

SKRIPSI

**PENCARIAN KANDIDAT SENYAWA OBAT BAHAN ALAM
DI INDONESIA DENGAN TARGET RESEPTOR HISTAMIN
H₁ SEBAGAI ANTIHISTAMIN DENGAN METODE
STRUCTURE-BASED VIRTUAL SCREENING (SBVS)**



DISUSUN OLEH:

DESI VITA SARI

194820103012

PROGRAM STUDI FARMASI

SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN AISYIYAH

PALEMBANG

2023

SKRIPSI

**PENCARIAN KANDIDAT SENYAWA OBAT BAHAN ALAM
DI INDONESIA DENGAN TARGET RESEPTOR HISTAMIN
H₄ SEBAGAI ANTIHISTAMIN DENGAN METODE
*STRUCTURE-BASED VIRTUAL SCREENING (SBVS)***



DISUSUN OLEH:

DESI VITA SARI

194820103012

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN 'AISYIYAH
PALEMBANG**

2023

LEMBAR PENGESAHAN

SKRIPSI

PENCARIAN KANDIDAT SENYAWA OBAT BAHAN ALAM
DI INDONESIA DENGAN TARGET RESEPTOR HISTAMIN
H₁ SEBAGAI ANTIHISTAMIN DENGAN METODE
STRUCTURE-BASED VIRTUAL SCREENING (SBVS)

Oleh:
DESI VITA SARI

194820103012

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji pada Tanggal 07 Juli 2023

Dosen Penguji

Gerry Nugraha, M.Sc., M.Farm.
NIP. 2015.09.057

()


Suprayetno, S.Si., M.T.
NIP. 2015.10.075

()

Dr.apr. Shaum Shiyani, M.Sc.
NIP.198605282012121005

()

Ade Oktasari, M.Sc.
NIDN. 2007108802

()

Mengetahui,
Ketua STIKES 'Aisyiyah Palembang,


Khoirun, SKM., M.Kes.
NIP. 2000.12.014



SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN 'AISYIYAH PALEMBANG
PROGRAM STUDI S1 FARMASI

Skripsi, Juli 2023

Desi Vita Sari

Pencarian Kandidat Senyawa Obat Bahan Alam Di Indonesia Dengan Target
Reseptor Histamin H₄ Sebagai Antihistamin Dengan Metode *Structure-Based
Virtual Screening* (SBVS)

ABSTRAK

Latar Belakang: Histamin merupakan mediator utama timbulnya peradangan, dan gejala alergi (Gunawijaya, 2017). Antihistamin merupakan pengobatan standar untuk penyakit alergi yang dihubungkan sel mast, menargetkan reseptor H₁, dan H₄ bisa menjadi pengobatan yang efektif. Melihat salah satu alternatif pengobatan menggunakan bahan alam, dan kaitannya dengan peran penting reseptor histamin H₄ dalam penemuan obat antihistamin, maka penelitian ini perlu dilakukan, dalam rangka untuk pencarian kandidat senyawa obat yang berasal dari tanaman bahan alam.

Tujuan: Melakukan penapisan secara virtual senyawa-senyawa dalam tanaman obat di Indonesia dengan target reseptor Histamin H₄, melakukan simulasi dinamika molekul pada kompleks hasil penapisan virtual dan menghitung energi bebas ikatan paling stabil, dan melakukan validasi internal kompleks paling stabil dengan simulasi penambatan ulang.

Metode: Penelitian ini melakukan uji *in silico* dengan metode simulasi penambatan molekul, simulasi dinamika molekul, dan penambatan ulang.

Kesimpulan: Dari 40 tanaman yang diteliti terpilih satu tanaman yang terbaik yaitu, tanaman mengkudu dengan pengkodean LTS0195312 dengan energi bebas ikatan paling rendah -11,5 Kkal/Mol, jarak antara ligan dan reseptor yaitu kurang dari 3,5Å, memiliki nilai RSMD <2Å, berat molekul kurang dari 500DA, dan berikatan dengan asam amino. Pada simulasi dinamika molekul snapshot ke 78 paling stabil karena mempunyai energi bebas ikatan -14.9970 kJol/mol. Pada tanaman mengkudu ikatan yang terbentuk yaitu 2,4Å, dengan rentang nilai RMSD 0,2-03Å.

Kata kunci: SBVS, simulasi dinamika molekul, penambatan ulang, histamin H₄,
Mengkudu

HIGHER SCHOOL OF HEALTH SCIENCES 'AISYIYAH PALEMBANG
STUDY PROGRAM OF PHARMACY

Thesis, July 2023

Devi Vita sari

Search for Candidates for Natural Drug Compounds in Indonesia Targeting
Histamine H₄ Receptors as Antihistamines Using the Structure-Based
Virtual Screening (SBVS) Method

ABSTRACT

Background: Histamine is the main mediator of inflammation and allergic symptoms (Gunawijaya, 2017). Antihistamines are the standard treatment for mast cell-related allergic diseases, targeting H₁, and H₄ receptors can be an effective treatment. Seeing as an alternative treatment using natural ingredients, and its relation to the important role of histamine H₄ receptors in the discovery of antihistamine drugs, it is necessary to conduct this research, in order to search for candidate drug compounds derived from natural plant materials.

Objectives: To conduct a virtual screening of compounds in medicinal plants in Indonesia targeting histamine H₄ receptors, to carry out molecular dynamics simulations of the virtual screening complexes and to calculate the most stable bond free energies, and to carry out internal validation of the most stable complexes with repeated tethering simulations.

Methods: This study conducted in silico tests using molecular docking simulation, molecular dynamics simulation, and re-docking methods.

Conclusion: Of the 40 plants studied, one of the best plants was selected, namely, noni plant with LTS0195312 coding with the lowest bond free energy -11.5 Kcal/Mole, the distance between the ligand and the receptor is less than 3.5 Å, has an RMSD value of <2 Å, the molecular weight is less than 500DA, and it binds to amino acids. In the molecular dynamics simulation, snapshot 78 is the most stable because it has a bond free energy of -14.9970 kJol/mol. In noni plants the bond formed is 2.4 Å, with a RMSD value range of 0.2-03 Å.

Key words: SBVS, molecular dynamics simulation, re-tethering, histamine H₄, Noni

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN.....	iv
LEMBAR PERSEMBAHAN.....	v
RIWAYAT HIDUP.....	vi
SURAT PERNYATAAN.....	vii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
ABSTRAK.....	xi
ABSTRACT.....	xii
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR ISTILAH.....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian.....	3
D. Manfaat Penelitian.....	3
E. Ruang Lingkup dan Batasan Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. KAJIAN PUSTAKA.....	5
1. Kimia Komputasi.....	5
2. <i>Computer-Aided Drug Design and Discovery (CADD)</i>	6
3. <i>Structure-Based Virtual Screening (SBVS)</i>	7
4. Tanaman Bahan Alam di Indonesia.....	8
5. Penyakit Inflamasi.....	11
6. Reseptor Histamin H ₄	12

B. LANDASAN TEORI.....	14
BAB III METODE PENELITIAN.....	16
A. Desain Penelitian.....	16
B. Waktu dan Tempat Penelitian.....	16
C. Alat dan Bahan Penelitian.....	16
D. Prosedur Penelitian.....	18
E. <i>Timeline</i> Penelitian.....	22
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	23
A. Pembuatan struktur 3D ligan tanaman bahan alam.....	23
1. Telaah referensi.....	23
2. Konversi dan optimasi ligan bahan alam ke dalam bentuk 3D dengan menggunakan YASARA- <i>Structure</i>	24
a. Konversi smile ke pdb.....	24
b. Konversi pdb ke pdbqt.....	25
B. <i>Structure-based virtual screening</i> (SBVS).....	25
1. Penyiapan struktur reseptor hHRH4.....	26
2. Pembuatan grid box pada sisi aktif reseptor hHRH4.....	27
3. Penambatan ligan pada sisi aktif reseptor hHRH4.....	27
C. Simulasi dinamika molekul.....	31
D. Penambatan ulang.....	33
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	36
DAFTAR PUSTAKA.....	37
LAMPIRAN.....	42

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan data, penulis memperoleh kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian mengenai, melakukan uji *in silico* dengan metode simulasi penambatan molekul, simulasi dinamika molekul, dan penambatan ulang Sebagai Antihistamin H₄ pada Target Reseptor Histamin H₄ Manusia (hHRH4), Dari 40 tanaman yang diteliti bahwa terpilih satu tanaman yang memiliki interaksi dengan hHRH4 yaitu, pada tanaman mengkudu dengan pengkodean LTS0195312 ditunjukkan dengan energi bebas ikatan paling rendah -11,5 Kkal/mol, jarak antara ligan dan reseptor yaitu kurang dari 3,5Å, memiliki nilai RSMD <2Å, berat molekul kurang dari 500DA, dan berikatan dengan asam amino. Pada simulasi dinamika molekul didapatkan stabilitas yang baik pada snapshot ke 78 paling stabil karena mempunyai energi bebas ikatan -14.9970 kJol/mol dan hasil penambatan ulang pada tanaman mengkudu ikatan yang terbentuk yaitu 2,4Å, dengan rentang nilai RMSD 0,2-03Å.

B. Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk uji *in vivo*, mengetahui efek farmakologis khususnya pada tanaman mengkudu sebagai obat antihistamin. Penelitian selanjutnya, baiknya menggunakan AutoDock Vina agar mudah dianalisis.

DAFTAR PUSTAKA

- 1993_Delimartha_Atlas Tumbuhan obat di indonesia.
- 1996_Delimartha_Atlas Tumbuhan obat di indonesia.
- 1999_dr.Setiawan Delimartha_Atlas Tumbuhan Obat Indonesia.pdf.
- 2000_H. M. Hembing Wijayakusuma, dkk_Tanaman berkhasiat obat di indonesia.
- 2004_dr.Setiawan Delimartha_Atlas Tumbuhan Obat Indonesia.pdf.
- 2009_Sugeng Haryanto_Ensiklopedia Tanaman obat Indonesia.pdf.
- Ain, Q. U., Aleksandrova, A., Roessler, F. D., & Ballester, P. J. (2015). Machine-learning scoring functions to improve structure-based binding affinity prediction and virtual screening. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 5(6), 405–424. <https://doi.org/10.1002/wcms.1225>
- Anggrawati, P. S., & Ramadhania, Z. M. (2016). Review Artikel: Kandungan Senyawa Kimia dan Bioaktivitas Dari Jambu Air (*Syzygium aqueum* Burn. f. Alston). *Farmaka*, 14(2), 331–334.
- Arcintha Rachmania, R., Supandi., & Anggun Larasati, O. (2015). Senyawa diterpenoid laktone herba sambiloto (. *Pharmacy*, 12(02), 210–222.
- Arifin, N. H., & Fbriyansah, R. (2022). Uji molecular docking dan bioinformatika terhadap meniran (*Phyllanthus niruri* L.) sebagai antivirus SARS-CoV-2 dan antikanker serviks. *E-Journal Menara Perkebunan*, 90(1), 11–22. <https://doi.org/10.22302/iribb.jur.mp.v90i1.477>
- Bidang, P., Sains, K., Informatika, V., Batam, D. I. K., Bidang, P., Sains, K., & Informatika, V. (2017). *Jurnal Edik Informatika sistem pakar diagnosa penyakit alergi pada anak berbasis web dengan metode forward chaining Jurnal Edik Informatika*, 2, 197–205.
- Clazure, M., Táquez Delgado, M. A., Phillip, J. M., Revuelta, M. V., Cerchiatti, L., & Medina, V. A. (2022). Histamine H4 Receptor Agonism Induces Antitumor Effects in Human T-Cell Lymphoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3). <https://doi.org/10.3390/ijms23031378>
- David Weninger. (1987). References and Notes. *Medicinal Chemistry Project*, 31–36. <https://doi.org/10.5040/9780755621101.0007>
- Durante, M., Sgambellone, S., Lanzi, C., Nardini, P., Pini, A., Moroni, F., Masini,

- E., & Lucarini, L. (2019). Effects of PARP-1 deficiency and histamine H4receptor inhibition in an inflammatory model of lung fibrosis in mice. *Frontiers in Pharmacology*, 10(MAY). <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00525>
- Ejalonibu, M. A., Ogundare, S. A., Elrashedy, A. A., Ejalonibu, M. A., Lawal, M. M., Mhlongo, N. N., & Kumalo, H. M. (2021). Drug discovery for mycobacterium tuberculosis using structure-based computer-aided drug design approach. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24). <https://doi.org/10.3390/ijms222413259>
- Gunawijaya, F. A. (2017). Manfaat Penggunaan Antihistamin Generasi Ketiga. *Kedokteran Trisakti*, 02, 123–129. <http://www.univmed.org/wp-content/uploads/2011/02/anthistamin.pdf>
- Hernawati, S. (2015). Ekstrak Buah Delima sebagai Alternatif Terapi Recurrent Aphthous Stomatitis (RAS). *Stomatognathic*, 12(1), 20–25.
- Irfandy, D., Ramadhan, M. F., & Ermayanti, S. (2022). Gambaran Riwayat Asma pada Pasien Rinitis Alergi di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 3(1), 81–87. <https://doi.org/10.25077/jikesi.v3i1.874>
- Jorgensen, W. L. (2004). The Many Roles of Computation in Drug Discovery. *Science*, 303(5665), 1813–1818. <https://doi.org/10.1126/science.1096361>
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Tunyasuvunakool, K., Bates, R., Židek, A., Potapenko, A., Bridgland, A., Meyer, C., Kohl, S. A. A., Ballard, A. J., Cowie, A., Romera-Paredes, B., Nikolov, S., Jain, R., Adler, J., ... Hassabis, D. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 596(7873), 583–589. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03819-2>
- Kadek, N., Sasmita, M., & Siahaan, J. (2022). *Analisis Spektra UV-Visible Senyawa Bahan Alam Tersensitasi Zat Warna: Pengembangan Modul Praktikum Kimia Komputasi*.
- Kuzmanic, A., & Zagrovic, B. (2010). Determination of ensemble-average pairwise root mean-square deviation from experimental B-factors. *Biophysical Journal*, 98(5), 861–871. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2009.11.011>
- Maia, E. H. B., Assis, L. C., de Oliveira, T. A., da Silva, A. M., & Taranto, A. G. (2020). Structure-Based Virtual Screening: From Classical to Artificial Intelligence. *Frontiers in Chemistry*, 8(April). <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00343>
- Marcou, G., & Rognan, D. (2007). Optimizing fragment and scaffold docking by

- use of molecular interaction fingerprints. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 47(1), 195–207. <https://doi.org/10.1021/ci600342e>
- Mardiyati. (2022). Asuhan keperawatan gawat darurat pada pada penyakit paru obstruktif kronik(ppok) dengan masalah pemenuhan kebutuhan oksigenasi *Mardiyati1*,. 37, 1–12.
- Maulana Zuhri, I., Mas'udah, L., Isyfi Faizati, A., & Muti'ah, R. (2022). Fitokimia Dan Farmakologi Tanaman Empon-Empon Sebagai Imunomodulator Pada Penyakit Saluran Pernapasan: Systematic Review. *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, 10(1), 555–569. <https://doi.org/10.22146/jfps.3378>
- Mehta, P., Miszta, P., Rzdokiewicz, P., Michalak, O., Krzeczyński, P., & Filipek, S. (2020). Enigmatic histamine receptor h4 for potential treatment of multiple inflammatory, autoimmune, and related diseases. *Life*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/life10040050>
- Micheli, L., Durante, M., Lucarini, E., Sgambellone, S., Lucarini, L., Mannelli, L. D. C., Ghelardini, C., & Masini, E. (2021). The histamine h4 receptor participates in the anti-neuropathic effect of the adenosine a3 receptor agonist ib-meca: Role of cd4+ t cells. *Biomolecules*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/biom11101447>
- Namirah, S., Rachmah, N., Kusmiati, M., & Arismunandar, P. A. (2022). Pengaruh Senam Asma terhadap Pengurangan Frekuensi Serangan Asma pada Dewasa: Scoping Review. *Bandung Conference Series: Medical Science*, 2(1), 495–503. <https://proceedings.unisba.ac.id/index.php/BCSMS/article/view/1022>
- Nugraha, G., & Istyastono, E. P. (2020). Pembuatan Protokol Penapisan Virtual Berbasis Stuktur (pvbs) untuk Identifikasi Ligan Inhibitor Reseptor Platelet-Activating Factor (PAF-r) sebagai Target Terapeutik Asma menggunakan YASARA. *Jurnal Riset Kimia*, 11(1), 35–42. <https://doi.org/10.25077/jrk.v11i1.346>
- Nugraha, G., Pranowo, H. D., Mudasir, M., & Istyastono, E. P. (2022). Virtual Target Construction for Discovery of Human Histamine H4 Receptor Ligands Employing a Structure-Based Virtual Screening Approach. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 14(4), 213–218. <https://doi.org/10.22159/ijap.2022v14i4.44067>
- Nurmalasari, N., & Hidayah, A. (2012). *Studi Kasus Pemanfaatan Tumbuhan sebagai Obat-Obatan Tradisional oleh Masyarakat Adat Kampung Naga di Kabupaten Tasikmalaya*. 1981.
- Paramita, S., Permata S., M., Vaulina Y.D., E., Nasrokhah, N., & Iswanto, P.

- (2020). Pemilihan Metode Perhitungan Kimia Komputasi Semi-empiris untuk Pengembangan 1,3,4-Thiadiazole. *Indo. J. Chem. Res.*, 8(1), 51–56. <https://doi.org/10.30598/10.30598//ijcr.2020.8-pon>
- Samad, A., Ahammad, F., Nain, Z., Alam, R., Imon, R. R., Hasan, M., & Rahman, M. S. (2020). Designing a multi-epitope vaccine against SARS-CoV-2: an immunoinformatics approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 0(0), 1–17. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1792347>
- Santoso, B. (2017). Pengaruh Volume Gridbox pada Docking Senyawa dalam *Stelechocarpus Burahol* terhadap Protein Homolog Antiinflamasi TRPV1. *Urecol*, 321–328. <http://journal.unimma.ac.id/index.php/urecol/article/view/1369>
- Sari, indah wulan, Junaidin, & Pratiwi, D. (2020). *STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA FLAVONOID HERBA KUMIS KUCING (Orthosiphon stamineus B.) PADA RESEPTOR α -GLUKOSIDASE SEBAGAI ANTIDIABETES TIPE 2*. VII(2), 54–60.
- Setiawan, T., & Amin, M. (2022). *Studi Komputasi Kompleks 1, 10 - Fenantrolin dengan Logam Fe, Cu, Co, Ni dan Zn Menggunakan Metode Density Functional Theory (DFT)*. 2, 24–29.
- Simon J. Holton, Manfred S. Weiss, Paul A. Tucker, & Matthias Wilmanns. (2007). Structure-Based Approaches to Drug Discovery Against Tuberculosis. *Current Protein & Peptide Science*, 8(4), 365–375. <https://doi.org/10.2174/138920307781369445>
- Student, M. T., Kumar, R. R., Ommets, R. E. C., Prajapati, A., Blockchain, T.-A., MI, A. I., Randive, P. S. N., Chaudhari, S., Barde, S., Devices, E., Mittal, S., Schmidt, M. W. M., Id, S. N. A., PREISER, W. F. E., OSTROFF, E., Choudhary, R., Bit-cell, M., In, S. S., Fullfillment, P., ... Fellowship, W. (2021). Studi in slico senyawa nitazoxanide dan arbidol sebagai antivirus sars-2 terhadap reseptor nsp5 (7BQY dan 2GZ7) dan ACE2 (3D0G dan 1R4L). *Frontiers in Neuroscience*, 14(1), 1–13.
- Varadi, M., Anyango, S., Deshpande, M., Nair, S., Natassia, C., Yordanova, G., Yuan, D., Stroe, O., Wood, G., Laydon, A., Zidek, A., Green, T., Tunyasuvunakool, K., Petersen, S., Jumper, J., Clancy, E., Green, R., Vora, A., Lutfi, M., ... Velankar, S. (2022). AlphaFold Protein Structure Database: Massively expanding the structural coverage of protein-sequence space with high-accuracy models. *Nucleic Acids Research*, 50(D1), D439–D444. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1061>
- Verta, R., Gurrieri, M., Borga, S., Benetti, E., Pollicino, P., Cavalli, R., Thurmond, R. L., Chazot, P. L., Pini, A., Rosa, A. C., & Grange, C. (2021).

The interplay between histamine h4 receptor and the kidney function: The lesson from h4 receptor knockout mice. *Biomolecules*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/biom11101517>

Wittmann, H. J., & Strasser, A. (2015). Binding pathway of histamine to the hH4R, observed by unconstrained molecular dynamics. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 25(6), 1259–1268. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.01.052>

Yosifine, Y., Margaretha, M., Fatik, R., Saputra, R., Naning, D., Meiliana, R., Lestari, S., Septiana, R., Octaviana, W., Nurjanah, S., & Rokhmiati, E. (2022). Intervensi Teknik Pernafasan Buteyko terhadap Penurunan Respirasi Rate dan Saturasi Oksigen pada Pasien Asma Bronchial. *Open Access Jakarta Journal of Health Sciences*, 1(9), 318–322. <https://doi.org/10.53801/oajjhs.v1i9.70>

Zhang, S. (2011). Computer-aided drug discovery and development. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 716, 23–38. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-012-6_2