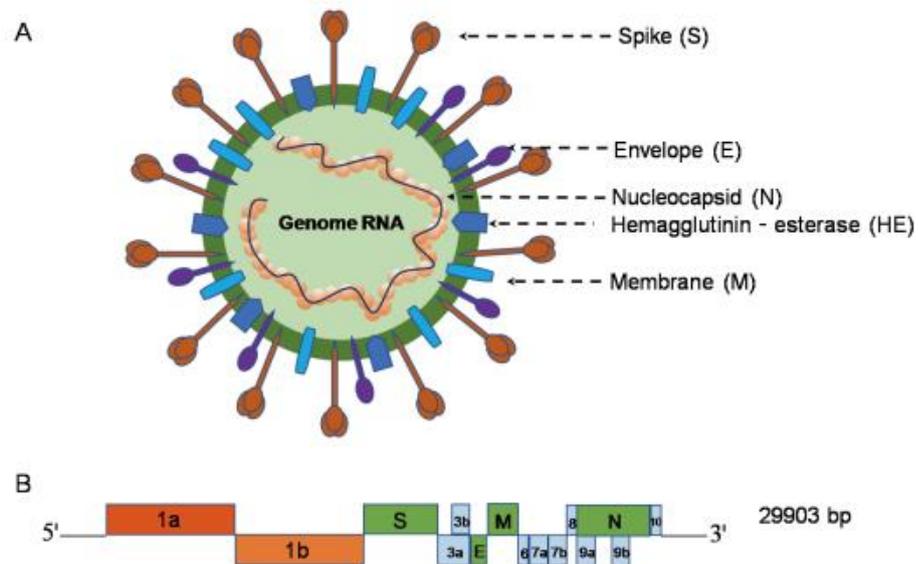
#### II.1 COVID-19

SARS-CoV-2 pertama kali diisolasi dalam cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL) tiga pasien COVID-19 dari Rumah Sakit Jinyintan Wuhan pada 30 Desember 2019, SARS-CoV-2 dianggap sebagai anggota CoVs yang merupakan kelas virus RNA untai tunggal berselubung positif yang memiliki jangkauan akar alami yang luas. Virus ini dapat menyebabkan penyakit pernapasan, enterik, hati, dan neurologis. SARS-CoV-2 ditularkan terutama melalui droplet pernapasan, kontak, dan potensial secara fecal-oral. Replikasi virus primer diduga terjadi pada epitel mukosa saluran pernapasan atas (rongga hidung dan faring), dengan multiplikasi lebih lanjut di saluran pernapasan bawah dan mukosa gastrointestinal. CoVs secara genotip dan serologis dibagi menjadi empat subfamily  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , dan  $\delta$ -CoVs. Infeksi CoV pada manusia disebabkan oleh  $\alpha$  dan  $\beta$ -CoVs. SARS coronavirus (SARS-CoV) dan MERS coronavirus (MERS-CoV) adalah anggota  $\beta$ -CoVs. Analisis filogenetik seluruh genom menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 memiliki kemiripan identitas 79,5% dengan SARS-CoV dan 50% dengan MERS-CoV (Jin *et al.*, 2020).

##### II.1.1 Genom COVID-19

COVID-19 adalah genom virus RNA rantai tunggal yang berselubung, tidak tersegmentasi, positif-sense dalam ukuran mulai dari 29,9 kb. SARS-CoV-2 memiliki ukuran genom 29.9kb yang mirip dengan  $\beta$ -

CoV lainnya, memiliki nukleokapsid yang terdiri dari RNA genomik dan protein nukleokapsid terfosforilasi (N). Nukleokapsid terkubur di dalam bilayer fosfolipid dan ditutupi oleh dua jenis protein lonjakan yang berbeda: pemangkas glikoprotein lonjakan (S) yang ada di semua CoV, dan hemaglutinin- Esterase (HE) hanya digunakan bersama di antara beberapa CoV. Protein membran (M) dan protein amplop (E) terletak di antara protein S dalam amplop virus. Genom SARS-CoV-2 memiliki 5' dan 3' urutan terminal (265 nt pada 5' terminal dan 229 nt pada 3' wilayah terminal), yang khas dari Sars-CoV, dengan orde gen 5' replika *open reading frame* (ORF1a dan ORF1b). Sepertiga genom di dekat ujung 3' (ORF 10 dan 11) mengkodekan empat protein struktural utama: spike (S), amplop (E), membran (M), Nukleokapsid (N). Prediksi gen spike (S), ORF3a, amplop (E), membrane (M), dan nukleokapsid (N) SARS-CoV-2 adalah 3822, 828, 228, 669, dan panjang masing-masing 1260 nt. Mirip dengan SARS-CoV, SARS-CoV-2 membawa gen ORF8 yang diprediksi (366 nt panjangnya) terletak di antara gen membrane (M) dan nukleokapsid (N) (Jin *et al.*, 2020).



Gambar 1. Struktur virus (A) dan Genom virus (B) (Sumber: (Jin *et al.*, 2020).

### II.1.2 Sifat Fisikokimia

Partikel virus memiliki diameter 60~100 nm dan tampak bulat atau lonjong. Sebagian besar pengetahuan tentang sifat fisikokimia CoVs berasal dari SARS-CoV dan MERS-CoV. SARS-CoV-2 dapat dinonaktifkan dengan UV atau dipanaskan pada suhu 56°C 30 menit, dan juga sensitif terhadap sebagian besar desinfektan seperti dietil eter, etanol 75%, klorin, asam perasetat, dan kloroform. Telah dilaporkan bahwa SARS-CoV-2 lebih stabil pada plastik dan baja tahan karat daripada pada tembaga dan karton, dan virus yang hidup terdeteksi hingga 72 jam setelah aplikasi ke permukaan ini. Pada karton, waktu paruh SARS-CoV-2 lebih lama dari SARS-CoV dan kelangsungan hidup terpanjang kedua virus adalah pada stainless steel dan plastik (Jin *et al.*, 2020).

### II.1.3 Interaksi Reseptor dan Enti Sel

*Human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)* adalah reseptor fungsional yang dibajak oleh SARS-CoV-2 untuk masuk ke sel, mirip dengan SARS-CoV. ACE2 adalah protein membran tipe I yang diekspresikan di paru-paru, jantung, ginjal, dan usus terutama terkait dengan penyakit kardiovaskular. ACE2 terdiri dari domain peptidase terminal-N (PD) dan domain mirip-kolektor terminal C (CLD) yang diakhiri dengan heliks transmembran tunggal dan segmen intraseluler 40 residu. Selain pembelahan angiotensin (Ang) I untuk menghasilkan Ang-(1-9), ACE2 juga menyediakan situs pengikatan langsung untuk protein S dari CoVs. Protein S dari CoVs ada dalam konformasi pra-fusi metastabil yang mengalami penataan ulang struktural yang dramatis untuk menggabungkan membran virus dengan membran sel inang, proses ini dipicu oleh subunit S1 dan pengikatan reseptor sel inang, yang mengacaukan trimer pra-fusi, menghasilkan pelepasan subunit S1 dan transisi subunit S2 ke konformasi pasca-fusi yang sangat stabil. Untuk melibatkan reseptor sel inang, domain pengikatan reseptor (RBD) dari S1 mengalami gerakan konformasi seperti engsel yang secara sementara menyembunyikan atau mengekspos determinan pengikatan reseptor. Untuk mengetahui potensi SARS-CoV-2 menginfeksi manusia, *receptor-binding domain (RBD)* protein S-nya, yang bersentuhan dengan ACE2, dianalisis. Bukti biofisik dan struktural menunjukkan bahwa SARS Protein -CoV-2 S kemungkinan mengikat ACE2 manusia dengan afinitas 10-20 kali lipat lebih tinggi daripada SARS-CoV.