

KANDIDAT SENYAWA ANTIVIRUS CHIKUNGUNYA DARI BASIS DATA HERBAL INDONESIA MELALUI DESAIN OBAT BERBASIS STRUKTUR

NADIA AULIA PUTRI



**PROGRAM STUDI BIOKIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2025**



- 

PERNYATAAN MENGENAI TESIS DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis dengan judul “Kandidat Senyawa Antivirus Chikungunya dari Basis Data Herbal Indonesia melalui Desain Obat Berbasis Struktur” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, September 2025

Nadia Aulia Putri
G8501231025

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
 2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



RINGKASAN

NADIA AULIA PUTRI. Kandidat Senyawa Antivirus Chikungunya dari Basis Data Herbal Indonesia melalui Desain Obat Berbasis Struktur. Dibimbing oleh I MADE ARTIKA, INDASETYAWATI, dan KHIN SAW AYE MYINT.

Chikungunya adalah penyakit yang disebabkan oleh virus chikungunya (CHIKV) dan kini menjadi ancaman global akibat perubahan iklim. Gejala khas chikungunya berupa nyeri sendi dan otot yang dapat menyebabkan komplikasi dan penurunan kualitas hidup. Hingga kini, belum tersedia obat spesifik chikungunya, dan keamanan vaksin Ixchiq hingga saat ini belum diuji pada kelompok rentan seperti lansia, anak-anak, remaja, dan orang dengan imunitas rendah. Basis data tanaman herbal Indonesia dapat dimanfaatkan untuk mengoptimalkan potensi biodiversitas tanaman Indonesia sebagai sumber obat antichikungunya berbasis desain struktur. Penelitian ini bertujuan mengeksplorasi potensi asam folat (*folic acid*/FA), bentuk sintesis dari vitamin B9, sebagai kandidat obat anti-CHIKV melalui pendekatan *in silico* berupa penambatan dan dinamika molekuler, dilanjutkan dengan validasi *in vitro* menggunakan uji pengurangan plak untuk menentukan aktivitas antivirus dari FA.

FA terpilih sebagai senyawa dengan afinitas tertinggi dari 100 ligan terbaik HerbalDB berdasarkan penambatan menggunakan AutoDock4. FA tertambat pada situs di antara protein E1 dan E2 dengan energi pengikatan (ΔG_{ikat}) sebesar -18.7 kcal/mol. Simulasi dinamika molekuler selama 250 ns menunjukkan ikatan hidrogen stabil antara FA dengan residu E2-Asp238 dan E1-Trp89. Residu terkonservasi E1-Trp89 menunjukkan jarak ikatan hidrogen yang lebih pendek dengan fluktuasi rendah. Analisis RMSD menunjukkan kestabilan kompleks ligan-protein selama simulasi, sementara analisis RMSF memperlihatkan fluktuasi yang berbeda pada dua bagian *loop* yang mengindikasikan adanya efek alosterik dan modulasi struktural yang spesifik. Analisis MM/GBSA menunjukkan energi ikatan yang rendah selama simulasi dengan ΔG_{ikat} sebesar -20 hingga -50 kcal/mol. Analisis lanskap energi berdasarkan *principal component analysis* menunjukkan dua pose utama FA dengan energi terendah berada di 71 ns dan 231 ns, mengindikasikan interaksi ligan yang dinamis dan adaptif.

Uji aktivitas antivirus FA dilakukan menggunakan sel Vero dengan metode uji plak. FA dilarutkan dengan 0,4% DMSO dan diuji pada konsentrasi 80 μ M, 40 μ M, dan 20 μ M. Seluruh konsentrasi tersebut tidak menunjukkan sitotoksitas. FA menunjukkan aktivitas virusidal dan antiviral, tetapi inhibisi yang dihasilkan tidak signifikan secara statistik. Keterbatasan kelarutan FA dalam DMSO serta sitotoksitas DMSO menghambat pengujian FA pada konsentrasi yang lebih tinggi. Penelitian ini menunjukkan potensi asam folat sebagai kandidat antivirus terhadap CHIKV, yang dapat menjadi dasar penelitian lanjutan seperti optimasi formulasi, validasi *in vivo*, serta optimasi struktural ligan untuk meningkatkan efek terapeutik.

Kata kunci: virus chikungunya, asam folat, simulasi dinamika molekuler, glikoprotein, aktivitas antivirus

SUMMARY

NADIA AULIA PUTRI. Structure-Based Design of Chikungunya Antivirus Candidate from Indonesian Herbal Compounds. Supervised by I MADE ARTIKA, INDASETYAWATI, and KHIN SAW AYE MYINT.

Chikungunya is a disease caused by chikungunya virus (CHIKV) and currently becoming a global threat due to the ongoing climate change. It has typical symptoms of joint and muscle pain that can cause long-term health complications and reduce the quality of life of patients. Specific drugs for chikungunya are still unavailable, and the safety of the newly released Ixchiq vaccine has not been clinically tested in the elderly, children, teenagers, and immunocompromised people. The herbal database of Indonesian plants can be utilized to optimize the biodiversity of medicinal plants for novel anti-CHIKV drug discovery through structure-based design. This study aimed to explore the potential of folic acid, a synthetic form of vitamin B9, as an anti-CHIKV drug. *In silico* analysis using molecular docking, molecular dynamics, and *in vitro* test using plaque reduction assay were used to determine the antiviral activity of folic acid.

Folic acid (FA) was identified as the top compound in molecular docking using AutoDock4, selected from the 100 best ligands from the HerbalDB database. FA showed exceptionally high affinity at the binding site in the cavity between the E1 and E2 protein interfaces, with ΔG_{bind} of -18.7 kcal/mol. A 250 ns molecular dynamic simulation confirmed stable hydrogen bonds between FA and E2-Asp238 and E1-Trp89. The conserved residue E1-Trp89 displayed 2.08 Å hydrogen bond distance with less fluctuation, suggested a strong electrostatic attraction. Stable binding of FA was also observed in the RMSD analysis, indicated by consistent movement over time. RMSF analysis showed that FA decreased the fluctuation in the fusion loop region of E1 while increasing the fluctuation in the furin loop, implying a region-specific modulation. The molecular mechanics-generalised Born surface area/MMGBSA analysis displayed favourable binding energy of FA, with ΔG_{bind} complex ranging from -20 to -50 kcal/mol throughout the simulation. The free energy landscape from principal component analysis revealed two major shifting positions with lowest energy of FA at 71 and 231 ns, indicated dynamic and resilient interactions.

The antiviral activity of FA was assessed in Vero cells using plaque assay at working concentrations of 80 µM, 40 µM, and 20 µM dissolved in DMSO. All working concentrations showed no cytotoxicity to the cells, with all DMSO levels of 0.4%. FA demonstrated virucidal and antiviral effects, although the inhibition was statistically insignificant. The solubility limitation in DMSO and cytotoxicity of DMSO constrained the testing of FA at higher concentrations. Despite its potential as an antiviral agent, its metabolic pathway and pharmacokinetic profile may affect its effectiveness in CHIKV-infected cells. These findings highlight the potential of FA as an antiviral agent against CHIKV, paving the way for future studies focusing on formulation optimization, *in vivo* validation, and structural analogs to enhance therapeutic efficacy.

Keywords: Chikungunya virus, folic acid, molecular dynamics simulations, glycoprotein, antiviral activity



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2025
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.

KANDIDAT SENYAWA ANTIVIRUS CHIKUNGUNYA DARI BASIS DATA HERBAL INDONESIA MELALUI DESAIN OBAT BERBASIS STRUKTUR

NADIA AULIA PUTRI

Tesis
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister pada
Program Studi Biokimia

**PROGRAM STUDI BIOKIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2025**



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Judul Tesis : Kandidat Senyawa Antivirus Chikungunya dari Basis Data Herbal Indonesia melalui Desain Obat Berbasis Struktur
Nama : Nadia Aulia Putri
NIM : G8501231025

@Hak cipta milik IPB University

Pembimbing 1:

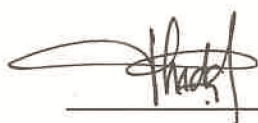
Prof. Dr. Ir. I Made Artika, M.App.Sc.

Disetujui oleh



Pembimbing 2:

Dr. Inda Setyawati, S.T.P., M.Si.



Pembimbing 3:

Khin Saw Aye Myint, MD, PhD



Diketahui oleh

Ketua Program Studi:

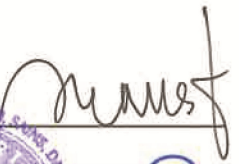
Dr. Syamsul Falah, S.Hut., M.Si.

NIP 19700503 200501 1 001

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam:

Dr. Berry Juliandi, S.Si., M.Si.

NIP 19780723 200701 1 001




Tanggal Ujian:

14 Agustus 2025

Tanggal Lulus:



PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah subhanaahu wa ta'ala atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Topik yang dipilih dalam penelitian yang dilaksanakan sejak bulan November 2023 sampai bulan September 2024 ini ialah pengembangan antivirus chikungunya dengan judul Kandidat Senyawa Antivirus Chikungunya dari Basis Data Herbal Indonesia melalui Desain Obat Berbasis Struktur. Karya tulis ini bukanlah pencapaian penulis seorang diri, melainkan juga hasil pemikiran dan kerja keras dari berbagai pihak yang telah terlibat dan ikut membantu. Penulis memberikan terima kasih dan apresiasi setinggi-tingginya kepada:

1. Komisi pembimbing: Prof. Dr. Ir. I Made Artika, M.App.Sc., Dr. Inda Setyawati, S.T.P., M.Si., dan Khin Saw Aye Myint, MD, PhD yang telah dengan sabar membimbing, mendukung, memotivasi, dan memberi saran serta masukan kepada penulis selama masa studi.
2. Moderator seminar Prof. Dr. Purwatiningsih, MS; penguji sidang tesis Dr. Popi Asri Kurniatin, S.Si., Apt., M.Si.; dan moderator ujian Dr. Syamsul Falah, S.Hut., M.Si., yang telah banyak memberi saran untuk perbaikan tesis ini.
3. Seluruh pihak Exeins Health Initiative yang telah membantu proses penelitian, terkhususnya Bapak Ungke Antonjaya, Ibu Chairin Nisa Ma'roef, dan Mbak Ida Yus Sriyani sebagai pembimbing penulis di laboratorium. Ungkapan terima kasih juga diberikan kepada Ibu Frilasita, Mbak Indah Delima, Pak Edison Johar, dan Angelyn yang telah memberi bantuan serta dukungan selama penelitian. Suatu kehormatan tak terhingga bagi penulis untuk dapat bekerjasama dengan tim peneliti virologi terbaik di Indonesia.
4. Aprijal Ghiyas Setiawan, S.Si., M.Si., mentor bioinformatika yang luar biasa, yang telah banyak memberikan ilmunya kepada penulis dan membantu penulis sejak pengerjaan skripsi hingga tesis.
5. Teman-teman seperjuangan di program *fast track* Biokimia angkatan 56, yang memberi penulis inspirasi dan kekuatan, yang senantiasa mendukung, membantu, dan mendengarkan keluh kesah penulis: Diya Aghnia, Nurul Khairani, Alfari Andika, Mikael Kristiadi, Fachrur Rizal, Akbar Rafiqi, Marsha Azzami, Raisadiba Bovani, Raihan Permana, Novian Liwanda, dan Rizky Putra Kandi. Penulis juga mengucapkan terima kasih khusus kepada Oyi Chandra atas persahabatan yang berkesan dan berharga.
6. Pihak keluarga yang senantiasa memberi doa, kasih sayang, dukungan, motivasi, dan kepercayaan kepada penulis selama mengenyam pendidikan tinggi: Bapak, Ibu, ketiga adik, dan keluarga besar Sardjono.

Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, Agustus 2025

Nadia Aulia Putri



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

DAFTAR ISI

RINGKASAN	ii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.5 Hipotesis	3
II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Struktur CHIKV	4
2.2 Epidemiologi Chikungunya	5
2.3 Replikasi dan Patogenesis CHIKV	6
2.4 Uji Aktivitas Antivirus Chikungunya	8
2.5 Pengembangan Obat dan Vaksin Chikungunya	9
2.6 Dinamika Molekuler	10
III METODE	12
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	12
3.2 Alat dan Bahan	12
3.3 Prosedur	12
IV HASIL	17
4.1 Evaluasi Penambatan Molekuler	17
4.2 Analisis Simulasi MD	19
4.3 Uji Sitotoksitas DMSO dan Asam Folat	24
4.4 Uji Aktivitas Antivirus dan Virusidal	25
V PEMBAHASAN	27
5.1 Evaluasi Penambatan Molekuler	27
5.2 Analisis Simulasi MD	28
5.3 Uji Sitotoksitas DMSO dan Asam Folat	31
5.4 Uji Aktivitas Antivirus dan Virusidal	31
VI SIMPULAN DAN SARAN	35
6.1 Simpulan	35
6.2 Saran	35
DAFTAR PUSTAKA	36
LAMPIRAN	45
RIWAYAT HIDUP	52



DAFTAR TABEL

1	Dua puluh senyawa dengan afinitas ikatan tertinggi berdasarkan AutoDock4	18
2	Titer virus dari aktivitas antivirus pada uji plak	26
3	Titer virus dari aktivitas virusidal pada uji plak	26

DAFTAR GAMBAR

1	Susunan genom CHIKV	4
2	Struktur virion CHIKV	4
3	Penyebaran geografis CHIKV dan vektornya	6
4	Siklus penyebaran CHIKV	6
5	Siklus replikasi CHIKV	7
6	Tipe vaksin CHIKV yang telah dikembangkan	10
7	Skema prosedur simulasi MD	11
8	Lokasi Pocket 1 pada protein selubung CHIKV	17
9	Visualisasi pose penambatan asam folat dan interaksinya di dalam Pocket 1	19
10	Visualisasi pose penambatan FA dan interaksinya di dalam Pocket 1 setelah simulasi MD selama 250 ns	19
11	Jarak ikatan hidrogen antara FA dan residu penting	20
12	RMSD backbone kompleks FA-protein selubung CHIKV	21
13	RMSF C-alpha kompleks FA-protein selubung CHIKV	21
14	MM/GBSA dekomposisi dan kontribusi energi dari residu asam amino pada kompleks FA-protein selubung CHIKV	22
15	MM/GBSA total ΔG pengikatan kompleks FA-selubung CHIKV sepanjang simulasi	23
16	Peta FEL kompleks protein selubung CHIKV-FA yang diproyeksikan dari analisis FA	24
17	Sitotoksitas senyawa terhadap sel Vero	25
18	Aktivitas asam folat terhadap CHIKV	26
19	Struktur asam folat	28

DAFTAR LAMPIRAN

1	Bagan alir penelitian	46
2	Parameter Pocket 1 dan residu yang berinteraksi	46
3	Visualisasi interaksi ligan pembanding <i>1-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)amino]-3-phenoxypropan-2-ol</i>	47
4	Visualisasi interaksi <i>latisoline</i>	47
5	Visualisasi interaksi <i>7-alpha-L-arabinofuranosyl-(1->6)-glucoside</i>	47
6	Visualisasi interaksi <i>brevipolide E</i>	48
7	Visualisasi interaksi <i>brevipolide C</i>	48
8	Dekomposisi energi residu asam amino menggunakan perhitungan MM/GBSA	48
9	Struktur ligan pembanding <i>1-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)amino]-3-phenoxypropan-2-ol</i>	49
10	Sitotoksitas DMSO dari uji MTT	49
11	Sitotoksitas FA dari uji MTT	50
12	Titer virus dari aktivitas antivirus melalui perhitungan uji plak	50
13	Titer virus dari aktivitas virusidal melalui perhitungan uji plak	51