

SKRIPSI

**STUDI PENAPISAN TANAMANAN OBAT DI INDONESIA  
DENGAN TARGET RESEPTOR ADRB2 (PDB: 2RHI)  
SEBAGAI BKONKODILATOR DENGAN METODE  
STRUCTURE-BASED VIRTUAL SCREENING (SBVS)**



DISUSUN OLEH  
**CIK (2022) SORIANI**  
16022022

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

2023

**SKRIPSI**

**STUDI PENAPISAN TANAMANAN OBAT DI INDONESIA  
DENGAN TARGET RESEPTOR ADRB2 (PDB: 2RHH)  
SEBAGAI BRONKODILATOR DENGAN METODE  
*STRUCTURE-BASED VIRTUAL SCREENING (SBVS)***



**OLEH:**

**SINTIA RIZKI NOVLANTI**

**194820103031**

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

**2023**

LEMBAR PERSETUJUAN

SKRIPSI

STUDI PENAPANAN TANAMANAN OBAT DI INDONESIA  
DENGAN TARGET RESEPTOR ADH2 (PDB: 2H1D)  
SEBAGAI BRONKODILATOR DENGAN METODE  
STRUCTURE-BASED VIRTUAL SCREENING (SBVS)

OLEH:

NINTIA RIZKI NOVIANI

NIM: 191020103031

Dosen Pembimbing

I. Gery Nugraha, M.Sc., M.Farm.  
NIP. 2013 09 037

(*Gery Nugraha*)

II. Suprayatno, S.Si., M.I.  
NIP. 2013 10 075

(*Suprayatno*)

Mengetahui,

Ketua Program Studi S1 Farmasi



Apt. Galih Pratiwi, M.Pharm.Sc.  
NIP. 2013 09 039

**LEMBAH PENGESAHAN  
SKRIPSI**

**STUDI PENAPANAN LAMANAN OBAT DI INDONESIA  
DENGAN TARGET RESEPTOR ADHD (PDRG 3H11)  
SEBAGAI BRONKODILATOR DENGAN METODE  
STRUCTURE-BASED VIRTUAL SCREENING (SBVS)**



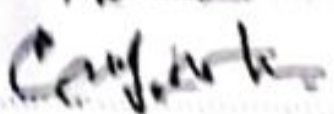

**OLEH**

**NINTA HE/KNOWLANE  
NIM 19162010001**

Telah disetujui dan disetujui Tim Penguji pada  
Tanggal: 10 Juli 2023

**Dewan Penguji**

- I. **Ulk Alfa, S.Farm., M.Kes.**  
NIP. 2013 09 190
- II. **Ade Okasari, M.Sc.**  
NIDN 2007108802
- III. **Gerty Nugraha, M.Sc., M.Farm.**  
NIP. 2013 09 037
- IV. **Supriyenti, S.Ni., M.T.**  
NIP. 2013 10 073

  
.....  
  
.....  
  
.....  
  
.....

  
Mengetahui,  
Ketua STIKES Aisyah Palembang  
  
Ketua STIKES Aisyah Palembang  
NIP. 200012014

SEKOLAH TINGGI ILMU KESEHATAN 'AISYIYAH PALEMBANG  
PROGRAM STUDI SI FARMASI

Skripsi, 10 Juli 2023

Sintia Rizki Novianti

STUDI PENAPISAN TANAMANAN OBAT DI INDONESIA DENGAN  
TARGET RESEPTOR ADRB2 (PDB: 2RH1) SERAGAI  
BRONKODILATOR DENGAN METODE STRUCTURE-BASED  
VIRTUAL SCREENING (SBVS)

ABSTRAK

**Latar belakang:** Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) adalah masalah kesehatan masyarakat utama yang mempengaruhi 328 juta orang. Beta-2 agonis adalah bronkodilator yang sangat bagus untuk pengobatan asma. Penelitian ini menggunakan senyawa bahan alam yang ada di Indonesia, senyawa yang diidentifikasi mempunyai khasiat untuk penyakit bronkodilator. Dengan reseptor yang digunakan adalah beta-2 *adrenergic*. **Tujuan:** Untuk melakukan penapisan virtual senyawa tanaman obat dengan reseptor ADRB-2 dengan dilakukan simulasi dinamika molekul untuk ikatan yang stabil dengan validasi penambatan ulang. **Metode:** Yaitu simulasi penambatan molekul untuk skrening senyawa bahan alam, simulasi penambatan ulang untuk melihat stabilitas ligan didalam kantung ikatan reseptor dengan perangkat lunak YASARA-Structure. **Kesimpulan:** Hasil simulasi dinamika molekul menunjukkan bahwa interaksi brobkodilator dengan sisi aktif reseptor mencapai stabilitas tanaman seledri dengan kode LTS0158292 pada snap shoot nomor 195, energi bebas ikatan yang terbentuk sebesar -12,6100 kkal/mol. Terbentuk ikatan hydrogen biasa antara ligan bronkodilator dengan asam amino Asp113, jarak ikatan antar atom yang terbentuk sebesar  $0,5 \text{ \AA} - 8,0 \text{ \AA} < 2 \text{ \AA}$ .

**Kata kunci:** Seledri (*Apium graveolens* L), Bronkodilator, Beta-2 Adrenergic, Penambatan molekul, Simulasi Dinamika Molekul, Penambatan Ulang.

Sept 10, 2022

Yeni Rosa Niviani

**SCREENING STUDY OF MEDICINE PLANTS IN INDONESIA  
TARGETING ADRB2 RECEPTOR (PDB: 2RH1) AS A  
BRONCHODILATOR USING STRUCTURE-BASED VIRTUAL  
SCREENING (SBVS) METHOD**

**ABSTRACT**

**Background:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a major public health burden affecting 120 million people. Beta-2 agonists are very good bronchodilators for the treatment of asthma. This study used natural compounds from Indonesia, compounds which were identified as having efficacy for bronchodilation. The receptors used are beta-2 adrenergic. **Objectives:** To carry out a virtual screening of medicinal plant compounds with ADRB-2 receptors by carrying out molecular dynamics simulations for stable bonds with re-binding validation. **Methods:** Molecular docking simulation for screening natural compounds, re-docking simulation to observe the stability of the ligand in the receptor binding pocket with the YASARA-Structure software. **Conclusion:** The results of the molecular dynamics simulation show that the interaction of the bronchodilator with the active site of the receptor achieves the stability of the celery plant with the code L7N9158292 on snap sheet number 195, the bond free energy that is formed is -12.6100 kcal/mol. Ordinary hydrogen bonds are formed between the bronchodilator ligand and the amino acid Asp113, the bond distance between the atoms formed is between  $0.5 \text{ \AA} - 3.0 \text{ \AA} < 2 \text{ \AA}$ .

**Keywords:** *Scutellaria (Scutellaria graveolens L.)*, Bronchodilator, Beta-2 Adrenergic, Molecular docking, Molecular Dynamics Simulation, Re-docking

## BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

### A. KESIMPULAN

Hasil dari Studi Penapisan Tanaman Obat di Indonesia Dengan Target Reseptor ADRB2 (PDB: 2R11) sebagai Bronkodilator Dengan Metode Structure - Based Virtual Screening (SBVS) dapat disimpulkan bahwa interaksi antara ligan dan reseptor selengkapnya penelitian ini dapat digunakan dan bermanfaat untuk mendapatkan bronkodilator sebagai berikut:

Ditunjukkan dengan nilai RMSD seluruhnya 0,5 Å - 3,0 Å - 2 Å. Hasil simulasi dinamika molekul menunjukkan bahwa interaksi bronkodilator dengan sisi aktif reseptor merupakan paling stabilitas dengan tanaman seletri dengan kode 1T5N15K2C pada snapshot nomor 195, energi bebas ikatan yang terbentuk sebesar -12,6110 kJ/mol. Terbentuk ikatan hidrogen basa antara ligan bronkodilator dengan asam amino Asp113, jarak ikatan antar atom yang terbentuk sebesar 1,562 Å.

### B. SARAN

Dilakukan penelitian lebih lanjut hasil dari Studi Penapisan Tanaman Obat di Indonesia dengan Target Reseptor ADRB2 (PDB: 2R11) sebagai Bronkodilator Dengan Metode Structure - Based Virtual Screening (SBVS) Pada tanaman Seletri (*Alpinia prostrata* L.) dengan senyawa (*isogaucitrin*) untuk mendapatkan informasi yang lebih banyak dalam mengenai interaksi ligan dan reseptor, selanjutnya hasil dilakukan langsung dengan perangkat lunak Autodesk Vina.

# DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>LEMBAR PERSETUJUAN</b> .....	ii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	v
<b>DAFTAR LAMBEK</b> .....	vi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	vii
<b>DAFTAR ISI LAMBEK</b> .....	viii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	2
C. Tujuan Penelitian .....	2
D. Manfaat Penelitian .....	2
E. Ruang Lingkup dan Batasan Penelitian .....	2
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
A. Kajian Pustaka .....	5
1. Kimia Komputasi .....	5
2. <i>Computer-Aided Drug Design and Discovery (CADD)</i> .....	7
3. <i>Structure-Based Virtual Screening (SBVS)</i> .....	6
4. Tantangan Obat di Indonesia .....	11
5. Penyakit Bivokodilator .....	15
6. Reseptor ADRB2 .....	16
B. Landasan Teori .....	16
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	20
A. Desain Penelitian .....	20
B. Waktu dan Tempat Penelitian .....	20
C. Alat dan Bahan Penelitian .....	20
D. Prosedur Penelitian .....	20
E. Timeline Penelitian .....	20
<b>BAB IV PEMBAHASAN</b> .....	20

A. Pembuatan Struktur 3D pada Environment Berbasis Aseprite	65
B. Structure Based Virtual Scenery (SBVS)	67
C. Simulasi Dinamika Molekuler	68
D. Re-Asking 1000 Arah	71
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	<b>72</b>
A. Kesimpulan	72
B. Saran	72
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>88</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>88</b>

## DAFTAR PUSTAKA

- 1992-Dr. H. M. Hembang Atlas Tumbuhan obat Indonesia, (114), 4, pdf. (n.d.)
- 1999-Dr. setiawan Atlas Tumbuhan obat Indonesia, (114), 4, pdf. (n.d.)
- 2007-Dr. setiawan-Atlas Tumbuhan obat Indonesia, (114), 4, 2, pdf. (n.d.)
- 2007-Dr. setiawan-Atlas Tumbuhan obat Indonesia, (114), 4, pdf. (n.d.)
- 2008-Dr setiawan Atlas Tumbuhan obat Indonesia, (114), 4, pdf. (n.d.)
- 2011-Arifin-Ilmu kimia dan kegunaan tumbuh-tumbuhan obat Indonesia, (114), 1 pdf. (n.d.).
- Akparova, A., Aripova, A., Abishev, M., Kazhyakhtayeva, B., Dimanbek, A., & Bersimbaev, R. (2020). An investigation of the association between A1324\* gene polymorphisms and asthma in Kazakh population. *Chinese Respiratory Journal*, 14(6), 514–520.
- Aljamali, N. M. (2022). *Computational chemistry for the study and design of new drugs and their pharmacological effects*. 4(1), 6–19.
- Allouche, A. (2012). Software News and Updates Clabedit — A Graphical User Interface for Computational Chemistry Softwares. *Journal of Computational Chemistry*, 32, 174–182.
- Ananto, A. D., Muliasari, H., & Saputra, A. (2020). Pelatihan Kimia Komposisi untuk Guru dan Mahasiswa di SMKN 3 Mataram. *Widyadharma: Jurnal Ilmiah Populer*, 2(2), 112–116.
- Batool, M., Ahmad, B., & Choi, S. (2019). A structure-based drug discovery paradigm. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11).
- Baxevanis, A. D. (2001). Predictive methods using DNA sequences. *Methods of Biochemical Analysis*, 43, 233–252. <https://doi.org/10.1002/0470520029.ch17>

- Prasetyo, M., & Mubandita, M. (2019). Role of Computer Aided Drug Design in Drug Development and Discovery: An Overview. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences and Management*, 3(2), 445-450.
- Prasetyo, M. P., Dharma, A., Perera, M. A. S., Michielin, O., & Zoseto, V. (2022). DAYITRAK PUNTA. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2).
- Purwati, N., & Niswanto, M. (2017). Analisa Jembatan Garam untuk Meningkatkan Keasiditan Terminal Hujung Nilamase *Aspergillus niger*. *Jurnal EduMatSains*, 1(2), 701-707.
- Rahma, T., Kahruman, H., & Lestari, I. (2020). Dpm Pemberdayaan Masyarakat Dalam Menanamkan Tanaman Obat Sebagai Obat Tradisional Di Desa Mendalo Indah. *Jurnal Ilmu Kista SIALAPARANG: Jurnal Pengabdian Masyarakat Kalimantan*, 4(1), 77-84.
- Rendahl, J. D., Agne, D., & Purmi, J. D. (2016). Sympathetic neural signaling via the  $\beta$ -adrenergic receptor suppresses T-cell receptor-mediated human and mouse CD8<sup>+</sup> T-cell effector function. *European Journal of Immunology*, 46(8), 1948-1958.
- Rugandi, O. T., & Clewe, T. (2022). *Molecular Docking Method: Antibacterial Activity*. 1(2), 10-28.
- Sprandi, S., Gunawan, dan Winti Astuti Jurusan Kimia, R., Jalan Barong Tongkok No. 5, Gunung Kelan Samarinda, K., & Timur, K. (2017). Studi Docking Molekular Serpinon Asam Sinamat Dan Derivatrya Sebagai Inhibitor Protein 114X Pada Sel Kanker Serviks Molecular Docking Study of Cinnamate Acid Compound and Its Derivatives As Protein 114X Inhibitor To Cervical Cancer Cell. *Jurnal Kimia Mulawarman*, 14(2), 84-90.
- Peter, J. H., Rabe, K. F., & Welte, T. (2017). Role of dual bronchodilators in COPD: A review of the current evidence for indacaterol/glycopyrronium. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 45, 19-33.

- Finding Potential Therapeutic Agents for Neurodegenerative and Cardiovascular Diseases. *Marine Drugs*, 20(1).
- Ma, W., Yang, L., Liu, Y., Lei, P., & Zhang, Y. (2021).  $\beta$ 2-adrenergic receptor affinity chromatography with an interaction force analysis model: A method for analysis of active compounds targeting  $\beta$ 2-adrenergic receptor. *Journal of Chromatography A*, 1652, 462371.
- Madhavi Sastry, G., Adzhigirey, M., Day, T., Annabhimoju, R., & Sherman, W. (2013). Protein and ligand preparation: Parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 27(3), 221–234.
- Metalloproteinase, M. (2023). *Penambatan Molekul dan Dinamika Molekul beberapa Fitokimia dari Acalypha Indica L.* 754, 62–70.
- Mu'nisa, A., Wresdiyati, T., & Nastiti Kusumorini, W. M. (2012). Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Cengkeh (ANTIOKSIDANT ACTIVITY OF CLOVE LEAF EXTRACT). *Jurnal Veteriner*, 13(3), 272-277–277.
- Nafea, O. E., El-Korashi, L. A., Gehad, M. H., Yousif, Y. M., & Zake, L. G. (2020). Association between blood aluminum and beta-2 receptor gene methylation with childhood asthma control. *Human and Experimental Toxicology*, 39(10), 1301–1309.
- Nugraha, G., & Raka Pangestu, D. (2022). *Babul Ilmi\_Jurnal Ilmiah Multi Science Kesehatan VALIDASI INTERNAL KOMPLEKS RESEPTOR HMG-COA REDUKTASE (PDB:1HWK)-ATORVASTATIN SEBAGAI ANTIKOLESTEROL DENGAN METODE PENAMBATAN ULANG.* 14(2), 126. <https://jurnal.stikes-aisyiyah-palembang.ac.id/index.php/Kep/article/view/>
- Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Metode berbasis struktur bergantung pada informasi yang diperoleh dari pengetahuan tentang struktur 3D target yang menarik, dan mereka memungkinkan database peringkat molekul sesuai

- Habib, E., Maia, B., Assis, L. C., Oliveira, T. A. De, Marques, A., & Taranto, A. G. (2020). *Structure-Based Virtual Screening: From Classical to Artificial Intelligence*. 8(April).
- Hamdy, S., Hiratsuka, M., Narahara, K., El-Enany, M., Moursi, N., Ahmed, M., & Mizugaki, M. (2002). re. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 58(1), 29–36.
- Jamal Gilani, S. (2017). Computer Aided Drug Design: A Novel Loom To Drug Discovery. *Organic & Medicinal Chemistry International Journal*, 1(4).
- Jensen, F. (2022). Computational Chemistry: The Exciting Opportunities and the Boring Details. *Israel Journal of Chemistry*, 62(1–2), 1–15.
- Jun, I., Choi, Y. J., Kim, B. R., Seo, K. Y., & Kim, T. I. (2022). Activation of ADRB2/PKA Signaling Pathway Facilitates Lipid Synthesis in Meibocytes, and Beta-Blocker Glaucoma Drug Impedes PKA-Induced Lipid Synthesis by Inhibiting ADRB2. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16).
- Junaedi, H. (2011). *Penggambaran Rantai Karbon Dengan Menggunakan Simplified Molecular Input Line System ( Smiles )*. 219–226.
- Kalita, R., Ali, A., Kumari, M., Bhattacharya, K., Deka, S., & Sandilya, S. (n.d.). *Chapter - 3*. 45–53.
- Karimi, L., Lahousse, L., Ghanbari, M., Terzikhan, N., Uitterlinden, A. G., van der Lei, J., Brusselle, G. G., Stricker, B. H., & Verhamme, K. M. C. (2019).  $\beta$ -adrenergic receptor (ADRB2) gene polymorphisms and risk of COPD exacerbations: The rotterdam study. *Journal of Clinical Medicine*, 8(11).
- Kooti, W., & Daraci, N. (2017). A Review of the Antioxidant Activity of Celery (*Apium graveolens* L.). *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 22(4), 1029–1034.
- Llorach-Pares, L., Nonell-Canals, A., Avila, C., & Sanchez-Martinez, M. (2022). Computer-Aided Drug Design (CADD) to De-Orphanize Marine Molecules:

dengan struktur dan komplementaritas elektronik ligan ke target tertentu. *Ignis in Drug Discovery International* Pini, L., & Rastelli, G. (2019). *Molecular Docking: Shifting Paradigm*. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18). <https://doi.org/10.3390/ijms20184331> *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18).

Purnama, R., Mulqie, I., & Fitriyaningsih, S. P. (2021). *Kajian Literatur Aktivitas Antibakteri Tanaman Suku Apiaceae: Adas ( Foeniculum vulgare Mill. ), Ketumbar ( Coriandrum sativum L. ), Dan Seledri ( Apium graveolens L. )*. 794-803.

Rika Veryanti, P., & Gede Wisesa Budiman, I. D. (2021). Efek Terapi Bronkodilator Dan Kortikosteroid Terhadap Perubahan Nilai Arus Puncak Ekspirasi (Ape) Pasien Penyakit Paru Obstruktif Kronik (Ppok). *Forte Journal*, 1(2), 69-76.

Sayuti Hasibuan, & Jennifer. (2015). sayuti. *Dentika: Dental Journal*, 18(3), 236-241.

Syahputra, G., Ambarsari I., & T, S. (2014). Simulasi docking kurkumin enol, bisdemetoksikurkumin dan analognya sebagai inhibitor enzim 12-lipoksigenase. *Biofisika*, 10(1), 55-67.

Tuvi-Arad, I. (2022). Computational Chemistry in the Undergraduate Classroom – Pedagogical Considerations and Teaching Challenges. *Israel Journal of Chemistry*, 62(1-2), 1-10.

Vinsiah, R., & Fadhillah, F. (2018). Studi Ikatan Hidrogen Sistem Metanol-Metanol dan Etanol-Etanol dengan Metode Molekular Dinamik. *Sainmatika: Jurnal Ilmiah Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam*, 15(1), 14.

Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., Almazroa, M. A., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., ... Murray, C. J. L. (2012).

Years lived with disability (YLLDs) for 1100 respiratory of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2163-2196.

Wang, Y., & Jiang, S. (2021). The role of ALKBH7 gene polymorphisms in malignancies. *Molecular Biology Reports*, 68(3), 2741-2749.

Williams, D. M., & Rubin, B. K. (2018). Clinical pharmacology of benzodiazepine medications. *Respiratory Care*, 63(9), 641-654.

Wudharto, I. S. (2022). *3000+ Toxicology Cases (2022)*. 1-86-84.

Yadlun, P. K., Balaji, I. M., Vaidyanathan, S., Alindum, K. J., Arulmani, M. S., Basheer, H. A., Al-Juburi, M. F. A., Kharsaji, T., Shariq, S., Aggarwal, K., Patil, V. K., Raj, A. T., Kattayaka, J., & Patil, S. (2022). Assessing the therapeutic potential of agomelatine, vortioxetine, and melatonin against SARS-CoV-2. *Small Journal of Biological Sciences*, 29(5), 3145-3150.

Zhu, Y., Yuan, Y., Xiao, X., Zhang, L., Gao, Y., & Pu, X. (2014). Understanding the effects on constitutive activation and drug binding of a D384N mutation in the  $\beta_2$  adrenergic receptor via molecular dynamics simulation. *Journal of Molecular Modeling*, 20(11), 1-12.