

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER TERHADAP PROTEIN
TARGET COVID-19 DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIKA
KANDUNGAN KIMIA TANAMAN TIN (*Ficus carica* L.)**



**Oleh :
MUHAMMAD ABDUL ROZZAAQ
24185369A**

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

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER TERHADAP PROTEIN
TARGET COVID-19 DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIKA
KANDUNGAN KIMIA TANAMAN TIN (*Ficus carica* L.)**

SKRIPSI

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



**Oleh:
MUHAMMAD ABDUL ROZZAAQ
24185369A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2021**

PENGESAHAN SKRIPSI

PENGESAHAN SKRIPSI

Sesuai dengan hasil ujian Skripsi Penelitian, maka telah dilakukan perbaikan pada abstrak, pembahasan, dan tata cara penulisan Skripsi Penelitian. Atas dasar hal tersebut, maka Skripsi

Berjudul :

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER TERHADAP PROTEIN TARGET
COVID-19 DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIKA KANDUNGAN KIMIA
TANAMAN TIN (*Ficus carica* L.)**

**Yang Disusun Oleh:
MUHAMMAD ABDUL ROZZAAQ
24185369A**

Disahkan sebagai Skripsi Penelitian

Yang digunakan sebagai persyaratan seminar hasil dan
tugas akhir prodi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi Surakarta

Surakarta, 31 Desember 2021

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi

Dekan,



Prof. Dr. H. R. A. Oetari, SU., M.M., M.Sc.

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.
NIP/NIS: 01200105152074

Desi Purwaningsih, S.Pd., M.Si.
NIP/NIS: 1201601162207

Penguji:

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.
2. Hery Muhamad Ansory, S.Pd., M.Sc.
3. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

1.

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)

Alhamdulillah hirobbil 'aalamin, puji syukur saya haturkan kehadiran Allah SWT, 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 hidup saya, kepada:

- ❖ Kepada orangtua saya khususnya Bapak Rujito dan Ibu Sugiyarni yang sudah menemani dan mensupport saya dari nol, mendoakan, mendanai saya untuk kelancaran skripsi ini serta kasih sayang orangtua yang diberikan kepada saya yang tiada hentinya.
- ❖ Tidak lupa kepada keluarga saya khususnya mbak saya yang menjadi perantara kasih sayang orangtua kepada saya, tanpa beliau mungkin kasih sayang orangtua tidak tersampaikan secara maksimal.
- ❖ Sangat berterimakasih kepada Ibu Rina Herowati dan Ibu Desi Purwaningsih yang sudah mensupport dan memberikan semangat kepada saya, meluangkan waktunya untuk membimbing saya dalam penelitian sehingga skripsi saya dapat selesai dengan baik dan tepat waktu. Saya ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya, tanpa bantuan mereka, 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, 1 Desember 2021

Tanda Tangan



Muhammad Abdul Rozzaaq

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT dengan rahmah dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER TERHADAP PROTEIN TARGET COVID-19 DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIKA KANDUNGAN KIMIA TANAMAN TIN (*Ficus carica* L.)” 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. Apt. Iswandi., S.Si., M.Pharm. 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. Desi Purwaningsih, S.Pd., M.Si. 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 Dr. Apt. Hari Purnomo, M.S., selaku guru saya yang telah mengajarkan metode penambatan molekuler berbasis PLANTS.

9. Kepada Syahrulfath Hibatullah selaku teman sekaligus guru saya yang telah banyak mengajari hal terkait penambatan molekuler.
10. Kepada geng CIKTV saya yang selalu mensupport dalam suka duka, yang selalu mengajak refreshing holiday, penghibur selagi penat, selalu memberi jawaban quiz, dan sangat berperan dalam suksesnya skripsi saya. Tetap jaga kerukunan kita hingga ajal menjemput. Tidak ada kata-kata lagi yang bisa disampaikan, terimakasih orang-orang baik.
11. Kepada teman-teman saya Teori 1 angkatan 2018 yang selalu menghadirkan tawa dikala pusing kuliah maupun tugas, mensupport saya untuk jangan menyerah, memberikan motivasi. Terimakasih sudah mengisi hari-hari saya dengan penuh canda tawa, akan saya ingat nama-nama dan kebaikan kalian semua.
12. Kepada tim skripsi PLANTS yang tidak dapat saya sebut satu persatu yang telah menjadi kompetitor saya mengerjakan skripsi, selalu memberikan semangat satu sama lain serta tempat bertukar pikiran.
13. Kepada laptop Toshiba yang telah menemani kegabutan hingga terselesainya skripsi ini.
14. Kepada teman-teman semua yang selalu baik dengan saya, semoga kita selalu kenal dan memiliki hubungan yang baik.
15. Kepada motor Supra X 125 saya yang sudah menemani dan bertahan dari cuaca panas dan hujan, Jasamu tak akan terlupakan.
16. Dan semua teman-teman yang tidak bisa saya sebutkan satu demi satu yang telah membantu kelancaran skripsi ini.

Semoga Allah SWT 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, 1 Desember 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Rizki' with a stylized flourish at the end.

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN SKRIPSI	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK.....	xvii
ABSTRACT.....	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. COVID-19	6
1. Pengertian, Gejala, Prevalensi, dan Pengobatan.....	6
2. Patofisiologi	8
B. Protein Target	9
1. PLpro (<i>Papain-Like Protease</i>).....	9
2. 3CLpro (<i>3-Chymotrypsin Like Protease</i>)	10
3. RdRp (<i>RNA-dependent RNA polymerase</i>)	11

C.	Tin (<i>Ficus carica</i> L.)	12
1.	Sistematika tanaman	12
2.	Kandungan senyawa	13
D.	Penambatan Molekuler	19
E.	Perangkat Lunak dan <i>Web Tools</i>	20
1.	PLANTS (<i>Protein-Ligand Ant System</i>)	20
2.	YASARA (<i>Yet Another Scientific Artificial Reality Application</i>)	20
3.	Discovery studio	20
4.	Vega ZZ	21
5.	<i>MarvinSketch</i>	21
6.	RCSB PDB (Protein Data Bank)	22
7.	USDA Phytochem.....	22
8.	Pubchem.....	22
9.	ADMETlab 2.0	23
F.	Landasan Teori	23
G.	Keterangan Empiris	25
BAB III METODE PENELITIAN.....		27
A.	Populasi dan Sampel.....	27
B.	Variabel Penelitian	27
1.	Identifikasi variabel utama.....	27
2.	Klasifikasi variabel utama	27
3.	Definisi operasional variabel utama	28
C.	Alat dan Bahan	28
1.	Alat.....	28
2.	Bahan	29
D.	Cara Kerja.....	30
1.	Penyiapan ligan uji.....	30
2.	Penyiapan struktur makromolekul	30

3.	Validasi metode	31
4.	Proses penambatan molekuler	32
E.	Analisis Hasil Penambatan Molekuler	33
1.	Validasi	33
2.	Model interaksi	33
3.	Energi ikatan	33
4.	Korelasi energi bebas dan persentase kesamaan residu asam amino..	34
5.	Prediksi ADMET	34
F.	Skema Penelitian	35
BAB IV PEMBAHASAN.....		36
A.	Penyiapan Ligan Uji	36
1.	Skrining ligan uji	36
2.	Preparasi ligan uji	36
B.	Penyiapan Protein Target.....	37
1.	Skrining protein target	37
2.	Preparasi protein target	37
C.	Validasi Metode.....	38
D.	<i>Energy Binding</i> Ligan Uji	40
E.	Model Interaksi Ligan Uji Dengan Protein Target.....	43
1.	Protein target 3CLpro	43
2.	Protein target PLpro.....	48
3.	Protein target RdRp	51
F.	Prediksi ADMET	58
1.	Luteolin.....	59
2.	Kaempferol	62
3.	Kuersetin.....	64
4.	Asam Kafeat	66
5.	Asam Ferulat.....	68

6. Lupeol	70
BAB V KESIMPULAN	72
A. Kesimpulan	72
B. Saran	72
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN	80

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur skema SARS-CoV-2.	6
Gambar 2. Pathway Coronavirus..	9
Gambar 3. Interaksi protein PLpro dengan native ligand.	10
Gambar 4. Interaksi protein 3CLpro dengan native ligand.....	11
Gambar 5. Interaksi protein RdRp dengan native ligand.	12
Gambar 6. Skema jalannya penelitian.....	35
Gambar 7. Model interaksi <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji Kuersetin (kanan) dengan protein target 3CLpro.....	46
Gambar 8. Model interaksi <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji Lupeol (kanan) dengan protein target 3CLpro.....	46
Gambar 9. Model interaksi <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji Kaempferol (kanan) dengan protein target 3CLpro.....	47
Gambar 10. Model interaksi <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji Luteolin (kanan) dengan protein target PLpro.	50
Gambar 11. Model interaksi <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji Kaempferol (kanan) dengan protein target PLpro.	51
Gambar 12. Model interaksi <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji Luteolin (kanan) dengan protein target RdRp.....	53
Gambar 13. Model interaksi <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji Kuersetin (kanan) dengan protein target RdRp.....	54
Gambar 14. Model interaksi <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji Kaempferol (kanan) dengan protein target RdRp.....	55
Gambar 15. Korelasi $\Delta G_{\text{binding}}$ dan persentase asam amino	56

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Kandungan senyawa kimia tanaman tin (PubChem, 2021).	13
Tabel 2. Protein target terpilih yang diunduh pada webserver PDB.....	38
Tabel 3. Tumpang tindih hasil kristalografi dengan hasil penambatan ulang.....	39
Tabel 4. Hasil <i>energy binding</i> ligan uji dengan protein target 3Clpro (PDB:6XR3)	40
Tabel 5. Hasil <i>energy binding</i> ligan uji dengan protein target PLpro (PDB:7JN2).....	41
Tabel 6. Hasil <i>energy binding</i> ligan uji dengan protein target RdRp (PDB:7AAP)	42
Tabel 7. Hasil interaksi asam amino dari ligan asli 6XR3 dan ligan uji.....	43
Tabel 8. Hasil interaksi asam amino dari ligan asli 7JN2 dan ligan uji	48
Tabel 9. Hasil interaksi asam amino dari ligan asli 7AAP dan ligan uji	51
Tabel 10. Resume aktivitas ligan uji terbaik dengan protein target.....	55
Tabel 11. Hasil prediksi ADMET menggunakan ADMETlab 2.0	58

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Binding pocket protein target 6XR3 dengan ligan uji	81
Lampiran 2. Binding pocket protein target 7JN2 dengan ligan uji	82
Lampiran 3. Binding pocket protein target 7AAP dengan ligan uji	88

DAFTAR SINGKATAN

3CLpro	<i>3-Chymotripsin Like Protease</i>
ADME	Absoprsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi
AF	Asam Ferulat
AK	Asam Kafeat
BBB	<i>Blood Brain Barrier</i>
CADD	<i>Computer Aided Drug Design</i>
CMD	<i>Command Promp</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
DILI	<i>Drug Induced Liver</i>
hERG	human Ether-a-go-go-Related Gene
H-HT	Human Hepatotoksik
HIA	<i>Human Intestinal Absorbtion</i>
KF	Kaempferol
KR	Kuersetin
LL	Linalool
LP	Lupeol
LT	Luteolin
MERS-CoV	<i>Middle East Respiratory Corona Virus</i>
Nsp	<i>Non-structural protein</i>
ORF	<i>Open reading frames</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
<i>Pgp-sub</i>	<i>P-glycoprotein-substrat</i>
PLANTS	<i>Proten-Ligand Ant System</i>
PLpro	<i>Papain-Like Protease</i>
PPB	<i>Plasma Protein Binding</i>
RAM	<i>Random Access Memory</i>

RdRp	<i>RNA-dependent RNA polymerase</i>
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
YASARA	<i>Yet Another Scientific Artificial Reality Application</i>

ABSTRAK

MUHAMMAD ABDUL ROZZAAQ, 2021, ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER TERHADAP PROTEIN TARGET COVID-19 DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIKA KANDUNGAN KIMIA TANAMAN TIN (*Ficus carica* L.), PROPOSAL SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt dan Desi Purwaningsih, S.Pd., M.Si.

COVID-19 atau dikenal dengan coronavirus merupakan salah satu virus patogen yang menyerang sistem pernapasan manusia. COVID-19 disebabkan akibat infeksi virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Tanaman tin (*Ficus carica* L.) memiliki aktivitas sebagai antivirus dengan mencegah absorpsi dan penetrasi virus dan menghambat replikasi virus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prediksi afinitas dan pola interaksi serta profil ADMET dari senyawa yang terkandung pada tanaman tin.

Penelitian ini menggunakan metode penambatan molekuler tanaman tin (*Ficus carica* L.) sebagai senyawa uji dan PLpro, 3CLpro, dan RdRp sebagai protein target COVID-19. Penambatan molekuler menggunakan *software* PLANTS, YASARA, Vega ZZ, MarvinSketch, dan Biovia DS. Prediksi ADMET menggunakan *webserver* ADMETLab 2.0.

Hasil penelitian menunjukkan beberapa senyawa tanaman tin yang memiliki nilai afinitas baik, interaksi asam amino yang berperan, dan *binding pocket* yang mirip dengan ligan asli. Senyawa kuersetin, luteolin, kaempferol, lupeol, asam kafeat, dan asam ferulat memiliki pola interaksi, afinitas, serta *binding pocket* yang baik terhadap protein target COVID-19. Prediksi profil ADMET pada penelitian ini diperoleh senyawa asam kafeat dan asam ferulat memiliki hasil ADMET yang baik sehingga kedua senyawa tersebut diprediksi memiliki profil farmakokinetika terbaik dan memiliki interaksi yang baik dengan protein target COVID-19.

Kata kunci : COVID-19, tanaman tin, *Ficus carica* L., penambatan molekuler, PLANTS, ADMETLab 2.0

ABSTRACT

MUHAMMAD ABDUL ROZZAAQ, 2021, ANALYSIS OF MOLECULAR DOCKING ON COVID-19 TARGET PROTEIN AND PHARMACOKINETIC PROFILE PREDICTION OF THE CHEMICAL CONTENT OF FIG PLANTS (*Ficus carica* L.), PROPOSAL OF THESIS, BACHELOR OF PHARMACY, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. Rina Herowati, M.Sc., Apt and Desi Purwaningsih, S.Pd., M.Si.

COVID-19 or known as coronavirus is one of the pathogenic viruses that attack the human respiratory system. COVID-19 is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Fig plants (*Ficus carica* L.) have antiviral activity by preventing virus absorption and penetration and inhibiting viral replication. This study aims to find out the prediction of affinity and interaction patterns as well as the ADMET profile of compounds contained in fig plants.

The study used the plant tin molecular propagation method (*Ficus carica* L.) as a test compound and PLpro, 3CLpro, and RdRp as the target protein COVID-19. Docking molecular uses PLANTS, YASARA, Vega ZZ, MarvinSketch, and Biovia DS software.

The results showed several plant tin compounds that had good affinity values, amino acid interactions at play, and binding pockets similar to native ligands. Quercetin, luteolin, kaempferol, lupeol, kafeic acid, and ferulic acid compounds have good interaction patterns, affinities, and binding pockets to the target protein COVID-19. The ADMET profile prediction in this study obtained by kafeic acid and ferulic acid compounds had good ADMET results so that both compounds are predicted to have the best pharmacokinetic profile and have good interaction with the target protein COVID-19.

Keywords : COVID-19, figs, *Ficus carica* L., docking molecular, PLANTS, ADMETLab 2.0

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Sejak bulan Desember 2019, pandemi COVID-19 modern pertama terjadi di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok. Sebagian besar kasus awal terkait dengan infeksi yang disebabkan oleh pasar grosir makanan laut (Huang *et al.*, 2020). Awal Maret 2020 di Indonesia melaporkan 2 kasus terkonfirmasi Covid-19. Jumlah kasus COVID-19 di seluruh negara yang tercatat hingga awal Maret 2021 sebanyak 117.428.211 kasus terkonfirmasi dengan angka kematian 2.543.755 kasus terkonfirmasi. Sementara untuk jumlah kasus COVID-19 di dunia yang tercatat 15 juni 2021 sebanyak 175,847,347 kasus terkonfirmasi dengan angka kematian 3,807,276 kasus. Indonesia sendiri tercatat 1,919,547 kasus terkonfirmasi dengan angka kematian 53,116 kasus (WHO, 2021).

Tanda dan gejala umum infeksi COVID-19 termasuk gejala penyakit pernapasan akut, seperti demam, batuk, dan sesak napas. Masa inkubasi rata-rata gejala umum infeksi COVID-19 adalah 5-6 hari. Dalam kasus yang parah, COVID-19 dapat menyebabkan pneumonia, suatu sindrom penyakit pernafasan akut, gagal ginjal, bahkan kematian. Gejala dan tanda klinis dilaporkan sebagian besar kasus adalah demam, dan ada beberapa kasus kesulitan bernapas, foto rontgen menunjukkan pneumonia berasal dari kedua paru-paru (Holshue *et al.* 2020 ; Perlman, 2020). Periode ini tergantung pada usia penderita dan keadaan sistem imun penderita. Pasien yang berusia lebih dari 70 tahun lebih pendekdaripada mereka yang berusia di bawah 70 tahun (W. Wang *et al.* 2020). Penelitian yang dilakukan Wang (2020) pada pasien yang terinfeksi virus corona di sebuah rumah sakit di Wuhan, China. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa usia penderita pada awalnya antara 42-68 tahun atau lansia yang disebabkan oleh penurunan daya tahan tubuh. Virus corona SARS manusia memiliki gen yang sama dengan SARS, sama seperti virus korona kelelawar dari barat daya China,

yang dibentuk oleh sub tipe sarbecovirus. Menurut Zhu *et al* (2020) virus penyebab pneumonia di Wuhan merupakan sub tipe *betacoronavirus* baru dari Sarbecovirus dari keluarga Coronaviridae.

Siklus replikasi virus corona dikendalikan oleh *3-Chymotrypsin Protease* (3CLpro) dan *Papain Protease* (PLpro), memiliki peran penting dalam menekan respon imun bawaan inang serta target penting untuk menghambat virus corona, selain reseptor 3CLpro dan PLpro (Luan J *et al.* 2020). Sedangkan menurut Yu R *et al* (2020) RNA virus (RdRp) merupakan RNA polimerase yang bergantung pada RNA virus dengan faktor pendamping yang memiliki aktivitas polimerase tinggi. Saat ini belum ada pengobatan yang jelas efektif untuk covid-19. Sementara itu penggunaan obat remdesivir menurut Beigel *et al* (2020) lebih unggul daripada plasebo dalam mempersingkat waktu pemulihan pada orang dewasa yang dirawat di rumah sakit dengan diagnosis covid-19 dan bukti infeksi saluran pernapasan.

Salah satu tanaman yang diduga berpotensi sebagai calon tanaman obat yaitu tanaman tin. Tanaman tin (*Ficus carica* L.) salah satu tanaman yang diduga memiliki efek sebagai antivirus. Berdasarkan penelitian sebelumnya pemberian ekstrak n-heksan 2,3 gram dengan karakteristik berwarna putih dan berbentuk gelatin serta ekstrak n-heksan-etilasetat (v/v) 0,9 gram dengan karakteristik berwarna krem dan bertekstur gelatin bahwa tanaman tin memiliki aktivitas antivirus yang mampu memperburuk integritas virus dan mencegahnya dalam penularan virus. Berdasarkan uji yang dilakukan didapatkan ekstrak P2 dan P3 memiliki aktivitas antivirus yang baik. Uji ulang yang dilakukan ekstrak P2 dan P3 mengandung asam ferulat tinggi yang mampu bekerja sebagai antivirus, selain itu juga terdapat senyawa lain berupa 3,4-Dihidrosibenzoat, asam p-OH-fenilacetat, asam p-kumarat, luteolin, N-arginin, dan asam kafeat. Ekstrak dari tanaman tin ini diduga bekerja pada sel penerima virus dengan cara mencegah adsorpsi dan penetrasi virus di dalam sel dan aktif dalam penghambatan replikasi intraseluler virus (Aref *et al.*, 2011).

Tanaman tin memiliki metabolit sekunder yang mempunyai banyak manfaat pada ekstrak tanaman tin. Metabolit sekunder tersebut yaitu psoralen,

angelisin, bergapten, β -sitosterol, kampesterol, β -amirin, sianidin-3-O-glikosida, aristolon (Marelli *et al.*, 2012 ; Loizzo *et al.*, 2017). Studi secara *in vitro* tanaman tin memiliki aktivitas antivirus terhadap virus herpes simplex, echovirus (virus yang menyerang saluran pencernaan), dan adenovirus (virus yang menyerang saluran pernafasan) (Badgujar *et al.*, 2017). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ali *et al.* (2020) secara *in silico* membuktikan bahwa efek antivirus tanaman tin khususnya α myrin, lupeol, dan luteolin menunjukkan afinitas pengikatan dengan protease utama SARS-CoV-2.

Pengenalan makromolekul target dan mekanisme kerja dari senyawa aktif dapat meningkatkan optimasi aktivitas. Jika suatu senyawa diketahui memberikan efek farmakologis, selanjutnya aktivitas obat ditargetkan dapat dioptimasi berdasarkan pola interaksi obat-target (Young *et al.* 2007). Tantangan yang dihadapi untuk menentukan target tertentu dari suatu senyawa aktif adalah proses pengujiannya yang panjang dan membutuhkan biaya yang besar karena menguji satu senyawa ke banyak makromolekul. Bidang penemuan obat *coronavirus* sangat dibutuhkan, namun pengembangan obat masih dibatasi dengan uji langsung ke pasien atau hewan uji untuk mengetahui potensinya. Salah satu metode untuk membantu menemukan senyawa potensial sebagai obat adalah penambatan molekuler merupakan salah satu metode CADD (*Computer Aided Drug Design*) yang mempertimbangkan struktur molekul senyawa yang berinteraksi dengan protein target dengan memprediksi konformasi dan ikatan energi bebasnya (Forli *et al.* 2016).

Penambatan molekuler memiliki fungsi penilaian berdasarkan mekanika molekuler, yang biasanya meliputi tolakan, ikatan hidrogen, elektrostatis, *desolvation*, dan entropi torsional. Hasil penilaian terkait dengan afinitas ligan dari protein target yang dapat memberikan petunjuk tentang mekanisme kerja senyawa yang diuji. Metode ini memiliki keunggulan dibandingkan dengan uji *in vitro* dari segi waktu yang lebih cepat dan biaya yang lebih murah (Cosconati *et al.* 2010). Dengan memanfaatkan penambatan molekuler protein target dapat diprediksi berdasarkan skor dan model interaksi ligan-protein.

Proses penelitian berbasis penambatan molekuler juga memperhatikan faktor-faktor obat tersebut terutama faktor ADME dan toksisitas, karena obat yang baik adalah obat yang diabsorpsi dengan baik. Penelitian penambatan molekuler yang telah dilakukan di masa pandemi covid-19 yang menggunakan senyawa aktif spesifik dari tanaman dan menggunakan PLANTS (*Protein-Ligand Ant System*) dengan sistem skrining.

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan data ilmiah senyawa tanaman tin terkait prediksi aktivitasnya sebagai antivirus pada *coronavirus* berdasarkan interaksi dengan protein target COVID-19 seperti PLpro, 3CLpro, dan RdRp. Penelitian dilakukan secara *in silico* dengan menggunakan PLANTS (*Protein-Ligand Ant System*) yang kemudian divisualisasikan menggunakan Biovia serta diprediksi parameter farmakokinetiknya yaitu profil ADMET dari kandungan senyawa kimia pada tanaman tin dengan menggunakan *webserver* ADMETlab 2.0.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat diambil rumusan masalah penelitian, sebagai berikut yaitu :

Pertama, senyawa apa saja yang terkandung dalam tanaman tin yang diprediksi memiliki afinitas yang efektif dengan protein target COVID-19 yaitu PLpro, 3CLpro dan RdRp?

Kedua, bagaimana pola interaksi senyawa tanaman tin yang paling baik terhadap protein target terapi COVID-19 yaitu PLpro, 3CLpro, dan RdRp?

Ketiga, bagaimana profil farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa tanaman tin yang diprediksi memiliki interaksi yang baik dengan protein target terapi COVID-19 yaitu PLpro, 3CLpro, dan RdRp?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka dapat ditarik tujuan penelitian sebagai berikut :

Pertama, mengetahui senyawa apa saja yang terkandung dalam tanaman tin yang diprediksi memiliki afinitas yang efektif dengan protein target COVID-19 yaitu PLpro, 3CLpro, dan RdRp.

Kedua, mengetahui pola interaksi senyawa tanaman tin yang paling baik terhadap protein target COVID-19 yaitu PLpro, 3CLpro, dan RdRp.

Ketiga, mengetahui profil farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa tanaman tin yang diprediksi memiliki interaksi yang baik dengan protein target COVID-19 yaitu PLpro, 3CLpro, dan RdRp.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah mampu memberikan data ilmiah senyawa dari tanaman tin sebagai obat atau agen anti *coronavirus* yang nantinya dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai obat jadi yang bisa mengurangi infeksi *coronavirus*. Manfaat lain untuk peneliti, penelitian ini dapat menambah wawasan dan ketrampilan terkait data dan metode suatu rancangan penemuan obat yaitu dengan metode docking molekuler yang berbasis komputasi dengan program *software* PLANTS.