

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA KANDUNGAN  
BUAH DELIMA (*Punica granatum L.*) TERHADAP PROTEIN  
TARGET COVID-19 DAN PREDIKSI PROFIL  
FARMAKOKINETIKA**

**Skripsi  
Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Sarjana S-1**



**Diajukan oleh:  
IQBAL WAHID ABDULLAH  
24185517A**

**Kepada  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
Oktober 2021**

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA KANDUNGAN  
BUAH DELIMA (*Punica granatum L.*) TERHADAP PROTEIN  
TARGET COVID-19 DAN PREDIKSI PROFIL  
FARMAKOKINETIKA**

*SKRIPSI*

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)  
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi*



**Oleh:  
IQBAL WAHID ABDULLAH  
24185517A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2021**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

Berjudul

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA KANDUNGAN  
BUAH DELIMA (*Punica granatum L.*) TERHADAP PROTEIN  
TARGET COVID-19 DAN PREDIKSI PROFIL  
FARMAKOKINETIKA**

Oleh :  
**IQBAL WAHID ABDULLAH**  
24185517A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 08 November 2021

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi  
Dekan,



Prof. Dr. apt. RA. Oetari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing Utama

Dr. Apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si.

Pembimbing Pendamping

Apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc.

Penguji :

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.

1.

2. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc

2.

3. Apt. Ismi Puspitasari, S. Farm., M.Farm.

3.

4. Dr. Apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si.

4.

## HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَالَّذِينَ آمَنُوا وَعَمِلُوا الصَّالِحَاتِ لَا نُكَلِّفُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا أُولَٰئِكَ  
أَصْحَابُ الْجَنَّةِ هُمْ فِيهَا خَالِدُونَ

**“Dan orang-orang yang beriman serta mengerjakan kebajikan, Kami tidak akan membebani seseorang melainkan menurut kesanggupannya. Mereka itulah penghuni surga, mereka kekal di dalamnya”**

(QS. Al-A’raf : 42)

Alhamdulillahirobil’alamin atas ridha dan kemudahan serta kelancaran yang Engkau berikan, sehingga bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat pada waktunya. Dengan segala kerendahan hati saya persembahkan karya tulis ini untuk orang istimewa dan berjasa dalam hidupku kepada:

- ❖ Kepada orangtua khususnya bapak Haryono dan ibu Lilis Suryani yang sudah mensupport, mendoakan, mendanai saya untuk kelancaran skripsi ini dan tentunya kasih sayang orangtua yang diberikan kepada saya tidak ada yang bisa mengalahkan.
- ❖ Tak lupa kepada keluarga saya khususnya kakak dan mbak saya yang menjadi perantara kasih sayangnya orangtua kepada saya, tanpa beliau mungkin kasih sayang orangtua tidak tersampaikan secara maksimal.
- ❖ Sangat-sangat berterimakasih kepada ibu Rina Herowati yang sudah mensupport penelitian saya, meminjamkan komputernya, sudah membimbing saya dalam penelitian, sehingga skripsi saya sudah selesai dengan baik dan tepat waktu. Tanpa bantuan beliau, mungkin saya tidak bisa selesai dengan tepat waktu.

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 22 September 2021

Tanda Tangan



Iqbal Wahid Abdullah

## KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT dengan rahmah dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA KANDUNGAN BUAH DELIMA (*Punica granatum* L.) TERHADAP PROTEIN TARGET COVID-19 DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIKA” dengan tepat waktu. Skripsi ini merupakan tugas akhir penulis untuk memenuhi persyaratan gelar S1 Farmasi.

Penulis menyadari dalam menyelesaikan skripsi ini banyak pihak yang sudah membantu dalam kelancaran skripsi ini dan tepat waktu. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak-banyak terimakasih kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
2. Dr. Apt. Wiwin Herdwiani, S.Farm., M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Dr. Gunawan Pamuji Widodo, S.Si., M.Si., Apt. selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
4. Dr. Apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si. selaku pembimbing utama yang telah bersedia memberikan banyak dukungan, fasilitas, mendampingi, membimbing, memberi semangat serta bertukar pikiran sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
5. Apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc. selaku pembimbing pendamping yang telah membimbing, memberikan masukan, dan memberikan semangat yang tidak pernah lelah sehingga membantu terselesaikan skripsi ini.
6. Seluruh dosen Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta.
7. Kepada orangtua terutama bapak dan ibu saya yang selalu mendoakan di sepertiga malam, mensupport saya, dan mengingatkan saya untuk makan dan sholat, serta semua perhatian dan kebahagiaan yang begitu banyak diberikan kepada saya.

8. Kepada teman sekamar saya Agus Wahyu Nugroho yang selalu mensupport sekaligus menjadi kompetitor saya mengerjakan skripsi sehingga menambah semangat dalam mengerjakan skripsi.
9. Kepada geng CIBLON\_SQUAD saya yang selalu mensupport dalam suka duka, yang selalu mengajak refreshing holiday, dan sangat berperan dalam suksesnya skripsi saya. Tidak ada kata-kata lagi yang bisa disampaikan, terimakasih orang-orang baik.
10. Kepada geng SOBAT\_JAVANICA yang selalu mensupport dan penghibur selagi penat, selalu memberi jawaban quiz, dan ujian sehingga saya bisa menyelesaikan skripsi dengan tenang. Doaku di nadi kalian semua.
11. Kepada PHARCYTHREE\_18 yang selalu mensupport saya, mempercayai saya sebagai koti dari awal masuk kuliah 2018 hingga akhir nanti 2021. Terimakasih sudah mengisi hari-hari saya dengan penuh canda tawa, akan saya ingat nama-nama dan kebaikan kalian semua.
12. Kepada geng Gibah saya, terimakasih sudah mensupport saya, membagi jawaban quiz hingga ujian. Tetap jaga kerukunan kita hingga ajal menjemput.
13. Kepada kontrakan KURAWA, kontrakan ATAS, kontrakan MJ9, yang sudah mensupport sekaligus sebagai penghilang penat saat skripsi. Tetap rukun kalian semua.
14. Kepada orang spesial saya Erika Kiky Septiana yang selalu menemani saya menyelesaikan skripsi, mendukung saya, dan menjadi *support system* saya. *i'm proud of you.*
15. Kepada teman-teman semua yang selalu baik dengan saya, semoga kita selalu kenal dan memiliki hubungan yang baik.
16. Kepada motor Vario 125cc saya yang sudah menemani dan bertahan dari cuaca panas dan hujan, Jasamu tak akan terlupakan.
17. Dan semua teman-teman yang tidak bisa saya sebutkan satu demi satu yang telah membantu kelancaran skripsi ini.

Semoga tuhan memberikan berkat dan kelimpahan rahmat kepada mereka semua aamiin.

Penulis sangat menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kesalahan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang diberikan dalam upaya penyempurnaan penulisan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang telah penulis persembahkan dalam karya ini akan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Surakarta, 22 September 2021



Penulis



## DAFTAR ISI

	Halaman
PENGESAHAN SKRIPSI.....	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iv
PERNYATAAN.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	iv
DAFTAR TABEL .....	v
DAFTAR LAMPIRAN .....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	vii
ABSTRAK .....	ix
ABSTRACT .....	x
<b>BAB I</b>	
<b>PENDAHULUAN.....</b>	<b>11</b>
A. Latar Belakang.....	11
B. Rumusan Masalah.....	14
C. Tujuan Penelitian .....	15
D. Manfaat Penelitian .....	15
<b>BAB II</b>	
<b>TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
A. COVID-19.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1. Pengertian, Prevalensi, Gejala, dan Pengobatan	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. Patofisiologi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
B. Protein Target.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1. 3CLpro .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. PLpro.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3. RdRp.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
C. Buah Delima ( <i>Punica granatum</i> L.) .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
1. Sistematika Tanaman .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

- 2. Kandungan Senyawa ..... **Error! Bookmark not defined.**
- D. Penambatan Molekuler ..... **Error! Bookmark not defined.**
- E. Prediksi Profil Farmakokinetik ..... **Error! Bookmark not defined.**
- F. Landasan Teori..... **Error! Bookmark not defined.**
- G. Keterangan Empiris ..... **Error! Bookmark not defined.**

### **BAB III**

- METODE PENELITIAN** ..... **Error! Bookmark not defined.**
- A. Populasi dan Sampel ..... **Error! Bookmark not defined.**
  - B. Variabel Penelitian..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 1. Identifikasi Variabel Utama ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 2. Klasifikasi Variabel Utama ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 3. Definisi Operasional Variabel Utama ..... **Error! Bookmark not defined.**
  - C. Alat dan Bahan..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 1. Alat..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 2. Bahan..... **Error! Bookmark not defined.**
  - D. Cara kerja ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 1. Penyiapan Ligan Uji..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 2. Penyiapan Protein Target ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 3. Validasi Metode ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 4. Proses Penambatan Molekuler ..... **Error! Bookmark not defined.**
  - E. Analisis Hasil Penambatan Molekuler .... **Error! Bookmark not defined.**
    - 1. Validasi..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 2. *Energy binding* ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 3. Model Interaksi ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 4. Prediksi ADMET..... **Error! Bookmark not defined.**
  - F. Skema Penelitian..... **Error! Bookmark not defined.**

### **BAB IV**

- PEMBAHASAN** ..... **Error! Bookmark not defined.**
- A. Penyiapan Ligan Uji ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 1. Skrining ligan uji ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 2. Pengunduhan ligan uji ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 3. Preparasi ligan uji..... **Error! Bookmark not defined.**
  - B. Penyiapan Protein Target ..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 1. Skrining protein target..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 2. Pengunduhan protein target..... **Error! Bookmark not defined.**
    - 3. Preparasi protein target..... **Error! Bookmark not defined.**
  - C. Validasi Metode Docking ..... **Error! Bookmark not defined.**
  - D. Analisa dan Visualisasi Hasil Docking.... **Error! Bookmark not defined.**
  - E. *Energy binding* ligan uji..... **Error! Bookmark not defined.**

- F. Asam amino .....**Error! Bookmark not defined.**
  - 1. Protein target 3CLpro.....**Error! Bookmark not defined.**
  - 2. Protein target PLpro .....**Error! Bookmark not defined.**
  - 3. Protein target RdRp.....**Error! Bookmark not defined.**
  
- G. Prediksi Profil Farmakokinetika .....**Error! Bookmark not defined.**
  - 1. *Lipinski's Rule of Five*.....**Error! Bookmark not defined.**
  - 2. Prediksi profil ADMET.....**Error! Bookmark not defined.**

**BAB V**

- KESIMPULAN**.....**Error! Bookmark not defined.**
  - A. Kesimpulan .....**Error! Bookmark not defined.**
  - B. Saran .....**Error! Bookmark not defined.**

**DAFTAR PUSTAKA** .....**Error! Bookmark not defined.**

**LAMPIRAN**.....**Error! Bookmark not defined.**

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
1. Struktur protein Coronavirus.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. Pathway Coronavirus. ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3. Interaksi protein 3CLpro dengan native ligand mastinib.	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4. Interaksi protein PLpro dengan native ligand. ...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5. Interaksi protein RdRp dengan native ligand.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6. Skema jalannya penelitian.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
7. Protein target 3CLpro dan ligan uji asam gallat.	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
8. Protein target 3CLpro dan ligan uji myricetin. ..	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
9. Protein target PLpro dan ligan uji anthocyanins.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
10. Protein target PLpro dan ligan uji asam gallat.	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
11. Protein target PLpro dan ligan uji asam ferulat. ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
12. Protein target PLpro dan ligan uji luteolin.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
13. Protein target PLpro dan ligan uji asam ellagik.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
14. Protein target PLpro dan ligan uji asam kafeat. ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
15. Protein target RdRp dan ligan uji pelargonidin.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
16. Protein target RdRp dan ligan uji apigenin. ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
17. Protein target RdRp dan ligan uji luteolin.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
18. Protein target RdRp dan ligan uji asam ellagik.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
19. Kesamaan pola asam amino ligan uji dengan protein target.	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Kandungan senyawa kimia buah delima (PubChem, 2021) ...	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. Protein target terpilih.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3. Tumpang tindih hasil kristalografi dengan hasil penambatan ulang .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4. Hasil energy binding ligan uji dengan protein target 3CLpro (PDB: 7JU7) .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
5. Hasil energy binding ligan uji dengan protein target PLpro (PDB: 4OW0) .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
6. Hasil energy binding ligan uji dengan protein target RdRp (PDB: 7AAP)	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
7. Hasil interaksi asam amino dari ligan asli 7JU7 dan ligan uji	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
8. Hasil interaksi asam amino dari ligan asli 4OW0 dan ligan uji.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
9. Hasil interaksi asam amino dari ligan asli 7AAP dan ligan uji.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
10. Resume aktivitas ligan uji terbaik dengan protein target	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
11. Parameter Lipinski's Rule of Five senyawa terbaik .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
12. Hasil prediksi fisikokimia senyawa uji .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
13. Hasil distribusi senyawa uji .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
14. Hasil prediksi metabolisme senyawa uji .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
15. Hasil prediksi ekskresi senyawa uji .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
16. Hasil prediksi toksisitas senyawa uji.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
1. Hasil optimasi ligan uji .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2. Binding pocket protein target 7JU7 dengan ligan uji .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
3. Binding pocket protein target 4OW0 dengan ligan uji ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4. Binding pocket protein target 7AAP dengan ligan uji .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

## DAFTAR SINGKATAN

2019-nCov	<i>Novel Coronavirus 2019</i>
3CLpro	<i>3-Chymotrypsin Like Protease</i>
ADME	Adsorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi
ADT	AutoDock Tools
CADD	<i>Computer Aided Drug Design</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CPU	<i>Central Processing Unit</i>
<i>Energy <math>\Delta G_{bind}</math></i>	<i>Energi Gibbs Binding</i>
GB	<i>Giga Byte</i>
ICTV	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>
KEGG pathway	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
MERS-Cov	<i>Middle East Respiratory Corona Virus</i>
Nsp	<i>Non-structural protein</i>
ORF	<i>Open reading frames</i>
OS	<i>Operating System</i>
PC	<i>Personal Computer</i>
PDB	Protein Data Bank
PLpro	<i>Papain-Like Protease</i>
PP	Poliprotein
RAM	<i>Random Access Memory</i>
RdRp	<i>RNA-dependent RNA polymerase</i>
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
SARS-Cov-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
AC	<i>Anthocyanins</i>
AG	<i>Asam gallat</i>
PG	<i>Pelargonidin</i>
AP	<i>Apigenin</i>

LT	<i>Luteolin</i>
MC	<i>Myricetin</i>
AE	<i>Asam ellagik</i>



## ABSTRAK

IQBAL WAHID ABDULLAH, 2021, ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA KANDUNGAN BUAH DELIMA (*Punica granatum* L.) TERHADAP PROTEIN TARGET COVID-19 DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIKA, PROPOSAL SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt dan Fransiska Leviana, M.Sc., Apt

Covid-19 disebabkan oleh infeksi virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dan menjadi pandemik dunia. Saat ini belum ditemukan obat yang ampuh untuk pengobatan Covid-19. Penelitian ini memiliki tujuan dapat memberikan data ilmiah senyawa buah delima terkait prediksi aktivitasnya sebagai antivirus pada Covid-19 yang berdasarkan interaksi dengan protein target Covid-19 dan prediksi profil farmakokinetika. Penelitian ini menggunakan metode penambatan molekuler dengan buah delima (*Punica granatum* L.) sebagai senyawa uji dan 3CLpro, PLpro, RdRp sebagai protein target Covid-19.

Buah delima terbukti memiliki aktivitas antivirus pada uji *in vitro*. Secara empiris telah digunakan sebagai pengobatan tradisional memiliki berbagai manfaat salah satunya untuk antimikroba. Penggunaan produk alami dapat mengurangi kekhawatiran peneliti akan efek samping obat kimia. Penambatan molekuler menggunakan *software* autodock PyRx, PyMOL, dan Biovia DS untuk visualisasi hasil penambatan molekuler. Prediksi profil farmakokinetika menggunakan *web server* SwissAdme dan *web server* ADMETlab 2.0.

Terdapat 14 senyawa kandungan buah delima yang diprediksi memiliki efek antivirus. Senyawa myricetin dan asam gallat memiliki hasil interaksi yang baik pada protein target 3CLpro. Senyawa luteolin dan anthocyanin memiliki hasil interaksi yang baik pada protein target PLpro. Senyawa pelargonidin, asam ellagik, apigenin, dan luteolin memiliki hasil interaksi yang baik pada protein target RdR. Senyawa asam gallat, myricetin dan asam ellagik memiliki profil farmakokinetik yang baik dilihat dari parameter absorpsi yang baik, nilai BBB yang rendah sehingga tidak menembus sawar darah otak, dapat dimetabolisme dengan baik, dan memiliki toksisitas yang rendah.

Kata kunci : Covid-19, buah delima, penambatan molekuler, autodock vina, ADMETlab 2.0

## ABSTRACT

IQBAL WAHID ABDULLAH, 2021, MOLECULAR DOCKING ANALYSIS OF COMPOUNDS CONTENTS OF POMEGRANATE FRUIT (*Punica granatum* L.) ON TARGET PROTEIN COVID-19 AND PHARMACOKINETICS PROFILE PREDICTION, THESIS, BACHELOR OF PHARMACY, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt and Fransiska Leviana, M.Sc., Apt

Covid-19 is caused by infection with *Ernstige Akute Respiratoriese Respiratoriese Virus 2 (SARS-CoV-2)* and is a worldwide pandemic. There is currently no effective cure for the treatment of Covid-19. This study aims to provide scientific data on pomegranate compounds related to predictions of their activity as an antiviral in Covid-19 based on interactions with Covid-19 target proteins and predictions of pharmacokinetic profiles. The study used molecular tethering methods with pomegranates (*Punica granatum* L.) as test compounds and 3CLpro, PLpro, RdRp as proteins of Covid-19.

Pomegranates have been shown to have antiviral activity in *in vitro* tests. Empirically it has been used as a traditional medicine has various benefits, one of which is for antimicrobials. The use of natural products can reduce researchers' concerns about the side effects of chemical drugs. Molecular tethering uses PyRx, PyMOL, and Biovia DS autodock software for visualization of molecular tethering results. Pharmacokinetic profile predictions using SwissAdme web server and web server ADMETlab 2.0.

There are 14 compounds of pomegranate content that are predicted to have antiviral effects. Myricetin and gallic acid have good interaction results in the target protein 3CLpro. Luteolin compounds and anthocyanins have good interaction results in PLpro target proteins. Pelargonidin, ellagic acid, apigenin, and luteolin compounds have good interaction results in the target protein RdRp. Gallic acid, myricetin and ellagic acid compounds have good pharmacokinetic profiles judging by good absorbance parameters, low BBB values so they do not penetrate the blood barrier of the brain, are well metabolized, and have low toxicity.

Keywords : COVID-19, pomegranate, molecular docking, autodock vina, ADMETlab 2.0

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Sejak bulan Maret 2020, dunia digemparkan oleh munculnya virus 19-nCov atau yang biasa dikenal dengan virus corona. *Coronavirus disease 2019* atau COVID-19 pertama kali muncul di Wuhan, Provinsi Hubei, China dan menjadi krisis kesehatan dunia. Pada tanggal 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) telah menyatakan sebagai pandemi dunia (Lukito, 2020). Jumlah kasus COVID-19 di seluruh negara yang tercatat hingga pertengahan pertengahan Oktober 2021 tercatat 238,521,855 kasus dengan angka kematian 4.863.818 jiwa di seluruh dunia. Indonesia menempati peringkat ke 14 negara yang memiliki angka kasus corona tinggi dan sejak pertengahan Oktober 2021 tercatat 4,231,046 kasus dengan angka kematian 142,811 jiwa. (WHO, 2021).

Penyebab COVID-19 adalah infeksi virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* atau sering dikenal dengan SARS CoV-2. Saat ini terdapat beberapa obat yang diidentifikasi sebagai obat anti COVID-19 seperti atazanavir, avipiravir, baloxavir, darunavir, lopinavir, oseltamivir, remdesivir, ritonavir, tipranavir, umifenovir, dan hidroklorokuin (Lukito, 2020). Obat hidroklorokuin menurut Cortegiani *et al.* (2020) mempunyai efek samping yang serius jika digunakan dalam jangka waktu panjang. Efek samping hidroklorokuin yang diketahui seperti retinopati, ototoksisitas, vasodilatasi, dan berisiko menyebabkan aritmia jantung, hingga hipotensi. Pada tanggal 19 November 2020, Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) membatalkan izin distribusi hidroklorokuin sebagai terapi anti-covid karena efek sampingnya yang berbahaya jika digunakan dalam waktu lama. Pengobatan remdesivir menurut Beigel *et al.* (2020) memiliki hasil yang baik dalam mempercepat pemulihan infeksi saluran pernapasan pada usia dewasa yang terdiagnosa COVID-19. Pengobatan kimia untuk COVID-19 memiliki efek samping yang besar, contohnya seperti obat remdesivir. Remdesivir dikategorikan menjadi pengobatan terakhir atau pengobatan kelas berat pada usia anak dan dewasa yang terdiagnosa COVID-19

(Lukito, 2020). Penelitian menurut Wang *et al.* (2020) uji klinik remdesivir memiliki efek samping yang serius seperti konstipasi, anemia, hipokalemia, peningkatan bilirubin, dan hipoalbuminaemia. Banyak probandus yang mengundurkan diri karena efek samping yang ditimbulkan semakin meningkat seperti hipotensi, diare, ruam, peningkatan enzim hati hingga kematian pada probandus.

Siklus kehidupan virus corona dikendalikan oleh *3-Chymotripsin Like Protease* (3CLpro). Fungsi utama 3CLpro untuk mereplikasi virus corona dan memperpanjang siklus hidup di dalam sel inang. Penelitian sebelumnya menyebutkan pengobatan penyakit SARS-CoV dan *Middle East Respiratory Corona Virus* (MERS-CoV) terdapat pada reseptor 3CLpro (Qamar *et al.*, 2020). Selain reseptor 3CLpro, *cystein protease* lain yang dapat digunakan sebagai protein target pengobatan virus corona adalah *Papain-Like Protease* (PLpro). PLpro berperan dalam proses poliprotein virus dan sebagai faktor virulensi bagi virus yang berpengaruh pada respon imun virus (Surucic *et al.*, 2020).

Saat ini para peneliti berlomba-lomba menemukan obat baru yang berpotensi untuk penyakit COVID-19. Perkembangan teknologi sudah semakin canggih sehingga memudahkan peneliti mengembangkan obat baru yang berpotensi untuk wabah COVID-19 ini. Penelitian berbasis komputasi atau *Computer Aided Drug Design* (CADD) sudah pernah digunakan untuk memprediksi dan menemukan obat-obat baru. Penambatan molekuler adalah salah satu metode CADD yang berfungsi untuk memberikan gambaran atau prediksi bagaimana molekul senyawa atau ligan uji berikatan dengan reseptor. Dilihat dari prediksi konformasi dan nilai energi bebas ikatannya (Forli *et al.*, 2016). Penambatan molekuler dapat memberikan hasil *ranking* berdasarkan pergerakan molekuler seperti tolakan, ikatan, elektrostatika, desolvation dan torsi. Hasil dari *ranking* memiliki hubungan antara afinitas senyawa uji dan reseptor sehingga dapat memberikan gambaran atau prediksi bagaimana senyawa uji bekerja pada reseptor. Jika dibandingkan dengan penelitian menggunakan uji *in vitro*, metode komputasi ini memiliki keuntungan dalam biaya yang murah dan waktu yang lebih singkat (Cosconati *et al.*, 2010).

Saat ini belum ditemukan obat yang efektif untuk pencegahan atau pengobatan COVID-19. Para peneliti berusaha keras melakukan penelitian molekuler dengan harapan mendapatkan aktivitas antivirus yang efisien. Penelitian menggunakan produk alami dari jamu atau bahan alam (Jankovicc, 2020). Penelitian menggunakan produk alami salah satunya seperti buah delima atau pomegranate (*Punica granatum* L). Tanaman buah delima mudah ditemukan dan sudah terkenal di seluruh dunia. Buah delima telah digunakan secara empiris dalam pengobatan tradisional karena khasiat kesehatannya yang bermanfaat dalam pengobatan berbagai penyakit kronis seperti diabetes tipe 2, aterosklerosis, penyakit jantung, penyakit inflamasi dan kanker (Orgil *et al.*, 2014). Ekstrak kulit buah delima sangat kaya dengan fitobiotik yang bermanfaat bagi tubuh seperti flavonoid, tanin terhidrolisis (punicalagin, ellagitannin, asam galat, punicalin, dan ellagik), antosianin dan golongan fenol lainnya. Polifenol ini memiliki berbagai manfaat seperti anti-inflamasi, hipoglikemik, antioksidan, antihiperqlikemia, antihipertensi, dan efek antimikroba (Surucic *et al.*, 2020).

Beberapa penelitian yang dilakukan oleh Haidari *et al.* (2009) dan Howell *et al.* (2013) membuktikan bahwa ekstrak buah delima dapat memberikan efek penghambatan pada virus influenza, poxviruses, virus herpes, dan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Penelitian studi komputasi molekul ligan buah delima yaitu asam ellagik, punicalagin, dan punicalin menunjukkan interaksi yang kuat dengan residu pengikat katalitik dan substrate dari virus hepatitis C. Senyawa polifenol yang terkandung dalam ekstrak kulit buah delima menurut Reddy *et al.* (2014) memiliki khasiat secara khusus memblokir protease NS3 / 4A. Penelitian *in vitro* terbaru menunjukkan bahwa efek antivirus ekstrak kulit buah delima pada virus influenza dikaitkan dengan penghambatan proses infeksi virus dan transkripsi RNA (Moradi *et al.*, 2020). Penelitian terbaru menyebutkan senyawa punicalagin dan punicalin pada buah delima merupakan kandidat yang menjanjikan untuk studi *in vitro* anti-SARS-CoV-2 lebih lanjut. Sebagai bahan dari produk alami yang digunakan sebagai makanan, buah delima juga memiliki keamanan yang baik sebagai bahan tambahan pangan dan bahan pengobatan (Surucic *et al.*, 2020).

Selain energi bebas ikatan dan asam amino, penelitian berbasis komputasi atau penambatan molekuler juga mempertimbangkan faktor dari senyawa itu sendiri. Faktor tersebut yaitu: faktor adsorpsi senyawa, distribusi senyawa, metabolisme senyawa, dan ekskresi. Kategori senyawa yang baik adalah senyawa yang dapat diadsorpsi oleh tubuh dan memberikan efek pada tubuh. Di masa pandemi ini terdapat beberapa penelitian tentang COVID-19 yang menggunakan metode komputasi dengan bantuan *software* Autodock Vina dan sistem berbasis skrining (Murugan *et al.*, 2020). Autodock Vina adalah *software* penambatan molekuler sederhana dan tidak membutuhkan waktu lama selama penambatan molekul. Autodock Vina memiliki keakuratan yang baik dalam penggabungan *ligand* dengan *binding sites* protein target, ditinjau dari *score* dan beberapa jenis algoritma genetika (Lu *et al.*, 2012).

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah senyawa buah delima terkait prediksi aktivitasnya sebagai antivirus pada virus corona yang berdasarkan interaksi dengan protein target COVID-19 seperti 3CLpro, PLpro dan *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp). Metode yang digunakan adalah metode penambatan molekuler dengan program komputasi *software* Autodock Vina dengan proses penambatan secara *in silico*.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti dapat merumuskan masalah penelitian seperti berikut:

Pertama, senyawa apa yang terkandung dalam buah delima yang diprediksi memiliki afinitas yang baik dengan protein target COVID-19 yaitu 3CLpro, PLpro, dan RdRp?

Kedua, bagaimana model interaksi senyawa-senyawa tersebut dengan protein target COVID-19 yaitu 3CLpro, PLpro, dan RdRp?

Ketiga, bagaimana prediksi profil ADME dari senyawa kandungan buah delima yang diprediksi memiliki interaksi yang baik dengan protein target COVID-19 yaitu 3CLpro, PLpro, dan RdRp?

### **C. Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah di atas, peneliti dapat mengetahui tujuan penelitian seperti berikut:

Pertama, mengetahui senyawa apa yang terkandung dalam buah delima yang diprediksi memiliki afinitas yang baik dengan protein target COVID-19 yaitu 3CLpro, PLpro, dan RdRp.

Kedua, mengetahui model interaksi senyawa-senyawa tersebut dengan protein target COVID-19 yaitu 3CLpro, PLpro, dan RdRp.

Ketiga, mengetahui prediksi profil ADME dari senyawa kandungan buah delima yang diprediksi memiliki interaksi yang baik dengan protein target COVID-19 yaitu 3CLpro, PLpro, dan RdRp.

### **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan yaitu mampu memberikan data ilmiah senyawa buah delima terkait efek antivirus terhadap protein target COVID-19 yang berguna membantu para peneliti untuk mengembangkan obat baru yang dapat menghentikan pandemi virus corona ini. Manfaat yang didapatkan oleh peneliti yaitu: wawasan, kemahiran dan *soft skill* peneliti mengenai metode penambatan molekuler yang berbasis komputasi dengan program *software* Autodock Vina.