

**ANALISIS SENYAWA AKTIF DAUN NIMBA
(*Azadirachta indica*) TERHADAP *SPIKE PROTEIN* DAN
TRANSMEMBRANE PROTEASE SERINE-2 (TMPRSS2)
DALAM MENCEGAH PERLEKATAN SARS-CoV-2
SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

**YANNUR ROMADHANA SHOLAWATUS SHOLEHAH
21801101030**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG
2022**

RINGKASAN

Yannur Romadhana Sholawatus Sholehah, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, November 2022. Analisis Senyawa Aktif Daun Nimba (*Azadirachta indica*) Terhadap *Spike Protein* dan *Transmembrane Protease Serine-2* (TMPRSS2) Dalam Mencegah Perlekatan SARS-CoV-2 Secara *in Silico*.
Pembimbing 1: Dini Sri Damayanti. **Pembimbing 2:** Yoni Rina Bintari.

Pendahuluan : *Spike protein* memiliki peran krusial dalam proses penetrasi SARS-CoV-2 pada sel inang. TMPRSS2 yang merupakan enzim sekaligus pintu masuk SARS-CoV-2, akan mengaktifkan protein spike untuk menempel dengan Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2). Ini menjadikan protein lonjakan dan TMPRSS2 target terapi yang baik untuk mencegah COVID-19. Senyawa aktif daun mimba (*A. indica*) diketahui memiliki aktivitas antivirus, namun mekanisme melawan COVID-19 belum pernah dipelajari, sehingga penelitian ini perlu dilakukan.

Metode : Penelitian komputasi *in Silico* dengan *Molecular Docking (AutoDock Vina* versi 1.5.6) dilakukan pada *spike protein* (6VXX) dengan bisoxatin sebagai kontrol dan TMPRSS2 (7MEQ) dengan cepharanthine sebagai kontrol. Sebanyak 20 senyawa aktif daun nimba (*A. indica*) ditambahkan serta dievaluasi parameter farmakodinamik serta kekuatan ikatan berdasarkan energi ikatan bebas, ikatan hidrogen serta kemiripan residu asam amino yang kemudian dievaluasi secara deskriptif.

Hasil : Quercetin merupakan senyawa terbaik yang sangat berpotensi untuk menghambat *spike protein* dan memiliki kemiripan cara kerja seperti bisoxatin sebagai kontrol (ΔG -6.9 kkal/mol, 60% dengan kemiripan ikatan hidrogen 100%). Nimbin merupakan senyawa terbaik yang dapat bekerja pada TMPRSS2 (ΔG -8.8 kkal/mol, 27% dengan kemiripan ikatan hidrogen 0%) namun tidak memiliki kemiripan cara kerja seperti cepharanthine sebagai kontrol. Pada uji fisikokimia didapatkan seluruh senyawa aktif *A. indica* memenuhi parameter *Lipinski's Rule of Five*. Sedangkan pada uji farmakokinetik hanya senyawa quercetin yang memenuhi parameter ADMET. Hal ini menunjukkan bahwa di antara quercetin dan nimbin, yang memiliki potensi untuk dapat dikembangkan sebagai pilihan terapi dalam mencegah perlekatan SARS-CoV-2 adalah quercetin.

Kesimpulan : Quercetin dapat mencegah perlekatan *spike protein* pada COVID-19. Nimbin dapat berikatan dengan TMPRSS2 namun kurang dapat bekerja maksimal.

Kata Kunci : *Spike protein*, TMPRSS2, *A. indica*, *in Silico*

SUMMARY

Yannur Romadhana Sholawatus Sholehah, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, November 2022. Analysis of Active Compounds if Neem Leaves (*Azadirachta indica*) Against *Spike* Protein and *Transmembrane Protease Serine-2* (TMPRSS2) in Preventing Adhesion of SARS-CoV-2 in *Silico*.
Supervisor 1: Dini Sri Damayanti. **Supervisor 2:** Yoni Rina Bintari.

Introduction: Spike protein has a crucial role in the entry of the SARS-CoV-2 virus into host cells. TMPRSS2 will activate the spike protein to bind to Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2). This makes the spike protein and TMPRSS2 as a good therapeutic targets for preventing COVID-19. The active compounds of neem leaves (*A. indica*) are known to have antiviral activity, but the mechanism against COVID-19 has never been studied, so this research needs to be done.

Method: An in silico computational study with Molecular Docking (AutoDock Vina version 1.5.6) was carried out on spike protein (6VXX) with bisoxatin as a control and TMPRSS2 (7MEQ) with cepharanthine as a control. As many as 20 active compounds of neem (*A. indica*) leaves were tethered and evaluated for pharmacodynamic parameters and bond strength based on free bond energy, hydrogen bonding and amino acid residues.

Hasil: Quercetin is the best compound that has the potential to inhibit spike proteins and has a similar mode of action as bisoxatin as a control (ΔG -6.9 kcal/mol, 60% with 100% hydrogen bond similarity). Nimbin was the best compound that could work on TMPRSS2 (ΔG -8.8 kcal/mol, 27% with 0% hydrogen bond similarity) but did not have a similar way of action as cepharanthine as a control. In the physicochemical test, all active compounds of *A. indica* met the parameters of Lipinski's Rule of Five. Meanwhile, in the pharmacokinetic test, only quercetin complied with ADMET parameters. This suggests that between quercetin and nimbin, quercetin has the potential to be developed as a therapeutic option in preventing attachment of SARS-CoV-2.

Conclusion: Quercetin can prevent spike protein attachment in COVID-19. Nimbin can bind to TMPRSS2 but is unable to work optimally.

Keywords: *Spike protein*, TMPRSS2, *A. indica*, *in Silico*

DAFTAR ISI

	Halaman
SKRIPSI	i
PERNYATAAN ORISINALITAS SKRIPSI	iii
RIWAYAT HIDUP	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
RINGKASAN	viii
KATA PENGANTAR	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xxi
DAFTAR SINGKATAN	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN	xxiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Penelitian	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.2.1 Rumusan Masalah Utama	3
1.2.2 Rumusan Masalah Tambahan	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Penelitian Utama	4
1.3.2 Tujuan Penelitian Tambahan	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Ilmiah	5

1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 COVID-19.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi	6
2.1.3 Patofisiologi COVID-19	7
2.1.4 Gejala Klinis	9
2.1.5 Tatalaksana.....	10
2.2 SARS-CoV-2	11
2.2.1 <i>Spike Protein</i>	12
2.3 <i>Transmembrane Serine Protease 2 (TMPRSS2)</i>	15
2.4 Daun Nimba	18
2.4.1 Definisi.....	18
2.4.2 Klasifikasi Daun Nimba.....	18
2.4.3 Morfologi Tanaman Nimba	19
2.4.4 Senyawa Aktif Daun Nimba	20
2.4.5 Perkembangan Penelitian Daun Nimba	25
2.5 Bisoxatin	26
2.6 Cepharranthine	27
2.7 Penambatan Molekul.....	28
2.7.1 Validasi Penambatan Molekul	31
2.8 Prediksi Parameter Farmakokinetik dan Fisikokimia	31
2.4 Kerangka Teori	34
BAB III KERANGKA KONSEP PENELITIAN.....	36

3.1 Kerangka konsep.....	36
3.2 Hipotesis.....	38
3.3 Variabel Penelitian	38
3.3.1 Variabel Bebas	38
3.3.2 Variabel Terikat	38
3.3.3 Variabel Kontrol	38
3.4 Definisi Operasional	39
BAB IV METODE PENELITIAN	42
4.1 Desain Penelitian.....	42
4.2 Tempat dan Waktu	42
4.3 Alat dan Bahan	42
4.3.1 Alat	42
4.3.2 Bahan	44
4.4 Tahapan Penelitian.....	44
4.4.1 Alat dan bahan untuk penambatan molekul.....	44
4.4.2 Persiapan Ligan.....	45
4.4.2 Persiapan Reseptor	46
4.4.3 Pengaturan <i>Gridbox</i> dan Penambatan Molekul.....	47
4.4.4 Validasi	48
4.4.5 Visualisasi Struktur 2D Pada Ligan Uji	49
4.5 Prediksi Sifat Fisikokimia, dan Farmakokinetik	49
4.5.1 Alat dan Bahan untuk prediksi sifat fisikokimia dan farmakokinetik ..	49
4.5.2 Uji Fisikokimia dan Farmakokinetik	49
4.6 Analisis Data	51

4.6 Diagram Alur Penelitian	53
BAB V HASIL PENELITIAN	54
5.1 Uji Validitas Penambatan Molekular	54
5.2 Uji Penambatan Molekul Senyawa Aktif Daun Nimba (<i>Azadirachta indica</i>) Terhadap <i>Spike Protein</i>	54
5.3 Uji Penambatan Molekul Senyawa Aktif Daun Nimba (<i>Azadirachta indica</i>) Terhadap TMPRSS2	62
5.4 Uji Prediksi Sifat Fisikokimia Senyawa Aktif Daun Nimba (<i>Azadirachta indica</i>) dan Kontrol Obatnya Menggunakan <i>pkCSM Online Tool</i>	70
5.5 Uji Prediksi Sifat Farmakokinetik (ADME) dan Toksisitas Senyawa Aktif Daun Nimba (<i>Azadirachta indica</i>) Menggunakan <i>pkCSM Online Tool</i> ...	73
BAB VI PEMBAHASAN.....	79
6.1. Validitas Penambatan Senyawa Aktif Daun Nimba (<i>Azadirachta indica</i>).....	79
6.2 Penambatan Senyawa Aktif Daun Nimba (<i>Azadirachta indica</i>) Terhadap <i>Spike Protein</i> Pada SARS-CoV-2.....	80
6.3 Penambatan Senyawa Aktif Daun Nimba (<i>Azadirachta indica</i>) Terhadap Protein TMPRSS2 Pada Sel <i>Host</i>	82
6.4. Hasil Uji Parameter Fisikokimia Serta Penerapan <i>Lipinski's Rules of Five</i> Senyawa Aktif Daun Nimba (<i>Azadirachta indica</i>).....	84
6.5. Hasil Uji Parameter Farmakokinetik (ADMET) Senyawa Aktif Daun Nimba (<i>Azadirachta indica</i>)	85
BAB VII PENUTUP.....	89
7.1. Kesimpulan	89



7.2. Saran..... 89

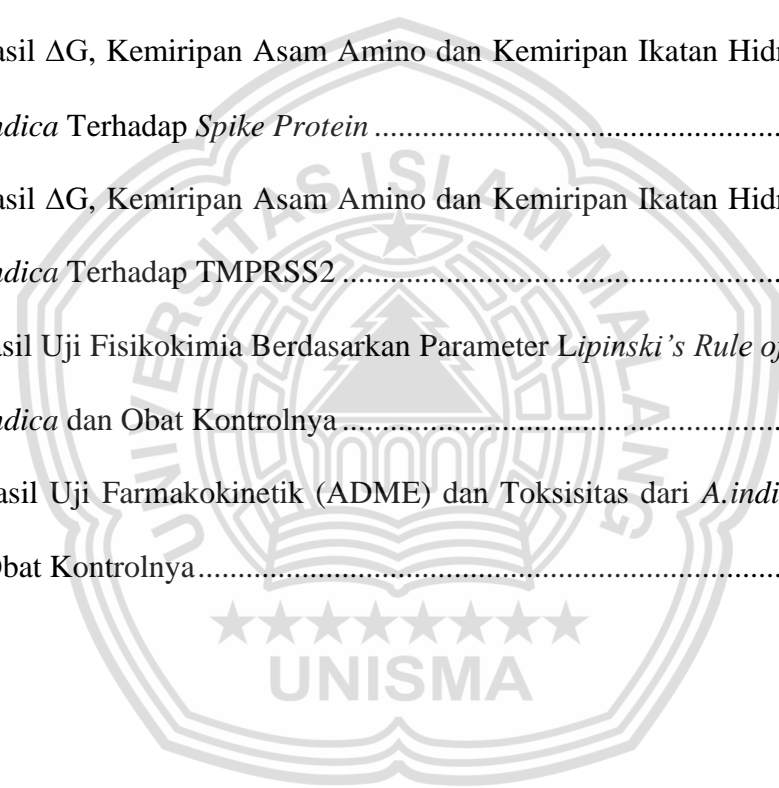
DAFTAR PUSTAKA76

LAMPIRAN.....84



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Klasifikasi Klinis Gejala COVID-19	9
Tabel 2.2. Struktur 2D dan 3D Senyawa Aktif <i>A.indica</i>	21
Tabel 4.1. Senyawa Aktif <i>A.indica</i> dan CID Pada Pubchem	45
Tabel 4.2. Protein Target dan Kode Protein.....	47
Tabel 4.3. Ukuran <i>Grid Box</i>	47
Tabel 5.1. Hasil ΔG , Kemiripan Asam Amino dan Kemiripan Ikatan Hidrogen <i>A. indica</i> Terhadap <i>Spike Protein</i>	58
Tabel 5.2. Hasil ΔG , Kemiripan Asam Amino dan Kemiripan Ikatan Hidrogen <i>A. indica</i> Terhadap <i>TMPRSS2</i>	64
Tabel 5.3. Hasil Uji Fisikokimia Berdasarkan Parameter <i>Lipinski's Rule of Five</i> <i>A. indica</i> dan Obat Kontrolnya	69
Tabel 5.4. Hasil Uji Farmakokinetik (ADME) dan Toksisitas dari <i>A.indica</i> Serta Obat Kontrolnya.....	72



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Patofisiologi COVID-19	8
Gambar 2. 2 Struktur SARS-CoV-2	11
Gambar 2.3. Struktur <i>Spike Protein</i>	13
Gambar 2.4. Ilustrasi Dari Druggable Cavity Pockets Dalam Monomer <i>Spike Protein SARS-Cov-2</i>	14
Gambar 2.5. <i>Binding pocket spike protein</i> dari hasil DoGSiteScorer server	15
Gambar 2.6. Struktur 3D <i>spike protein</i>	15
Gambar 2.7. Struktur 3D Tmprss2	16
Gambar 2.8. A dan B menunjukkan <i>Pocket Site</i> dari Tmprss2	18
Gambar 2.9. Tanaman Nimba	20
Gambar 2.10. Struktur 3D Bisoxatin	26
Gambar 2.11. Struktur 3D Cephalexin	27
Gambar 4.1. Software Autodock Tools Versi 1.5.6	44
Gambar 4.2. Software Biovia	44
Gambar 4.3. Tampilan website PubChem	44
Gambar 4.4. Tampilan website pkCSM Online Tools	45
Gambar 4.5. Langkah Preparasi Protein	47
Gambar 4.6. Pengaturan <i>Grid Box</i> Pada Sisi Aktif Reseptor	48
Gambar 4.7. Validasi Hasil Penambatan Molekul dengan Nilai RMSD $\leq 2 \text{ \AA}$	49
Gambar 4.8. Visualisasi Struktur 2D Pada Ligan Uji	50
Gambar 4.9. Tampilan Canonical SMILES pada website PubChem	51

Gambar 4.10. Tampilan Hasil Uji Sifat Fisikokimia dan Farmakokinetik Pada Website pkCSM <i>Online Tools</i>	52
Gambar 5.1. Penambatan Molekul Terhadap TMPRSS2	57
Gambar 5.2. Penambatan Molekul Terhadap TMPRSS2	63
Gambar 6.1. Bagan Teoritik Penghambatan <i>Spike Protein</i> dan TMPRSS2 Oleh Nimba	85



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat Keputusan Dosen Pembimbing dan Penguji Skripsi

Lampiran 2. Proses Tahapan Penelitian *Docking*



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

COVID-19 (*Corona virus disease-2019*) dilaporkan kali pertama muncul di Wuhan, China. Sebanyak 66% penderita COVID-19 terpapar dengan salah satu pasar *seafood* di Wuhan (Susilo, *et al.*, 2020). Total kasus global COVID-19 pada 1 Maret 2020 sebanyak 87.137 kasus dan total kematian 2.977 kasus (Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI, 2022). Kemudian *World Health Organization* (WHO) menetapkan COVID-19 menjadi pandemi pada 11 Maret 2020 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Kemudian 11-2-2020, *World Health Organization* (WHO) menyebut etiologi COVID-19 sebagai SARS-CoV-2, yakni virus RNA rantai tunggal yang diduga berasal dari hewan seperti kelelawar lalu menginfeksi manusia (Susilo, *et al.*, 2020). Infeksi SARS-CoV-2 dapat menjadi etiologi infeksi saluran pernapasan yang kemudian dapat meningkat menjadi sindrom pernapasan akut yang parah, kegagalan beberapa organ serta dapat menyebabkan kematian (Iskandar, *et al.*, 2021).

SARS-CoV-2 memiliki struktur *envelope* dengan RNA tunggal rantai positif yang memiliki beberapa protein utama seperti *spike protein* (S), *membrane protein* (M), *nukleokapsid protein* (N), *envelope protein* (E) serta *hemagglutinin-esterase* (HE) (Wiersinga, *et al.*, 2020). Proses infeksi virus diawali dengan *spike protein* dari SARS-CoV-2 yang menempel dengan *Type II Transmembrane Protease* (TMPRSS2) yang banyak diekspresikan di sel epitel alveolar tipe II pada sel *host* yang kemudian menempel pada reseptornya yakni *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE-2) pada saluran napas (Wiersinga, *et al.*, 2020). Hal ini akan

menyebabkan transkripsi *pp1a* dan *pp1ab* yang kemudian menyebabkan pembentukan protein utama berupa *spike protein* SARS-CoV-2.

Spike protein SARS-CoV-2 berfungsi untuk menempel pada sel *host* dan berperan penting pada masuknya SARS-CoV-2. Protein *spike* memiliki dua subunit yaitu S1 yang berguna untuk mengikat reseptor pada sel *host* dan S2 yang berguna untuk menggabungkan membran virus dengan sel *host* (Wang *et al.*, 2020). Setelah menempel pada sel *host*, S akan berikatan dengan TMPRSS2 yang berperan penting untuk penyebaran virus dan patogenesis pada sel *host* (Hoffman *et al.*, 2020). TMPRSS2 juga berperan penting karena dapat menyebabkan aktivasi proteolitik dan penetrasi SARS-CoV-2 ke sel *host* (Abbasi *et al.*, 2021).

Pentingnya peran dari *spike protein* dan TMPRSS2 dalam infeksi SARS-CoV-2 menjadi target terapeutik yang menarik untuk menghalangi masuknya SARS-CoV-2 pada sel *host*, sehingga penghambatan pada *spike protein* dan TMPRSS2 dapat menghambat infeksi SARS-CoV-2 (Pirolli, *et al.*, 2021). Namun sampai sekarang masih tidak ada obat yang cukup efektif menghambat *spike protein* dan TMPRSS2 sehingga pengobatan tradisional menggunakan bahan alam bisa menjadi alternatif terapi. Salah satu tanaman yang dapat digunakan adalah *A. indica* yang sudah banyak digunakan sebagai terapi antivirus (Baidya *et al.*, 2021).

Daun nimba memiliki senyawa bioaktif yang telah digunakan untuk mengobati penyakit menular akibat infeksi virus (Sarkar, Singh and Bhattacharya, 2021). Efek antivirus ekstrak daun nimba dapat menghambat herpes, cacar air, virus polio, HIV, dan virus dengue pada langkah awal replikasi genom virus (Baidya *et al.*, 2021). Dalam studi lain disebutkan bahwa daun nimba memiliki efek antivirus terhadap coxsackievirus B-4 dengan cara inaktivasi virus dan menghambat siklus

replikasi virus (Alzohairy, 2016). Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut bahan aktif daun nimba (*Azadirachta indica*) diduga dapat menghambat replikasi virus melalui penghambatan *spike protein* dari SARS-CoV-2 dan TMPRSS2 dari sel *host*. Namun hal ini belum terbukti sehingga penelitian penambatan molekul (*molecular docking*) senyawa aktif daun nimba terhadap *spike protein* dan TMPRSS2 perlu dilakukan. Pada penelitian ini digunakan bisoxatin sebagai kontrol karena cara kerjanya yang dapat menghambat interaksi antara *spike protein* dengan ACE-2 (Zain, Mansur and Rehan, 2021). Cepharranthine digunakan karena dapat menghambat aktivitas TMPRSS2 dalam mengaktifkan *spike protein* untuk berikatan dengan ACE-2 (Fan *et al.*, 2020).

1.2 Rumusan Masalah

Terdiri dari rumusan masalah utama dan rumusan masalah tambahan yang terdeskripsi di bawah ini.

1.2.1 Rumusan Masalah Utama

1. Apakah senyawa aktif daun nimba (*Azadirachta indica*) dapat mencegah *spike protein* dalam perlekatan SARS-CoV-2 secara *in silico*?
2. Apakah senyawa aktif daun nimba (*Azadirachta indica*) dapat mencegah TMPRSS2 dalam perlekatan SARS-CoV-2 secara *in silico*?

1.2.2 Rumusan Masalah Tambahan

1. Bagaimanakah afinitas antara ikatan senyawa aktif daun nimba (*Azadirachta indica*) dengan *spike protein* yang dibandingkan dengan obat Bisoxatin?

2. Bagaimanakah afinitas antara ikatan senyawa aktif daun nimba (*Azadirachta indica*) dengan TMPRSS2 yang dibandingkan dengan obat Cephartine?
3. Apakah senyawa aktif daun nimba (*Azadirachta indica*) memenuhi hasil uji fisikokimia berdasarkan kriteria *Lipinski's Rule of Five*?
4. Apakah senyawa aktif daun nimba (*Azadirachta indica*) memenuhi hasil uji farmakokinetik menggunakan parameter ADMET?

1.3 Tujuan Penelitian

Pada penelitian ini terdapat dua tujuan penelitian yaitu tujuan penelitian utama serta tujuan penelitian tambahan yang terdeskripsi di bawah ini.

1.3.1 Tujuan Penelitian Utama

1. Mengetahui senyawa aktif daun nimba (*Azadirachta indica*) dapat mencegah *spike protein* dalam perlekatan SARS-CoV-2 secara *insilico*.
2. Mengetahui senyawa aktif daun nimba (*Azadirachta indica*) dapat mencegah TMPRSS2 dalam perlekatan SARS-CoV-2 secara *insilico*.

1.3.2 Tujuan Penelitian Tambahan

1. Mengetahui afinitas antara ikatan senyawa aktif daun nimba (*Azadirachta indica*) dengan *spike protein* yang dibandingkan dengan obat Bisoxatin.
2. Mengetahui afinitas antara ikatan senyawa aktif daun nimba (*Azadirachta indica*) dengan TMPRSS2 yang dibandingkan dengan obat Cephartine.
3. Mengetahui senyawa aktif daun nimba (*Azadirachta indica*) hasil uji fisikokimia berdasarkan kriteria *Lipinski's Rule of Five*.

4. Mengetahui senyawa aktif daun nimba (*Azadirachta indica*) hasil uji farmakokinetik menggunakan parameter ADMET.

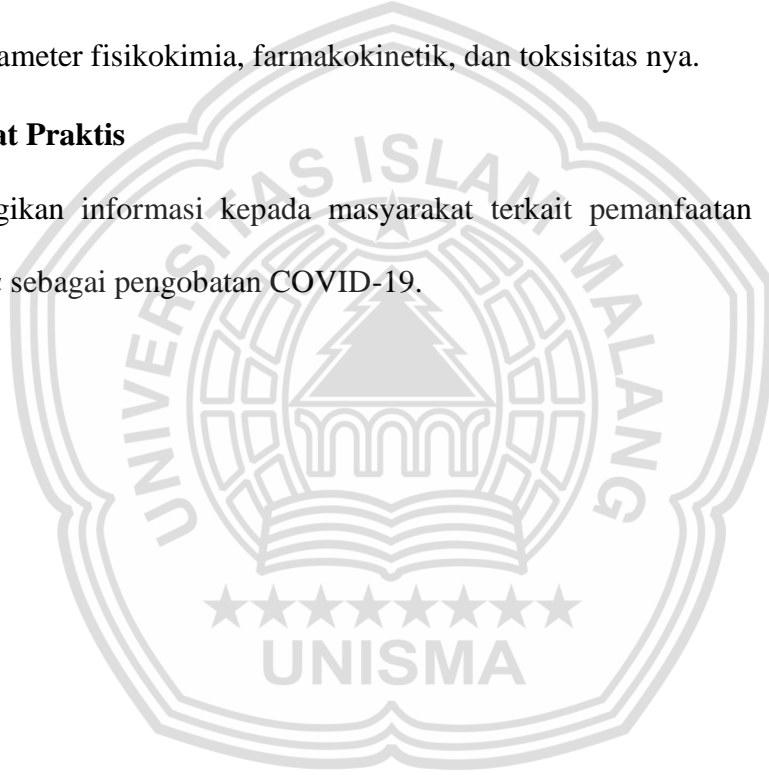
1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Ilmiah

Menjadi landasan teori tentang potensi *A. indica* dalam mencegah perlekatan SARS-CoV-2 berdasarkan afinitas ikatan senyawa aktif dengan protein targetnya, parameter fisikokimia, farmakokinetik, dan toksisitas nya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Membagikan informasi kepada masyarakat terkait pemanfaatan senyawa aktif *A. indica* sebagai pengobatan COVID-19.



BAB V PENUTUP

7.1. Kesimpulan

Kesimpulan yang didapatkan berdasar hasil penambatan molekul, uji fisikokimia dan uji farmakokinetik. Penambatan molekul diuji dengan parameter nilai energi bebas, nilai prosentase kemiripan residu asam amino dan kemiripan ikatan hidrogen. Uji sifat fisikokimia berdasarkan parameter *Lipinski's rule of five*. Uji farmakokinetik berdasarkan parameter absorbs, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas. Quercetin adalah senyawa terbaik dalam menghambat *spike protein* pada perlekatan SARS-CoV-2. Nimbin adalah senyawa terbaik dalam menghambat TMPRSS2 namun tidak sebaik kontrol karena memiliki afinitas yang lebih rendah dibandingkan kontrol.

7.2. Saran

Berdasarkan hasil yang didapatkan dari penelitian ini, ada beberapa saran untuk menunjang penelitian berikutnya. Diperlukan adanya studi lanjutan baik secara *in vitro* maupun *in vivo* untuk mengetahui potensi senyawa aktif quercetin dan nimbin dalam menghambat perlekatan SARS-CoV-2. Dapat juga dilakukan penelitian *in silico* lanjutan dengan menambahkan parameter-parameter lainnya seperti konstanta inhibisi (k_i) yang menunjukkan kemampuan untuk dapat menghambat interaksi antara enzim dengan substrat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbasi, A., Kiyani, D., Hamid, S., Saalim, M., Fahim, A. And Jalal, N., 2021. Spiking Dependence Of Sars-Cov-2 Pathogenicity On Tmprss2. *Journal Of Medical Virology*, 93(7), Pp.4205-4218.
- Agrotek, 2022. Klasifikasi dan Morfologi Tanaman Mimba. [online] agrotek.id. Available at: <<https://agrotek.id/klasifikasi-dan-morfologi-tanaman-mimba/>> [Accessed 27 May 2022].
- Almehdi, A., Khoder, G., Alchakee, A., Alsayyid, A., Sarg, N. And Soliman, S., 2021. Sars-Cov-2 Spike Protein: Pathogenesis, Vaccines, And Potential Therapies. *Journal Of Infection*, 49(5), Pp.855-876.
- Alzohairy, M., 2016. . Review Article Therapeutics Role Of Azadirachta Indica (Neem) And Their Active Constituents In Diseases Prevention And Treatment. *Journal of Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Volume 2016(Article Id 7382506), Pp.1-11.
- Ambarwati, 2011. Mimba Sebagai Antibakteri, Antifungi Dan Biopestisida. *Jurnal Kesehatan*, Vol. 4, No. 2, Pp.154-163.
- Ami Fini Faqiha, Indrawijaya, Y., Suryadinata, A., Amiruddin, M. and Mutiah, R., 2022. Potensi Senyawa Nitazoxanide dan Arbidol sebagai Antivirus SARS-CoV-2 terhadap Reseptor NSP5 (7BQY dan 2GZ7) dan ACE2 (3D0G dan 1R4L). *Journal of Food and Pharmaceutical Sciences*, pp.570-583.
- Apriali, K., Triana, E., Farhani, M., Khoirunnisa, A. And Nur'aini, Y., 2022. Studi Penambatan Molekul Dan Prediksi Admet Senyawa Metabolit Sekunder Tanaman Kelor (Moringa Oleifera L.) Sebagai Inhibitor Bace1. *Fitofarmaka: Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12(1), Pp.58-67.
- Ardiyansyah, R., 2022. Ciri Ciri Pohon, Daun, Bunga dan Buah Mimba. [online] spiritmadura.com. Available at: <<https://www.spiritmadura.com/flora-fauna/pr-4022911065/ciri-ciri-pohon-daun-bunga-dan-buah-mimba>> [Accessed 27 May 2022].
- Baildya, N., Khan, A., Ghosh, N., Dutta, T. And Chattopadhyay, A., 2021. Screening Of Potential Drug From Azadirachta Indica (Neem) Extracts For Sars-Cov-2: An Insight From Molecular Docking And Md-Simulation Studies. *Journal Of Molecular Structure*, 1227, P.129390.
- Barge, S., Jade, D., Gosavi, G., Talukdar, N. and Borah, J., 2021. In-silico screening for identification of potential inhibitors against SARS-CoV-2

transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2). *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 162, p.105820.

- Baughn, L., Sharma, N., Elhaik, E., Sekulic, A., Bryce, A. And Fonseca, R., 2020. Targeting Tmprss2 In Sars-Cov-2 Infection. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(9), Pp.1989-1999.
- Bestle, D., Heindl, M., Limburg, H., Van Lam Van, T., Pilgram, O., Moulton, H., Stein, D., Harges, K., Eickmann, M., Dolnik, O., Rohde, C., Klenk, H., Garten, W., Steinmetzer, T. And Böttcher-Friebertshäuser, E., 2020. Tmprss2 And Furin Are Both Essential For Proteolytic Activation Of Sars-Cov-2 In Human Airway Cells. *Life Science Alliance*, 3(9), Pp.1-14.
- Borkotoky, S., And Banerjee, M., 2020. A Computational Prediction Of Sars-Cov-2 Structural Protein Inhibitors From Azadirachta Indica (Neem). *Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics*, 39(11), Pp.4111–4121.
- Burhan, E. Et Al., 2022. Pedoman Tatalaksana Covid-19. Edisi 4 Penyunt. Jakarta(Jawa Barat): Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (Pdpi) Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (Perki) Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (Papdi) Perhimpunan Dokter Anestesiologi Terapi Intensif Indonesia (Perdatin) Ikatan Dokter Anak.
- Covid-19 , S.T.P., 2020. Beranda | Covid19.Go.Id. [Online] Data Sebaran. Available At: <<https://Covid19.Go.Id/>> [Accessed 28 Apr. 2022].
- Damayanti, D., Noer, A. And Rachma, N., 2021. In Silico Study Of Mechanism Of Neem Leaf (Azadirachta Indica) Active Compound Inhibits SARS Cov2 Infection Through Inhibition Of ACE2 And CD209 Receptors. Laporan Akhir Penelitian HIMA, Unisma (Unpublish)
- Dona, R., Frimayanti, N., Ikhtiarudin, I., Iskandar, B., Maulana, F. and Silalahi, N., 2019. Studi In Silico, Sintesis, dan Uji Sitotoksik Senyawa P-Metoksi Kalkon terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 6(3), pp.243-249.
- Dos Santos, W., 2020. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 129, p.110493.
- Drew, E. and Janes, R., 2020. Identification of a druggable binding pocket in the spike protein reveals a key site for existing drugs potentially capable of combating Covid-19 infectivity. *BMC Molecular and Cell Biology*, 21(1), pp.1-13.

- Dubey, S. And Kashyap, P., 2014. Azadirachta Indica: A Plant With Versatile Potential. Rajiv Gandhi University Of Health Sciences. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 4(2), Pp.39-46.
- Durdaği, S., 2020. Virtual Drug Repurposing Study Against Sars-Cov-2 Tmprss2 Target. *Turkish Journal Of Biology*, 44(3), Pp.185-191.
- Eff, A., 2021. Sars-Cov-2: Virologi Dan Target Obat. *Archives Pharmacia*, Volume 3 Nomor 2, Pp.1-13.
- Fan, H., Wang, L., Liu, W., An, X., Liu, Z., He, X., Song, L. And Tong, Y., 2020. Repurposing Of Clinically Approved Drugs For Treatment Of Coronavirus Disease 2019 In A 2019-Novel Coronavirus-Related Coronavirus Model. *Chinese Medical Journal*, 133(9), Pp.1051-1056.
- Fatmasari, F., 2020. Masker Tradisional Berbahan Daun Mimba (Azadirachta Indica A. Juss) dan Lemon untuk Mengatasi Masalah Kulit. *Journal Beauty and Cosmetology (JBC)*, Volume 1, No 2, pp.34-43.
- Ferreira, L. G., Dos Santos, R. N., Oliva, G., & Andricopulo, A. D. (2015). Molecular Docking And Structure-Based Drug Design Strategies. *In Molecules* (Vol. 20, Issue 7).
- Gehlot, A., Gupta, R., Arya, I., Arya, S. And Tripathi, A., 2015. De Novo Adventitious Root Formations In Mini-Cuttings Of Azadirachta Indica In Response To Different Rooting Media And Auxin Treatments. *Iforest - Biogeosciences And Forestry*, 8(4), Pp.558-564.
- Handayani, D., Hadi, D., Isbaniah, F., Burhan, E. And Agustin, H., 2020. Penyakit Virus Corona 2019. *Jurnal Respirologi Indonesia*, Volume 40 Nomor 2, Pp.119-129.
- Han, Y., Zhang, J., Hu, C., Zhang, X., Ma, B. and Zhang, P., 2019. In silico ADME and Toxicity Prediction of Ceftazidime and Its Impurities. *Frontiers in Pharmacology*, 10.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T., Herrler, G., Wu, N., Nitsche, A., Müller, M., Drosten, C. And Pöhlmann, S., 2020. Sars-Cov-2 Cell Entry Depends On Ace2 And Tmprss2 And Is Blocked By A Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), Pp.271-280.E8.
- Huang, Y., Yang, C., Xu, X., Xu, W. And Liu, S., 2020. Structural And Functional Properties Of Sars-Cov-2 Spike Protein: Potential Antivirus Drug Development For Covid-19. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(9), Pp.1141-1149.

- Ilmu Pertanian. 2022. Klasifikasi Dan Morfologi Tanaman Mimba. [Online] Available At: <<https://Agrotek.Id/Klasifikasi-Dan-Morfologi-Tanaman-Mimba/>> [Accessed 30 April 2022].
- Infeksiemerging.kemkes.go.id. 2022. Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI. [online] Available at: <<https://infeksiemerging.kemkes.go.id/situasi-infeksi-emerging/situasi-terkini-perkembangan-coronavirus-disease-covid-19-2-maret-2020>> [Accessed 22 August 2022].
- Iskandar, H., Nugroho, R., Lestari, K., Lauder, M., Purwadianto, A., Rachman, E., Matulesy, A., Rumiati, A., Tjahjadi, B., Irawati, A., Priharto, K., Santoso, D., Wijayanti, D., Sholicha, O., Nurfitriani, E., Rahmawati, D., Apriany, F., Amru, B., Wahyuni, C., Dwicahyaningtyas, R. And Nurjannah, S., 2022. Pengendalian Covid-19 Dengan 3m, 3t, Vaksinasi, Disiplin, Kompak, Dan Konsisten Buku 2. 2nd Ed. **Jakarta: Satuan Tugas Penanganan Covid-19**, Pp.1-84.
- Jain, D., Hossain, R., Khan, R., Dey, D., Toma, T., Islam, M., Janmeda, P. And Hakeem, K., 2021. Computer-Aided Evaluation Of Anti-Sars-Cov-2 (3-Chymotrypsin-Like Protease And Transmembrane Protease Serine 2 Inhibitors) Activity Of Cepharanthine: An In Silico Approach. **Biointerface Research In Applied Chemistry**, 12(1), Pp.768-780.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020. Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disese (Covid-19) Revisi Ke-5. **Jakarta Selatan: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia**, Pp.1-214.
- Kirchdoerfer, R., Cottrell, C., Wang, N., Pallesen, J., Yassine, H., Turner, H., Corbett, K., Graham, B., McLellan, J. and Ward, A., 2016. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. **Nature**, 531(7592), pp.118-121.
- Klausegger, A., Strobl, B., Regl, G., Kaser, A., Luytjes, W. and Vlasak, R., 1999. Identification of a Coronavirus Hemagglutinin-Esterase with a Substrate Specificity Different from Those of Influenza C Virus and Bovine Coronavirus. **Journal of Virology**, 73(5), pp.3737-3743.
- Kumar, M. And Al Khodor, S., 2020. Pathophysiology And Treatment Strategies For Covid-19. **Journal Of Translational Medicine**, 18(1), Pp.1-9.
- Lagorce, D., Douguet, D., Miteva, M. and Villoutreix, B., 2017. Computational analysis of calculated physicochemical and ADMET properties of protein-protein interaction inhibitors. **Scientific Reports**, 7(1), pp.1-15.
- La Kilo, A., Aman, L., Sabihi, I. and La Kilo, J., 2019. Studi Potensi Pirazolin Tersubstitusi 1-N dari Thiosemicarbazone sebagai Agen Antiamuba melalui Uji In Silico. **Indo. J. Chem. Res.**, 7(1), pp.9-24.

- Levani, Y., Prastya, A. And Mawaddatunnadila, S., 2021. Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis Dan Pilihan Terapi. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, Vol. 17, No. 1, Pp.1-14.
- Li, S., Liu, W., Chen, Y., Wang, L., An, W., An, X., Song, L., Tong, Y., Fan, H. And Lu, C., 2021. Transcriptome Analysis Of Cepharanthine Against A Sars-Cov-2-Related Coronavirus. *Briefings In Bioinformatics*, 22(2), Pp.1378-1386.
- Li'aini, A., Wibawa, I. And Lugrayasa, I., 2021. Karakterisasi Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Mimba (Azadirachta Indica A. Juss) Dari Desa Jagaraga, Kecamatan Sawan, Kabupaten Buleleng, Bali. *Buletin Plasma Nutfah*, 27(1), P.51-56.
- Lodish, H., Baltimore, D., Berk, A., Zipursky, S., Matsudaira, P. and Darnell, J., 2000. Molecular Cell Biology 6th Ed. 6th ed. *New York: Scientific American Books*, Inc, pp.98-886.
- Lukito, J., 2020. Tinjauan Antivirus Untuk Terapi Covid-19. *Jurnal Cdk*, Vol 47, No 7, Pp.1-6.
- Maftucha, N., Trijuliamus Manalu, R., Amelia, R., Cordia, P. and Bupu, R., 2022. Potensi Senyawa Turunan Xanton dari Kulit Buah Manggis (Garcinia mangostana L.) Sebagai Inhibitor Protein Mycobacterium tuberculosis: Studi In Silico. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 7(2), pp.123-128.
- Makatita, F., Wardhani, R. And Nuraini, 2020. Riset In Silico Dalam Pengembangan Sains Di Bidangpendidikan, Studi Kasus: Analisis Potensi Cendanasebagai Agen Anti-Aging. *Jurnal Abdi*, Vol.2 No.1, Pp.1-9.
- Merdana, I., Hapsari, I. And Muslih, F., 2020. Efektivitas Ekstrak Ethanol Daun Mimba Terhadap Rhipichepalus Sanguineus Secara In Vitro. *Buletin Veteriner Udayana*, Volume 12 No. 1, Pp.86-91.
- Mohebbi, A., Askari, F., Sammak, A., Ebrahimi, M. and Najafimemar, Z., 2021. Druggability of cavity pockets within SARS-CoV-2 spike glycoprotein and pharmacophore-based drug discovery. *Future Virology*, 16(6), pp.389-397.
- Mukesh, B. and Rakesh, K., 2011. Molecular Docking: A Review. *International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy*, 2 (6), pp.1746-1751.
- Ncbi.nlm.nih.gov. 2022. TMPRSS2 transmembrane serine protease 2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. [online] Available at: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7113>> [Accessed 22 August 2022].

- Noviani, Mkm, D. N. & Drg. Vitrinurilawaty, M.Kes., 2017. Bahan Ajar Keperawatan Gigi Farmakologi. *S.L.:Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*.
- Nursamsiar, N., M. Mangande, M., Awaluddin, A., Nur, S. and Asnawi, A., 2020. In Silico Study of Aglycon Curculigoside A and Its Derivatives as α -Amilase Inhibitors. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 7(1), pp.29-37.
- Nusantoro, Y. and Fadlan, A., 2020. Analisis Sifat Mirip Obat, Prediksi ADMET, dan Penambatan Molekular Isatinil-2-Aminobenzoilhidrazon dan kompleks logam transisi Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Terhadap BCL2-XL. *Akta Kimia Indonesia*, 5(2), pp.114-126.
- Parasher, A., 2020. Covid-19: Current Understanding Of Its Pathophysiology, Clinical Presentation And Treatment. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1147), Pp.312-320.
- Perlman, S. and Netland, J., 2009. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 7(6), pp.439-450.
- Pires, D., Blundell, T. and Ascher, D., 2015. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), pp.4066-4072.
- Pirolli, D., Righino, B. And De Rosa, M., 2021. Targeting Sars-Cov-2 Spike Protein/Ace2 Protein-Protein Interactions: A Computational Study. *Molecular Informatics*, 40(6), P.2060080.
- Pratama, M., 2016. Studi Docking Molekular Senyawa Turunan Kuinolin Terhadap Reseptor Estrogen- α . *Jurnal Surya Medika*, 2(1), pp.1-7.
- Rahmah, Z., 2021. The Effect Of Azadirachta Indica Leaves Extract On Transforming Growth Factor-B And Tumor Necrosis Factor-A In A Plasmodium Berghei Infected Mice Model. *Journal Of Agromedicine And Medical Sciences*, 7(1), P.42.
- Rastini, M., Giantari, N., Adnyani, K. And Laksmiani, N., 2019. Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuersetin Terhadap Kanker Payudara Secara In Silico. *Jurnal Kimia*, 13(2), P.9.
- Rogosnitzky, M., Okediji, P. And Koman, I., 2020. Cepharanthine: A Review Of The Antiviral Potential Of A Japanese-Approved Alopecia Drug In Covid-19. *Pharmacological Reports*, 72(6), Pp.1509-1516.
- Rosyid, A., 2022. Cara Membuat Pestisida Nabati Dari Daun Mimba | Kampustani.Com. [Online] Kampustani.Com | Tempat Belajar Para Petani

Amatir. Available At: <<https://www.kampustani.com/cara-membuat-pestisida-nabati-dari-daun-mimba/>> [Accessed 30 April 2022].

- Ruslin, Febriantara, S. and Yamin, 2016. Studi In Silico Senyawa (2-amino-5-3-4-hydroxy-3,5-dimethoxy-benzoylguanidino) pentanoic acid dan Turunannya sebagai Inhibitor Phosphodiesterase-5. *Majalah Farmasi, Sains, dan Kesehatan*, Volume 2, No. 1, pp.22-26.
- Sainsmania. 2022. Deskripsi Dan Fakta Menarik Serta Penggunaan Dari Pohon Mimba-Sainsmania. [Online] Available At: <<https://sainsmania.com/deskripsi-dan-fakta-menarik-serta-penggunaan-dari-pohon-mimba/>> [Accessed 30 April 2022].
- Salian, V., Wright, J., Vedell, P., Nair, S., Li, C., Kandimalla, M., Tang, X., Carmona Porquera, E., Kalari, K. and Kandimalla, K., 2021. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Molecular Pharmaceutics*, 18(3), pp.754-771.
- Saputri, K., Fakhmi, N., Kusumaningtyas, E., Priyatama, D. And Santoso, B., 2016. Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon Sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase Dengan Autodock-Vina. *Chimica Et Natura Acta*, 4(1), Pp.16-20.
- Sarkar, S., Singh, R. And Bhattacharya, G., 2021. Exploring The Role Of Azadirachta Indica (Neem) And Its Active Compounds In The Regulation Of Biological Pathways: An Update On Molecular Approach. *3 Biotech*, 11(4), Pp.1-12.
- Siswandono and Soekardjo, B., 2000. Kimia medisinal. 2nd ed. *Surabaya: Airlangga University Press*, pp.228-232.
- Soraya, C., Wulandari, F. And Sunnati, 2019. Efek Antibakteri Ekstrak Daun Mimba (Azadirachta Indica) Terhadap Pertumbuhan Enterococcus Faecalis Secara In-Vitro. *Cakradonya Dental Journal*, 11(1), Pp.23-32.
- Suprobowati, O. and Kurniati, I., 2018. Bahan Ajar Teknologi Laboratorium Medik: Virologi. 1st ed. *Kementrian Kesehatan Republik Indonesia*, pp.1-314.
- Suhud, F., 2015. Uji Aktivitas In-silico Senyawa Baru 1-Benzil-3-benzoilurea Induk dan Tersubstitusi sebagai Agen Antiproliferatif. *Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol. 7 No. 4, pp.242-251.
- Susanti, N., Laksmiani, N., Noviyanti, N., Arianti, K. And Duantara, I., 2019. Molecular Docking Terpinen-4-Ol Sebagai Antiinflamasi Pada Aterosklerosis Secara In Silico. *Jurnal Kimia*, 13(2), Pp.221-228.

- Susilo, A. Et Al., 2020. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, Maret, Volume Vol. 7, No. 1, Pp. 1-23.
- Suzuki, Y., Nikolaienko, S., Dibrova, V., Dibrova, Y., Vasylyk, V., Novikov, M., Shults, N. And Gychka, S., 2021. Sars-Cov-2 Spike Protein-Mediated Cell Signaling In Lung Vascular Cells. *Vascular Pharmacology*, 137, P.106823.
- Syahroni, E., Wisnuwardani, H. and Fakhri, T., 2020. Studi In Silico Senyawa Turunan Phthalosianin terhadap Reseptor HasAp pada Bakteri *Pseudomonas aeruginosa* sebagai Kandidat Fotosensitizer. *Prosiding Farmasi*, 6 No. 2, pp.352-361.
- Syam, A., Zulfa, F. And Karuniawati, A., 2021. Manifestasi Klinis Dan Diagnosis Covid-19. *Jurnal Kedokteran Indonesia*, 8(3), Pp.1-4.
- Trougakos, I., Stamatelopoulos, K., Terpos, E., Tsitsilonis, O., Aivalioti, E., Paraskevis, D., Kastiritis, E., Pavlakis, G. And Dimopoulos, M., 2021. Insights To Sars-Cov-2 Life Cycle, Pathophysiology, And Rationalized Treatments That Target Covid-19 Clinical Complications. *Journal Of Biomedical Science*, 28(1), Pp.1-18.
- Unni, S., Aouti, S., Thiyagarajan, S. And Padmanabhan, B., 2020. Identification Of A Repurposed Drug As An Inhibitor Of Spike Protein Of Human Coronavirus Sars-Cov-2 By Computational Methods. *Journal Of Biosciences*, 45(1), Pp.1-20.
- Venkatagopalan, P., Daskalova, S., Lopez, L., Dolezal, K. and Hogue, B., 2015. Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. *Virology*, 478, pp.75-85.
- Wang, M., Zhao, R., Gao, L., Gao, X., Wang, D. And Cao, J., 2020. Sars-Cov-2: Structure, Biology, And Structure-Based Therapeutics Development. *Frontiers In Cellular And Infection Microbiology*, 10, Pp.1-7.
- Wang, Z., Yang, H., Wu, Z., Wang, T., Li, W., Tang, Y. and Liu, G., 2018. In Silico Prediction of Blood-Brain Barrier Permeability of Compounds by Machine Learning and Resampling Methods. *ChemMedChem*, 13(20), pp.2189-2201.
- Wiersinga, W., Rhodes, A., Cheng, A., Peacock, S. And Prescott, H., 2020. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, And Treatment Of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Jama*, 324(8), P.782.
- Yong, B., 2022. Penggunaan Parasetamol pada COVID-19. *Jurnal Analisis*, CDK-296/ vol. 48 no. 7, pp.1-4.

Zain, N., Mansur, S. And Rehan, A., 2021. A Study On The Potential Pathways For Existing Drugs Against Covid-19. *Journal Of Advanced Industrial Technology And Application*, Vol. 2 No. 2, Pp.50-59.

