



Jurnal Pharmacia Mandala Waluya Vol.1 No.6  
ISSN : 2829-6850  
<https://jurnal-pharmaconmw.com/jpmw/index.php/jpmw>  
DOI : <https://doi.org/10.54883/jpmw.v1i6.55>



## Kajian Aktivitas Metabolit Andrographolide dan Turunannya Dalam Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata*) Terhadap Mutasi D614G SARS-CoV-2 Protein Spike Secara In Silico

Riski Vitasari<sup>1</sup>, Muhammad Isrul<sup>2</sup>, Dwi Syah Fitrah Ramadhan<sup>3</sup>

Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Mandala Waluya

### ABSTRAK

Virus korona merupakan penyakit menular berbahaya yang disebabkan oleh virus baru (SARS-CoV-2). Usaha untuk mengeksplorasi bahan-bahan alam aktif sebagai anti-virus terus dilakukan. Salah satu tanaman lokal Indonesia yang dapat menghambat SARS-CoV-2 protein spike yaitu herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) secara in silico, akan tetapi aktivitasnya terhadap mutan D614G SARS-CoV-2 belum diketahui. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengkaji aktivitas metabolit *andrographolide* dan turunannya dalam herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) terhadap mutasi D614G SARS-CoV-2 protein spike secara *in silico*. Penelitian ini menggunakan metode *in silico* yaitu penambatan molekul. Penambatan molekul dilakukan menggunakan Autodock Tools 1.5.6 dan dianalisis interaksi ikatannya menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2017, kemudian diprediksi ADME menggunakan software Swiss ADME dan software PASS online untuk mengetahui toksisitasnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa diperoleh dari 23 senyawa turunan *andrographolide* yang memiliki stabilitas ikatan lebih baik dari pada senyawa *andrographolide* yaitu senyawa 14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide yang dapat menghambat reseptor non-mutasi (6VSB) dengan energi ikatan -5.34 kcal/mol dan mutan D614G (7KDL) dengan energi ikatan -5.72 kcal/mol dengan hasil prediksi ADME memenuhi aturan Lipinski dan tidak menunjukkan adanya aktivitas toksisitas hepatotoksik dan nefrotoksik yang bermakna.

**Kata kunci:** Penambatan molekul; *Andrographolide*; Mutasi D614G

## Activity Study Of Andrographolide Metabolite and Derivatives In Sambiloto Herb (*Andrographis paniculata*) Againsts Mutation Of D614G SARS-CoV-2 Protein Spike Trought In Silico

### ABSTRACT

Corona virus is a dangerous infectious disease caused by a new virus (SARS-CoV-2). Efforts to explore active natural ingredients as anti-virus continue to be carried out. One of the local Indonesian plants that can inhibit the SARS-CoV-2 spike protein is the bitter herb (*Andrographis paniculata*) in silico, but its activity against the D614G SARS-CoV-2 mutant is unknown. The purpose of this study was to study the activity of *andrographolide* metabolites and their derivatives in the bitter herb (*Andrographis paniculata*) against the D614G SARS-CoV-2 spike protein mutation in silico. This study used the in silico method, namely molecular docking. Molecular Docking was carried out using Autodock Tools 1.5.6 and bonding interactions were analyzed using BIOVIA Discovery Studio 2017, then ADME was predicted using Swiss ADME software and PASS online software to determine the toxicity. The results showed that 23 *andrographolide* derivatives had better bond stability than *andrographolide* compounds, namely 14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide which could inhibit non-mutated receptors (6VSB) with a bond energy of -5.34 kcal/mol and The D614G (7KDL) mutant with a binding energy of -5.72 kcal/mol with the predicted results of ADME met Lipinski's rule and did not show significant hepatotoxic and nephrotoxic activity.

**Keywords:** Molecular Docking; *Andrographolide*; Mutation Of D614G

### Penulis Korespondensi :

Riski Vitasari

Prodi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi

Universitas Mandala Waluya

E-mail : [riskivitasari502@gmail.com](mailto:riskivitasari502@gmail.com)

### Info Artikel :

Submitted : 15 November 2022

Revised : 26 November 2022

Accepted : 29 November 2022

Published : 30 Desember 2022

## PENDAHULUAN

Pada tahun 2019 dikenal virus baru yaitu virus korona (*SARS-CoV-2*) dan penyakitnya disebut *Coronavirus disease 2019* (COVID-19). Virus ini berasal dari Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China. Menurut *World Health Organization* (2021) pada tanggal 4 Agustus 2021 data relevan COVID-19 yaitu pada kasus positif mencapai 3.532.567 jiwa sedangkan pada kasus kematian mencapai 100.636 jiwa.

Pada struktur COVID-19 mencakup dua sub-unit yaitu Spike1 dan Spike 2. Spike 1 berfungsi sebagai domain fungsi utama, sedangkan bagian spike 2 memediasi fusi membran sel-virus dengan 2 pintu utama. Protein spike menjadi target dalam pengembangan vaksin dan anti-virus terhadap *SARS-CoV-2*, karena di daerah protein spike ini cenderung bermutasi. Menurut data European Centre for Disease Prevention and Control (2021) terdapat 4 mutasi *SARS-CoV-2* yaitu mutasi awal adalah mutasi alfa, kemudian pada tahun 2021 COVID-19 dilaporkan bermutasi kembali yang disebut dengan mutasi beta, gama dan delta, yang menariknya adalah setiap mutasinya mengandung mutasi D614G.

Mutasi D614G terjadi di urutan gen yang mengatur permukaan virus (protein spike). Pada urutan genom ke-614, terjadi perubahan dari asam aspartik (D) menjadi glycine (G). Jika mutasi terjadi lebih luas pada protein spike khususnya pada subunit Spike 1, dipastikan dapat mempengaruhi afinitas domain pengikatan reseptor terhadap reseptor *Angiotensin Converting-Enzyme 2* (ACE2) (Kamaruddin et al., 2020).

Senyawa *Andrographolide* merupakan senyawa yang banyak terdapat dalam tanaman sambiloto. Senyawa ini merupakan senyawa golongan diterpen lakton dengan satu cincin naftalena yang sama dengan

struktur remdesivir. Remdesivir merupakan salah satu daftar obat yang disetujui untuk pengobatan COVID-19 yang dapat menghambat protein nonstruktural yang dapat mencegah sintesis RNA dan membunuh virus (Kirchdoerfer & Ward, 2019).

Aktivitas senyawa *Andrographolide* telah terbukti secara *in silico* dan *in vitro* akan tetapi aktivitasnya terhadap mutasi D614G *SARS-CoV-2* belum diketahui. Sebuah studi *in silico* menunjukkan bahwa *andrographolide* memiliki afinitas pengikatan yang signifikan terhadap reseptor protein spike *SARS-CoV-2* dan reseptor Angiotensin Converting-Enzyme 2 (ACE2) sebagai agen profilaksis untuk membatasi masuknya virus ke dalam sel inang (Maurya et al., 2020). *Andrographolide* dapat menjadi penghambat potensial protease utama *SARS-COV-2* (Mpro) melalui studi *in silico* seperti penambatan molekul, analisis target, prediksi toksisitas dan prediksi ADME serta mematuhi aturan Lipinski, yang menjadikannya senyawa yang menjanjikan untuk diteliti lebih lanjut dalam uji biokimia dan berbasis sel untuk mengeksplorasi potensinya dalam melawan COVID-19. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa *Andrographolide* dalam berbagai metode penambatan molekul dan perangkat lunak secara konsisten memprediksi energi ikatan negatif yaitu, menunjukkan potensi afinitas pengikatan yang baik untuk *andrographolide* dan turunannya ketika ditambatkan terhadap kompleks protein-*angiotensin converting enzyme* (ACE-2) dan protein lonjakan (protein spike).

Secara *invitro* sambiloto (*Andrographis paniculata*) memiliki aktivitas yang baik terhadap *SARS-CoV-2*. Ekstrak tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata*) dan kandungan *andrographolide* di dalamnya terbukti secara spesifik mampu meng

inaktivasi SARS-CoV-2 hingga 95% pada sel Calu-3. Sel Calu-3 pada epitel paru-paru manusia merupakan sel inang yang paling spesifik untuk infeksi SARS-CoV-2 (Sa-Ngiamsumtorn et al., 2021).

Pengobatan COVID-19 pada era sekarang sangat dibutuhkan, akan tetapi membutuhkan biaya yang relatif besar. Beberapa tahun terakhir studi *in silico* mulai banyak dikembangkan sebagai metode untuk memprediksi kemampuan suatu bahan aktif dalam menimbulkan efek biologis secara komputasional dalam rangka pencairan obat baru. Studi ini dikembangkan dalam rangka menekan biaya dan mengurangi lamanya proses yang dibutuhkan untuk suatu bahan aktif menjadi obat yang dapat dipasarkan ke masyarakat.

Salah satu metode *in silico* yang banyak digunakan adalah penambatan molekular, Penambatan molekular merupakan metode komputasi yang digunakan untuk memprediksi mode pengikatan antara ligan dengan reseptor. Selain itu, dengan menggunakan metode penambatan molekular dapat melihat interaksi antara reseptor dan ligan dengan mudah dan cepat, sehingga memungkinkan untuk melakukan simulasi penambatan molekul untuk beberapa senyawa. Penelitian ini juga juga mengidentifikasi aktifitas adsorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) menggunakan hukum Lipinski dan memprediksi aktifitas toksisitas menggunakan Prediction of Activity Spectra for Subtancer (PASS) yang merupakan salah satu program berbasis komputer yang bisa digunakan sebagai alat untuk memprediksi aktivitas toksisitas dari suatu senyawa. Lipinski's Rule of Five digunakan sebagai parameter penapisan untuk mengevaluasi drug-likeness dan menentukan apakah suatu

senyawa memiliki sifat fisika - kimia yang mirip dengan obat yang dapat dikonsumsi secara oral oleh manusia (Lipinski, 2004).

Bukti-bukti penelitian sebelumnya baik secara *in silico* maupun secara *in vitro* ini mendorong peneliti untuk melihat aktivitas dari *andrographolide* dan turunannya terhadap mutasi protein spike D614G yang belum diketahui. Maka perlu dilakukan penelitian ini untuk melihat aktivitas *andrographolide* dan turunannya terhadap reseptor mutasi D614G (kode PDB: 7KDL) SARS-CoV-2 protein spike secara *in silico*.

Oleh karena itu, melalui penambatan molekul pada penelitian ini bertujuan untuk mengembangkan pemanfaatan bahan alam yang dapat dijadikan solusi dengan memanfaatkan senyawa *andrographolide* dan turunannya dari herba sambiloto dengan melihat interaksi, nilai afinitas, ADME dan toksisitas antara *andrographolide* dan turunannya terhadap reseptor protein spike non mutan (kode PDB: 6VSB) dan reseptor mutan D614G (kode PDB: 7KDL) SARS-CoV-2 dengan mudah dan cepat dibandingkan dengan metode lainnya, sehingga memungkinkan untuk melakukan simulasi penambatan molekul untuk beberapa senyawa yang belum diketahui aktivitasnya.

## METODE

### Alat

#### a. Perangkat Keras

Adapun perangkat keras yang digunakan dalam penelitian ini yaitu seperangkat komputer dengan spesifikasi system operasi windows7 Ultimate, Prosesor Intel (R) Core (TM) i3 CPU, Memori 2048 MB RAM.

#### b. Perangkat Lunak

Adapun perangkat keras yang digunakan dalam penelitian ini yaitu Software Autodock Tools 1.5.6 (Trott dan Olson 2010), Open

Babel, BIOVIA Discovery Studio 2017, PASS online, dan Swiss ADME.

### Bahan

Bahan yang digunakan yaitu reseptor protein spike non mutan (kode PDB :6VSB) dan mutan D614G (kode PDB :7KDL) yang diunduh dari <https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> dan senyawa metabolit *andrographolide* dan turunannya yang terkandung dalam herba sambiloto (*Andrographis paniculata*) yang diunduh dari KNApSACk3D <http://knapsack3d.sakura.ne.jp/>.

### Pemilihan dan Preparasi Ligan

Ligan yang digunakan dalam penelitian ini adalah metabolit *andrographolide* dan turunannya dari herba sambiloto, yang konformasi 3D-nya diperoleh dari database Knapsack 3D (<http://knapsack3d.sakura.ne.jp/>), dimana di dalam database tersebut dilakukan pencarian dengan kata kunci nama latin dari herba sambiloto yaitu "*Andrographis paniculata*". Ligan di unduh dalam format .mol, lalu ligan tersebut di optimasi geometrinya menggunakan perangkat lunak AutoDock tools 1.5.6.

### Pemilihan dan Preparasi Reseptor

Struktur 3D reseptor target, mutasi D614G SARS-CoV-2 protein spike, diperoleh dari Protein Data Bank (PDB) melalui situs Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB) (<https://www.rcsb.org/pdb/>). Kode reseptor protein spike non mutasi yang digunakan yaitu 6VSB dan reseptor mutasi D614G SARS-CoV-2 protein spike yang digunakan yaitu 7KDL, protein kristal dengan resolusi 2.96 Å. Selanjutnya, dilakukan penghilangan ligan unik, air dan/atau ion dari setiap reseptor yang dapat mempengaruhi analisis interaksi nantinya. Setiap reseptor kemudian ditambahkan hidrogen polar dan diberikan

muatan. Seluruh prosedur preparasi dilakukan menggunakan perangkat lunak AutoDock tools 1.5.6.

### Penambatan Molekul Ligan-Reseptor dan Evaluasi

Penambatan molekul dilakukan menggunakan parameter yang sebelumnya telah valid dilakukan terhadap ligan alami dari masing-masing reseptor. Struktur 3D dari metebolit (*Andrographis paniculata*) dan turunannya di docking ke sisi aktif dari reseptor non mutan dan mutan D614G SARS-CoV-2 protein spike, yang kemudian di evaluasi energi ikatan/afinitas dan interaksi asam aminonya menggunakan perangkat lunak AutoDock4 dan DiscoveryStudio 2017.

### Prediksi ADME

Senyawa yang memiliki nilai afinitas yang stabil dari kedua reseptor yaitu reseptor protein spike non mutan dan mutan D614G diskriming menggunakan software swissADME dengan aturan Lipinski untuk memprediksi ADME, dengan cara diunggah berkas SMILES pada situs (<http://www.swissADME.ch/>).

### Uji Toksisitas

Uji toksisitas dilakukan dengan menggunakan software PASS online. Langkah pertama dicari MOL dari senyawa ligan yang ada pada tanaman sambiloto (*Andrographis paniculata*) Selanjutnya dibuka software PASS dengan cara memasukan berkas SMILES, MOL dan Marvin JS senyawa ligan kemudian dilakukan prediksi toksisitas (Get Prediction).

### Pengolahan dan analisis data

Data senyawa yang telah di docking kemudian dianalisis afinitas dan interaksinya menggunakan aplikasi BIOVIA Discovery Studio 2017, kemudian untuk memprediksi ADME dianalisis menggunakan software

swissADME dan PASS online untuk mengetahui toksisitasnya

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penambatan molekular merupakan metode yang digunakan untuk memprediksi interaksi dan afinitas suatu senyawa / ligan pada suatu protein sebagai tahapan awal untuk penemuan/ pengembangan obat baru dengan bantuan komputasi. Beberapa tahun terakhir, studi *in silico* mulai banyak dikembangkan sebagai metode untuk memprediksi kemampuan suatu bahan aktif dalam menimbulkan efek biologis secara komputasional dalam rangka pencairan obat baru. Studi ini dikembangkan dalam rangka menekan biaya dan mengurangi lamanya proses yang dibutuhkan untuk suatu bahan aktif menjadi obat yang dapat dipasarkan ke masyarakat.

Pada penelitian ini, digunakan reseptor protein spike non mutasi dengan kode PDB : 6VSB dan mutasi D614G SARS-CoV-2 dengan kode PDB:7KDL dengan resolusi protein yaitu 2.96 Å yang termasuk baik. Resolusi yang baik berada pada rentang 1,5-3 Å, karena pada rentang tersebut protein akan stabil dalam melakukan penambatan molekular. Reseptor protein spike non mutasi dan mutasi D614G SARS-CoV-2 diperoleh pada situs Protein Data Bank (PDB) melalui website <https://www.rcsb.org/pdb> dan disimpan dalam file reseptor.pdb. Setelah itu dilakukan preparasi dengan cara menghilangkan molekul air. Penghilangan molekul air ini bertujuan untuk mengurangi beban komputasi yang akan membuat waktu simulasi menjadi relatif lebih lama. Oleh karena itu, dengan adanya molekul air akan membuat simulasi tidak praktis untuk digunakan. Setelah penghilangan molekul air, selanjutnya ditambahkan atom hidrogen

dan muatan. Penambahan ini dilakukan karena biasanya protein yang terdapat dari hasil sinar-X tidak memiliki atom hidrogen dan untuk menyesuaikan suasana doking agar mendekati suasana pH di dalam tubuh (Arba, 2019). Setelah dipreparasi, reseptor disimpan dalam file reseptor.pdbqt.

Setelah proses preparasi reseptor selesai, selanjutnya dilakukan preparasi ligan. Pada penelitian ini, digunakan 23 senyawa turunan *andrographolide* yang diperoleh dari situs KNApSACK 3D. kemudian disimpan dalam file ligan.dpb. Setelah itu ligan dipreparasi dan disimpan dalam file ligan.pdbqt menggunakan Autodock Tools®. Setelah protein dan ligan dipreparasi, dilakukan validasi metode molecular docking dengan cara mengatur grid box. Grid box diatur dengan menyesuaikan ukuran koordinat dari grid center (X = 204.457, Y =199.799, Z = 246.898).

Dilakukan penambatan molekul struktur 3D metabolit *Andrographolide* dan turunannya ke sisi aktif dari reseptor protein spike non mutasi dan mutasi D614G SARS-CoV-2, yang kemudian di evaluasi energi ikatan/afinitas dan interaksi asam aminonya menggunakan perangkat lunak AutoDock4 dan DiscoveryStudio 2017. Energi ikatan/afinitas merupakan gambaran kekuatan ikatan antara protein dan senyawa (ligan). Semakin kecil afinitas ikatan maka semakin kuat ikatan protein dan senyawa.

Senyawa dengan nilai afinitas yang stabil terhadap reseptor non mutasi dan mutasi D614G dianalisis kembali untuk melihat aktivitas ligan dalam proses adsorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresinya (ADME) serta aktivitas toksisitasnya guna untuk memprediksi ADME dan aktivitas toksisitasnya. Untuk meprediksi ADME dari ligan, dilakukan menggunakan software

swissADME dengan cara memasukan kode smiles ligan yang akan diuji sedangkan untuk melihat aktivitas toksisitas ligan menggunakan software PASS online.

#### a. Hasil Analisis Energi Ikatan

Hasil penambatan molekul pada Tabel 1. menunjukkan bahwa metabolit *Andrographolide* dapat menghambat reseptor non mutasi (kode PDB : 6VSB)

dengan nilai energi ikatan sebesar -5.06 kcal/mol, Namun jika dibandingkan dengan hasil penambatan molekul pada protein mutasi D614G (kode PDB : 7KDL) aktivitasnya menurun yaitu 4.76 kcal/mol, sehingga dilakukan penelitian lanjutan terhadap turunan *Andrographolide* untuk melihat aktivitasnya terhadap reseptor protein spike non-mutasi dan reseptor mutasi D614G.

**Tabel 1.** Hasil Analisis Energi Ikatan Metabolit Andrographolide Pada Mutan D614G (7kdl) dan Non-Mutan (6vsb)

ID	Metabolit Sekunder	Rumus Molekul	Energi ikatan pada 7KDL (Mutan-D614G)	Energi ikatan pada 6VSB (Non-mutan)
C00023362	Andrographolide	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	-4.76 kcal/mol	-5.06 kcal/mol

Hasil penambatan molekul turunan *Andrographolide* yang diujikan pada reseptor protein spike non-mutasi dengan kode PDB : 6VSB dan mutasi D614G dengan kode PDB : 7KDL pada Tabel 2 menunjukan ada beberapa senyawa memiliki aktivitas yang baik terhadap salah satu reseptor, yaitu senyawa *Andrographic acid*, *12R*, *13R-Hydroxyandrographolide*, *12S*, *13S-Hydroxyandrographolide* dan *Andropanolide* memiliki aktivitas yang lebih baik dibandingkan dengan senyawa *Andrographolide* pada reseptor protein spike mutasi D614G (7KDL) namun aktivitasnya menurun pada reseptor protein spike non mutasi (6VSB). Begitu pula pada senyawa *14-Acetyl-andrographolide*, dan *Bisandrographolide C* dimana memiliki aktivitas yang baik pada reseptor non-mutasi

(6VSB), Namun aktivitasnya menurun pada reseptor mutan D614G (7KDL).

Dari 23 senyawa yang telah diujikan energi ikatannya, ada satu senyawa yang stabil pada 2 reseptor yang merupakan turunan *andrographolide* yaitu senyawa *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide*. Pada tabel 3 dapat dilihat bahwa senyawa *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* pada reseptor mutan dan non mutan keduanya menunjukan hasil yang hampir sama yaitu energi ikatan pada reseptor protein spike non-mutan (6VSB) adalah -5.34 kcal/mol, sedangkan energi ikatan pada reseptor mutasi D614G (7KDL) adalah -5.72 kcal/mol dan keduanya pun memiliki nilai energi ikatan lebih rendah dibandingkan dengan senyawa utamanya yaitu *Andrographolide*. Nilai energi ikatan yang lebih rendah atau

semakin negatif menunjukkan tingkat reseptor sehingga ikatan yang terbentuk akan semakin kuat.  
kestabilan yang baik antara ligan dan

**Tabel 2.** Hasil Analisis Energi Ikatan Metabolit turunan *Andrographolide* Pada Mutan D614G (7kdl) dan Non-Mutan (6vsb)

ID	Metabolit Sekunder	Rumus Molekul	Energi ikatan pada 7kdl (Mutan-D614G)	Energi ikatan pada 6vsb (Non-mutan)
C00023362	Andrographolide	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	-4.76 kcal/mol	-5.06 kcal/mol
C00022232	14-Deoxyandrographolide	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	-5.0 kcal/mol	-4.86 kcal/mol
C00022233	Ninandrographolide	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> O <sub>9</sub>	-3.93 kcal/mol	-3.68 kcal/mol
C00022240	14-Deoxy-11,14-didehydroandrographolide	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	-5.02 kcal/mol	-4.45 kcal/mol
C00022255	14-Deoxy-11-oxoandrographolide	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>	-4.72 kcal/mol	-4.44 kcal/mol
C00022415	Andrograpanin	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	-4.51 kcal/mol	-4.69 kcal/mol
C00022416	Neoandrographolide	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> O <sub>8</sub>	-4.79 kcal/mol	-3.99 kcal/mol
C00008449	Andrographidin A	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub>	-4.48 kcal/mol	-4.25 kcal/mol
C00029683	Andrographic acid	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>6</sub>	-5.2 kcal/mol	-4.92 kcal/mol
C00034369	14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub>	-5.72 kcal/mol	-5.34 kcal/mol
C00034370	14-Acetylandrographolide	C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub>	-4.95 kcal/mol	-5.27 kcal/mol
C00038155	12R,13R-Hydroxyandrographolide	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub>	-5.12 kcal/mol	-4.28 kcal/mol
C00038156	12S,13S-Hydroxyandrographolide	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub>	-5.2 kcal/mol	-4.28 kcal/mol

C00038325	7R-Hydroxy-14-deoxyandrographolide	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	-4.87 kcal/mol	-4.73 kcal/mol
C00038326	7S-Hydroxy-14-deoxyandrographolide	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	-4.52 kcal/mol	-4.3 kcal/mol
C00041241	12S-Hydroxyandrographolide	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub>	-4.71 kcal/mol	-4.15 kcal/mol
C00041244	14-Deoxy-17-hydroxyandrographolide	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub>	-4.28 kcal/mol	-3.86 kcal/mol
C00041274	3-O-beta-D-Glucopyranosylandrographolide	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> O <sub>10</sub>	-4.01 kcal/mol	-3.68 kcal/mol
C00041335	Andrographiside	C <sub>26</sub> H <sub>40</sub> O <sub>10</sub>	-4.28 kcal/mol	-4.28 kcal/mol
C00041336	Andropanolide	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	-5.38 kcal/mol	-4.7 kcal/mol
C00041377	Bisandrographolide B	C <sub>40</sub> H <sub>56</sub> O <sub>8</sub>	-4.83 kcal/mol	-4.7 kcal/mol
C00041378	Bisandrographolide C	C <sub>40</sub> H <sub>56</sub> O <sub>8</sub>	-4.8 kcal/mol	-5.16 kcal/mol
C00041603	Isoandrographolide	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	-4.93 kcal/mol	-4.38 kcal/mol

**Tabel 3.** Hasil Analisis Energi Ikatan *Andrographolide* dan *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide*

ID	Metabolit Sekunder	Rumus Molekul	Energi ikatan pada 7kdl (Mutan-D614G)	Energi ikatan pada 6vsb (Non-mutan)
C00023362	Andrographolide	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	-4.76 kcal/mol	-5.06 kcal/mol
C00034369	14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub>	-5.72 kcal/mol	-5.34 kcal/mol

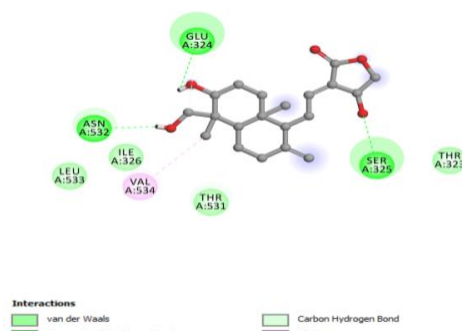
Penelitian ini didukung dengan penelitian sebelumnya yang menunjukan bahwa *Andrographolide* dan turunannya dalam berbagai metode penambatan molekul dan perangkat lunak secara konsisten memprediksi energi ikatan negatif

yang menunjukkan potensi afinitas pengikatan yang baik ketika ditambatkan terhadap kompleks protein-angiotensin converting enzyme (ACE)-2 dan protein lonjakan (protein spike) SARS-CoV-2 (Alazmi & Motwalli, 2020).

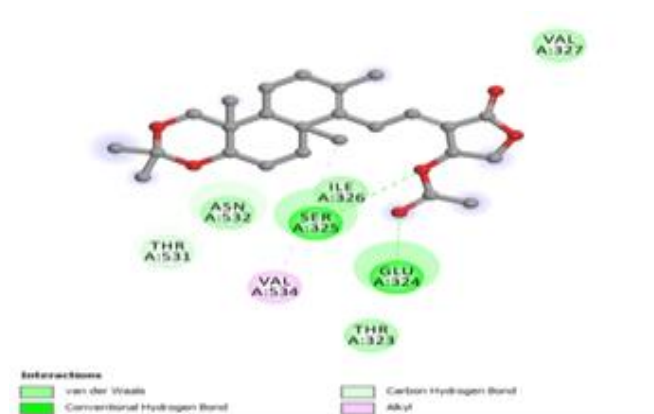


Setelah proses penabatan molekul selesai dan didapatkan 1 senyawa yang memiliki afinitas yang stabil terhadap 2 reseptor yaitu *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* maka selanjutnya senyawa tersebut dilakukan visualisasi menggunakan DiscoveryStudio 2017 untuk melihat interaksi yang terbentuk, sehingga dapat terlihat jelas perbedaan antara senyawa *andrographolide* dengan senyawa turunannya yaitu *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide*. Berdasarkan pada gambar 1. Interaksi yang terbentuk antara senyawa *andrographolide* dengan reseptor non mutan (6VSB) membentuk 3

ikatan hidrogen dengan asam amino LYS (A:537), GLU (A: 324), SER (A:325). Terbentuk 3 ikatan van der waals dengan asam amino THR (A:531), ASN (A:532), LEU (A: 533), dan 2 alkyl dengan asam amino VAL (A:534) ILE (A:326). Senyawa *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* membentuk 2 ikatan hidrogen dengan asam amino SR (A:325), GLU (A:324), selain itu ada 4 ikatan van der waals dengan asam amino VAL (A:327), ASN (A: 532), ILE (A: 326), THR (A:323), dan 1 ikatan hidrofobik dengan asam amino VAL (A: 354) Hasil analisis dapat dilihat pada gambar 2.



**Gambar 1.** Interaksi senyawa *Andrographolide* terhadap reseptor non-mutasi 6vsb



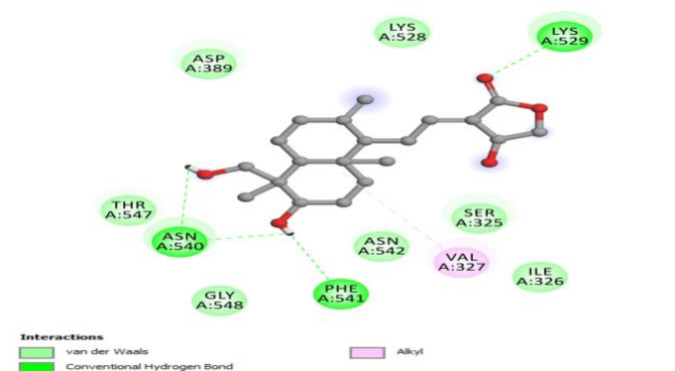
**Gambar 2.** Interaksi senyawa *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* terhadap reseptor non-mutasi 6vsb

Berdasarkan gambar 3 interaksi yang terbentuk antara senyawa *andrographolide* dengan reseptor protein spike mutan D614G (7KDL)

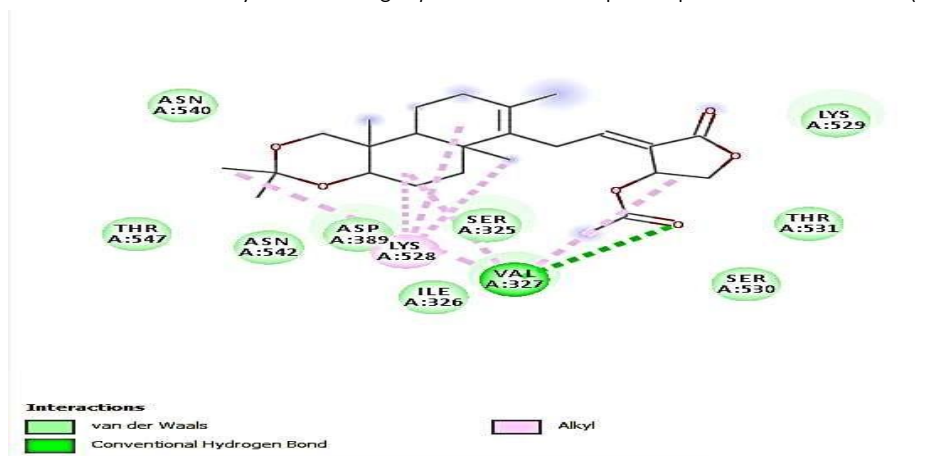
membentuk 11 interaksi asam amino, dan ada 4 ikatan pada gugus fungsi dimana Ada 3 ikatan hidrogen yang terbentuk dengan asam amino LYS

(A:529), ASN (A:540), PHE (A:541), 7 ikatan van der Waals dengan asam amino SER (A:325), ILE (A:326), ASP (A:389), LYS (A:328), ASN (A:542), THR (A:547), GLY(A:548), dan 1 ikatan van der Waals dengan asam amino VAL (A:327). Pada gambar 4 menunjukkan senyawa turunan *andrographolide* yaitu *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* membentuk 11 interaksi asam amino dan

8 ikatan pada gugus fungsi dimana terdapat 1 ikatan hidrogen dengan asam amino VAL (A:327), dan 9 ikatan van der Waals dengan asam amino ASN (A:540) LYS (A:529), THR (A:531), SER (A:530), SER (A:325), ILE (A:326), ASP (A:389), ASN (A:542), THR (A:547), serta hanya ada 1 ikatan hidrofobik dengan asam amino LYS (A:528).



**Gambar 3.** Interaksi senyawa *Andrographolide* terhadap reseptor mutasi D614G (7KDL)



**Gambar 4.** Hasil Interaksi senyawa *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* reseptor mutasi D614G (7KDL)

Berdasarkan gambar interaksi residu asam amino pada masing - masing kode PDB (Protein Data Bank) selalu terbentuk ikatan hidrogen, van der Waals dan hidrofobik dengan berbagai jenis asam amino yaitu THR, SER, ASP yang memiliki kesamaan dengan penelitian sebelumnya yaitu menurut sarma (2021) senyawa *andrographolide* yang diujikan terhadap

reseptor protein spike memiliki ikatan asam amino yang sama yaitu THR, SER, ASP.

Ikatan hidrogen terjadi saat atom hidrogen yang bersifat positif berikatan dengan atom yang bersifat elektron egatif seperti Flour ( F ), Nitrogen ( N ) dan Oksigen ( O ) (Głowacki et al., 2013). Ikatan hidrogen merupakan interaksi spesifik yang paling penting dalam proses interaksi ligan

dan reseptor (Muttaqin, 2019). Ikatan ini memiliki kekuatan berikatan dengan reseptor sehingga dapat terbentuk meskipun jarak antara ligan dan reseptor cukup jauh. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk maka semakin kuat afinitas ligan terhadap reseptor sehingga baik digunakan sebagai inhibitor (Yahmin et al., 2019).

Ikatan van der Waals terbentuk ketika terjadi tarik menarik antara molekul atau atom yang tidak bermuatan serta jarak ligan dan reseptor cukup dekat yaitu 4-6 Å. Ikatan ini bersifat lemah namun karena jumlahnya yang banyak sehingga cukup berpengaruh terhadap kestabilan ikatan antara ligan dan reseptor (Arwansyah & Hasrianti, 2014).

Interaksi hidrofobik terbentuk ketika 2 gugus hidrofobik saling berikatan. Interaksi ini merupakan suatu interaksi yang berperan dalam menentukan stabilitas ligan terhadap reseptor. Interaksi hidrofobik bersifat menghindari lingkungan cair dan cenderung berkelompok dalam struktur globular dari protein. Pembentukan ikatan hidrofobik meminimalkan interaksi residu nonpolar dengan air (Arwansyah & Hasrianti, 2014). Interaksi hidrofobik terdiri dari ikatan pi-sigma, alkyl, pi-alkyl dan pi-sulfur yang jenis ikatannya cukup lemah tetapi berperan dalam proses pengikatan antara ligan dan reseptor (Yahmin et al., 2019).

## b. Prediksi ADME

Skrining Adsorpsi, Distribusi, Metabolisme dan Ekskresi (ADME) senyawa *andrographolide* dan turunannya yang memiliki afinitas terbaik terhadap 2 reseptor yaitu *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* menggunakan aturan Lipinski dengan cara

diunggah pada situs 'ch/. Aturan Lipinski's Rule of Five digunakan sebagai parameter penapisan untuk mengevaluasi drug-likeness dan menentukan apakah suatu senyawa memiliki fitur kimia dan fisik yang mirip dengan obat yang dapat dikonsumsi secara oral oleh manusia (Lipinski, 2004). Parameter tersebut penting untuk diperhatikan dalam pengembangan obat karena penapisan awal senyawa dengan parameter tersebut dapat meningkatkan keefektifan proses penemuan obat karena menghilangkan masalah terkait struktur yang berkaitan dengan profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa sejak tahap awal penemuan obat. Aturan tersebut menetapkan bahwa molekul obat harus mempunyai massa molekul relatif <500 g/mol, nilai Log P <5, donor ikatan hidrogen <5, akseptor hidrogen <10.

Nilai berat molekul berkaitan dengan proses distribusi obat dengan cara menembus membran biologis, dimana nilai berat molekul yang melebihi 500 g/mol tidak dapat berdifusi menembus membran sel (Syahputra dkk., 2011). Obat yang memiliki bobot molekul kecil akan mudah untuk menembus membran biologis (Lipinski, 2004).

Nilai donor dan akseptor ikatan hidrogen berhubungan dengan aktivitas biologis dari suatu molekul obat, dimana semakin tinggi suatu ikatan hidrogen maka energi yang dibutuhkan semakin besar agar proses absorpsi dapat terjadi. Hal ini dapat mempengaruhi bioavailabilitas obat (Lipinski, 2004).

Log P (koefisien partisi) adalah tetapan kesetimbangan suatu senyawa dalam pelarut non polar dan polar, yang secara logaritmik berhubungan dengan energi bebas. Proses perjalanan obat secara

oral dalam tubuh berhubungan dengan koefisien partisi salah satunya adalah kemampuan suatu obat untuk menembus sel target. Menurut Lipinski (2004) menyatakan bahwa senyawa yang dianggap memiliki potensi dapat masuk kedalam membran dan diserap oleh tubuh jika molekul obat harus mempunyai nilai Log P <5. Suatu senyawa dapat digunakan sebagai molekul obat tidak boleh terlalu hidrofobik karena senyawa obat akan tertahan terlalu lama dan terdistribusi secara luas didalam tubuh sehingga menyebabkan selektifitas ikatan terhadap protein target menjadi berkurang. Nilai log P yang terlalu negatif juga tidak disarankan karena jika obat terlalu hidrofilik maka obat tidak mampu melewati lapisan lipid bilayer (Kilo et al., 2019).

Hasil skrining ADME senyawa *Andrographolide* dan *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* menggunakan aturan Lipinski pada Tabel 4 menunjukkan bahwa *Andrographolide* memiliki bobot molekul sebesar 350.45 g/mol, dengan nilai akseptor 5, donor ikatan hidrogen 3, log P 2,30 dan senyawa ini dapat larut dalam air, sedangkan senyawa *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* memiliki bobot molekul sebesar 432.55 g/mol, nilai akseptor 6, nilai donor 3 dan Log P 3,94 dengan kelarutan sedang. Kedua senyawa ini telah memenuhi aturan Lipinski yaitu memiliki massa molekul relatif <500 g/mol, nilai Log P <5, donor ikatan hydrogen <5, akseptor hidrogen <10 (Lipinski, 2004).

**Table 4.** Hasil Skrining ADME Metabolit *Andrographolide* dan *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* Menggunakan Aturan Lipinski

Ligan	Rumus molekul	Bobot molekul g/mol	HBA	HBD	Log P	Kelarutan dalam air
Andrographolide	C <sub>20</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	350.45 g/mol	5	3	2.30	Larut
14-Acetyl-3,19-isopropylideneandr ogropholide	C <sub>25</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub>	432.55 g/mol	6	0	3.94	Sedang

Hasil skrining ADME didukung dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa *Andrographolide* berhasil merapat di situs pengikatan SARS-CoV-2. Pendekatan komputasi juga memprediksi bahwa molekul ini memiliki kelarutan yang baik, sifat farmakodinamik dan akurasi target. Molekul ini juga mematuhi aturan Lipinski, yang menjadikannya senyawa yang menjanjikan untuk diteliti lebih lanjut dalam uji biokimia dan berbasis sel untuk mengeksplorasi

potensinya untuk digunakan melawan COVID-19.

#### c. Uji Toksisitas

PASS (*Prediction of Activity Spectra for Subtancer*) merupakan salah satu program berbasis computer yang bisa digunakan sebagai alat untuk memprediksi aktivitas toksisitas dari suatu senyawa (Jamkhane et al., 2014). Aktivitas toksisitas suatu senyawa ditunjukan dengan nilai Pa

(*Propability to be activity*) yang merupakan estimasi kemungkinan suatu senyawa untuk aktif melakukan aktivitas toksisitas sedangkan nilai dan  $P_i$  (*propability to be inactivity*) merupakan kebalikannya (Lagunin et al., 2000). PASS Online memprediksi lebih dari 4000 jenis aktivitas biologis, termasuk efek farmakologis, mekanisme aksi, efek toksik dan merugikan, interaksi dengan enzim metabolisme dan transporter, pengaruh pada ekspresigen, dan sebagainya.

Keuntungan menggunakan PASS (*Prediction of Activity Spectra for Subtancer*) dimana profil aktivitas biologis yang diprediksi untuk senyawa yang dibutuhkan hanya dengan menggunakan formula struktural yang diperlukan. Dengan demikian, prediksi dimungkinkan bahkan untuk struktur virtual yang dirancang dalam komputer tetapi belum disintesis. Prediksi

didasarkan pada analisis struktur dengan hubungan aktivitas untuk lebih dari 250.000 zat aktif biologis termasuk obat-obatan, kandidat obat, timbal, dan senyawa beracun, selain itu PASS telah digunakan oleh ahli kimia obat, farmakologis dan toksikologi selama beberapa tahun, ada banyak publikasi di mana prediksi PASS dikonfirmasi oleh sintesis selanjutnya dan pengujian biologis.

Hasil uji aktivitas toksisitas menggunakan PASS (*Prediction of Activity Spectra for Subtancer*) dapat dilihat pada tabel 5. Senyawa dengan nilai  $P_a$  (*Propability to be activity*) lebih besar dibandingkan dengan nilai  $P_i$  (*propability to be inactivity*) artinya senyawa tersebut berpotensi memiliki aktifitas toksisitas namun potensi tingkat aktivitas toksisitas digambarkan dari nilai  $p_a$  (*Propability to be activity*).

**Tabel 5.** Hasil Prediksi Aktivitas Toksisitas

No	Nama senyawa	Toksisitas		Aktivitas toksisitas
		$P_a$	$P_i$	
1.	Andrograholide	0,244	0,228	Hepatotoksik
		0,481	0,084	Nefrotoksik
2.	14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide	0,510	0,075	Hepatotoksik
		0,484	0,083	Nefrotoksik

Senyawa *andrographolide* memiliki nilai  $P_a$  (*Propability to be activity*) lebih besar dibandingkan dengan nilai  $P_i$  (*propability to be inactivity*) yang artinya *andrographolide* berpotensi memiliki aktifitas toksisitas. *Andrographilide* dengan aktivitas toksisitas hepatotoksik memiliki nilai  $P_a$  (*Propability to be activity*) 0,244 dan  $P_i$  (*propability to be inactivity*) 0,228, selain itu aktivitas toksisitas terhadap nefrotoksik menunjukkan nilai  $P_a$

0,481 dan  $P_i$  0,084. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa *andrographolide* tidak berpotensi memiliki aktifitas toksisitas hepatotoksik dan nefrotoksik hal ini ditandai dengan nilai  $P_a < 0,5$ , dimana Jika  $P_a < 0,5$  maka dapat diperkirakan suatu senyawa tidak berpotensi memiliki aktivitas toksisitas (Lagunin et al., 2000). Senyawa *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* memiliki nilai  $P_a$  (*Propability to be activity*)

lebih besar dibandingkan dengan nilai  $P_i$  (probability to be inactivity) yang artinya senyawa *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* berpotensi memiliki aktifitas toksisitas. Senyawa *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* memiliki aktivitas toksisitas hepatotoksik dengan nilai  $P_a$  0,510 dan  $P_i$  0,075 dan nefrotoksik dengan nilai  $P_a$  0,484 dan  $P_i$  0,083, dari hasil tersebut dapat dinyatakan bahwa senyawa *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* tidak berpotensi memiliki aktifitas nefrotoksik namun berpotensi memiliki aktivitas toksisitas hepatotoksik dengan probabilitas kecil yang ditandai dengan nilai  $P_a$   $0,5 < P_a < 0,7$ , dimana jika  $0,5 < P_a < 0,7$  maka dapat diperkirakan suatu senyawa berpotensi memiliki aktivitas toksisitas tetapi probabilitasnya lebih kecil. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang mengatakan bahwa tidak terdapat efek samping terhadap hati dan ginjal dalam terapi herbal, ekstrak herbal campuran *Andrographis paniculata* dan *Syzygium polyanthum*.

## KESIMPULAN

Berdasarkan uraian diatas dapat disimpulkan sebagai berikut: Berdasarkan hasil evaluasi energi ikatan dari 23 senyawa *andrographolide* dan turunannya diperoleh satu senyawa yang memiliki stabilitas ikatan yang dapat menghambat reseptor non-mutasi dan reseptor mutasi D614G yaitu senyawa *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* dengan energi ikatan pada reseptor mutan D614G adalah -5.72 kcal/mol dan pada reseptor non-mutan adalah -5.34 kcal/mol. Dari hasil prediksi ADME metabolit *andrographolide* dan *14-Acetyl-3,19-isopropylideneandrographolide* memenuhi

aturan lipinski sedangkan hasil dari prediksi aktivitas toksisitas menyatakan bahwa, tidak menunjukkan adanya aktivitas toksisitas hepatotoksik dan nefrotoksik yang bermakna.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Mandala Waluya dan kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alazmi, M., & Motwalli, O. (2020). Molecular basis for drug repurposing to study the interface of the S protein in SARS-CoV-2 and human ACE2 through docking, characterization, and molecular dynamics for natural drug candidates. *Journal of Molecular Modeling*, 26(12), 338. <https://doi.org/10.1007/s00894-020-04599-8>
- Arba, M. (2019). *Buku ajar kimia komputasi*. Budi Utama.
- Arwansyah, & Hasrianti. (2014). Simulasi Molecular Docking Senyawa Kurkumin dan Analognya Sebagai Selective Androgen Receptor Modulators (SARMs) Pada Kanker Prostat. *Jurnal Dinamika*, 5(2), 60–75.
- Głowacki, E. D., Irimia-Vladu, M., Bauer, S., & Sariciftci, N. S. (2013). Hydrogen-bonds in molecular solids – from biological systems to organic electronics. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(31), 3742–3753. <https://doi.org/10.1039/C3TB20193G>
- Jamkhande, P. G., Wattamwar, A. S., Pekamwar, S. S., & Chandak, P. G. (2014). Antioxidant, antimicrobial activity and in silico PASS prediction of Annona reticulata Linn. root extract. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 3(2), 140–148. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bjbas.2014.05.008>
- Kamaruddin, M., Triananinsi, N., Sampara, N., Sumarni, S., Minarti, M., & RA, A. M. (2020). Karakterisasi DNA Mikrobiota Usus Bayi pada Persalinan Normal yang diberi ASI dan Susu Formula. *Media Kesehatan Masyarakat*

- Indonesia*, 16(1 SE-), 116–126.  
<https://doi.org/10.30597/mkmi.v16i1.9050>
- Kilo, A. La, Aman, L. O., Sabihi, I., & Kilo, J. La. (2019). Studi Potensi Pirazolin Tersubstitusi 1-N dari Thiosemicarbazone sebagai Agen Antiamuba melalui Uji In Silico. *Indonesian Journal of Chemical Research*, 7(1 SE-Research articles).  
<https://doi.org/10.30598/ijcr.2019.7-akr>
- Kirchdoerfer, R. N., & Ward, A. B. (2019). Structure of the SARS-CoV nsp12 polymerase bound to nsp7 and nsp8 co-factors. *Nature Communications*, 10(1), 2342.  
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-10280-3>
- Lagunin, A., Stepanchikova, A., Filimonov, D., & Poroikov, V. (2000). PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 16(8), 747–748.  
<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747>
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discovery Today. Technologies*, 1(4), 337–341.  
<https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>
- Maurya, V. K., Kumar, S., Prasad, A. K., Bhatt, M. L. B., & Saxena, S. K. (2020). Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor. *Virusdisease*, 31(2), 179–193. <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00598-8>
- Muttaqin, F. Z. (2019). Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction. *Journal of Pharmacopolium*, 2(2), 112–121.  
<https://doi.org/10.36465/jop.v2i2.489>
- Sa-Ngiamsumton, K., Suksatu, A., Pewkliang, Y., Thongsri, P., Kanjanasirirat, P., Manopwisedjaroen, S., Charoensutthivarakul, S., Wongtrakongate, P., Pitiporn, S., Chaopreecha, J., Kongsomros, S., Jearawuttanakul, K., Wannalo, W., Khemawoot, P., Chutipongtanate, S., Borwornpinyo, S., Thitithanyanont, A., & Hongeng, S. (2021). Anti-SARS-CoV-2 Activity of Andrographis paniculata Extract and Its Major Component Andrographolide in Human Lung Epithelial Cells and Cytotoxicity Evaluation in Major Organ Cell Representatives. *Journal of Natural Products*, 84(4), 1261–1270.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01324>
- Yahmin, Y., Faqih, K., & Suharti, S. (2019). Skrining Turunan Flavonoid Sebagai Kandidat Inhibitor Protease nsP2 dari Virus Chikungunya Menggunakan Molecular Docking. *JC-T (Journal Cis-Trans): Jurnal Kimia Dan Terapannya*, 3, 34–44.  
<https://doi.org/10.17977/um0260v3i12019p034>

