

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA KANDUNGAN
TANAMAN BUAH ANGGUR (*Vitis vinifera*) TERHADAP RESEPTOR
COVID-19 DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIKA**

Skripsi

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Sarjana S-1



Diajukan oleh :

Renaldy

24185470A

**Kepada
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2022

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA KANDUNGAN
TANAMAN BUAH ANGGUR (*Vitis vinifera*) TERHADAP RESEPTOR
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:
Renaldy
24185470A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN

Berjudul:

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA KANDUNGAN
TANAMAN BUAH ANGGUR (*Vitis Vinifera*) TERHADAP RESEPTOR
COVID-19 DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIKA**

Oleh :

**Renaldy
24185470A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Pada
tanggal : 11 Juli 2022

Mengetahui,

Fakultas Farmasi

Universitas Setia Budi

Dekan,



Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc

Pembimbing Utama

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

Pembimbing Pendamping

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

Penguji :

1. Dr. apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si.
2. Dian Marlina, S.Farm., M.Sc., Si., Ph.D
3. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm
4. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَالَّذِينَ آمَنُوا وَعَمِلُوا الصَّالِحَاتِ لَا نُكَلِّفُ نَفْسًا إِلَّا وُسْعَهَا
أُولَئِكَ 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'aalamin 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 khususnya bapak Hardinata dan ibu Meriyani yang sudah mensupport, mendoakan, mendanai saya untuk kelancaran skripsi ini dan tentunya kasih sayang orangtua yang diberikan kepada saya tidak ada yang bisa terkalahkan.
- ❖ Sangat berterimakasih kepada Ibu Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si dan Ibu apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc yang sudah mensupport dan memberikan semangat kepada saya, meluangkan waktunya untuk membimbing saya dalam penelitian ini 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, 30 Juni 2022

Tanda Tangan

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping letters that appear to be 'R' and 'A'.

Renaldy

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT dengan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA KANDUNGAN TANAMAN BUAH ANGGUR (*Vitis vinifera*) TERHADAP RESEPTOR 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. Apt. Jason Merari Peranginangin. S.Si., M.M., M.Si. selaku pembimbing akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
4. Dr. Nuraini Harmastuti, 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 ayah dan mamak saya yang selalu mendoakan di setiap solatnya, mensupport saya, dan mengingatkan saya untuk makan dan sholat, serta semua perhatian dan kebahagiaan yang begitu banyak diberikan kepada saya.
8. Kepada teman saya Iqbal yang telah mengajarkan saya metode penambatan molekuler berbasis Autodock Vina.
9. Kepada teman-teman saya teori 2 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.

10. Kepada teman saya yang spesial yaitu Djio, Rafi, Alif, Ananta, Verdy, Ratih 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.
11. Kepada teman-teman semua yang selalu baik dengan saya, semoga kita selalu kenal dan memiliki hubungan yang baik.
12. 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, 30 Juni 2022



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
PERNYATAAN	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xiv
INTISARI.....	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. Covid-19.....	6
1. Pengertian	6
2. Prevalensi.....	7
3. Gejala.....	7
4. Pengobatan.....	8
5. Patofisiologi.....	8
B. Protein Target.....	9
1. PLpro	9
2. 3CLpro.....	10
3. RdRp.....	10
C. Buah Anggur (<i>Vitis Vinifera</i>)	11
1. Sistematika Tanaman.....	12
2. Kandungan Senyawa	12
D. Penambatan Molekuler.....	17
E. Prediksi Profil Farmakokinetika.....	19
F. Landasan Teori.....	19
G. Keterangan Empiris.....	22

BAB III METODE PENELITIAN	23
A. Populasi dan Sampel	23
B. Variabel Penelitian	23
1. Identifikasi Variabel Utama.....	23
2. Klasifikasi Variabel Utama	23
3. Definisi Operasional Variabel Utama.....	24
C. Alat dan Bahan	24
1. Alat	24
2. Bahan	25
2. Penyiapan Struktur Makromolekul.....	26
3. Validasi Metode.....	26
4. Proses Penambatan Molekuler.....	27
E. Analisis Hasil Penambatan Molekuler	28
1. Validasi	28
2. Energy Binding.....	28
3. Model Interaksi.....	28
4. Korelasi energi bebas dan persentase kesamaan residu asam amino	28
5. Prediksi ADMET	29
F. Skema Penelitian	29
BAB IV PEMBAHASAN	30
A. Penyiapan Ligan Uji.....	30
B. Validasi Metode Penambatan Molekuler	32
C. Analisa dan Visualisasi Hasil Penambatan Molekuler	33
D. <i>Energy binding</i> ligan uji.....	34
E. Asam amino.....	36
1. Protein target PLpro.....	36
2. Protein target 3CLpro	44
3. Protein target RdRp	48
G. Prediksi Profil ADMET.....	54
1. Ellagic Acid	55
2. Myricetin	60
3. Resveratrol.....	65
4. Cinnamaldehyde	69
5. Ferullic Acid.....	74
6. Vanillin	79
7. Gallic Acid.....	83

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	89
A. Kesimpulan.....	89
B. Saran.....	89
DAFTAR PUSTAKA.....	90
LAMPIRAN	96

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur Protein <i>Coronavirus</i>	7
Gambar 2. Pathway <i>Coronavirus</i>	9
Gambar 3. Interaksi protein PLpro dengan native ligand.....	9
Gambar 4. Interaksi protein 3CLpro dengan native ligand.	10
Gambar 5. Interaksi protein RdRp dengan native ligand.	11
Gambar 6. Buah Anggur (<i>Vitis vinifera</i>)	11
Gambar 7. Skema Jalannya Penelitian	29
Gambar 8. Hasil <i>energy binding</i> ligan uji dengan protein target PLpro (PDB: 7CJM)	34
Gambar 9. Hasil <i>energy binding</i> ligan uji dengan protein target 3CLpro (PDB: 6M2N).....	35
Gambar 10. Hasil <i>energy binding</i> ligan uji dengan protein target RdRp (PDB: 7ED5).....	35
Gambar 11. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji caffeic acid (kanan) dengan protein target PLpro	39
Gambar 12. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji cinnamaldehyde (kanan) dengan protein target PLpro....	39
Gambar 13. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji ellagic acid (kanan) dengan protein target PLpro.	40
Gambar 14. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji ferullic acid (kanan) dengan protein target PLpro	40
Gambar 15. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji gallic acid (kanan) dengan protein target PLpro.	41
Gambar 16. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji myricetin (kanan) dengan protein target PLpro.	42
Gambar 17. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji piceatannol (kanan) dengan protein target PLpro.	42
Gambar 18. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji quercetin (kanan) dengan protein target PLpro.	43
Gambar 19. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji resveratrol (kanan) dengan protein target PLpro.....	43
Gambar 20. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji caffeic acid (kanan) dengan protein target 3CLpro.....	46
Gambar 21. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji cinnamaldehyde (kanan) dengan protein target 3CLpro.	47

Gambar 22. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji ferullic acid (kanan) dengan protein target 3CLpro.....	47
Gambar 23. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji vanillin (kanan) dengan protein target 3CLpro.	48
Gambar 25. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji ellagic acid (kanan) dengan protein target RdRp.....	51
Gambar 26. Model interaksi native ligand (kiri) dan Ligan uji gallic acid (kanan) dengan protein target RdRp.....	52
Gambar 27. Korelasi $\Delta G_{binding}$ dan persentase asam amino.....	53

DAFTAR TABEL

Table 1. Kandungan senyawa kimia terpilih buah Anggur	13
Table 2. Parameter <i>Lipinski's Rule</i> senyawa terpilih	30
Table 3. Protein target yang terpilih	32
Table 4. Tumpang tindih hasil kristalografi dengan hasil penambatan ulang	33
Table 5. Hasil interaksi asam amino dari ligan asli 7CJM dan ligan uji	36
Table 6. Hasil interaksi asam amino dari ligan asli 6M2N dan ligan uji	44
Table 7. Hasil interaksi asam amino dari ligan asli 7ED5 dan ligan uji	48
Table 8. Hasil prediksi ADMET menggunakan ADMETlab 2.0	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Binding pocket protein target PLpro 7CJM dengan ligan uji.....	96
Lampiran 2. Binding pocket protein target 3CLpro 6M2N dengan ligan uji.....	97
Lampiran 3. Binding pocket protein target RdRp 7ED5 dengan ligan uji.....	98

DAFTAR SINGKATAN

3CLpro	<i>3-Chymotripsin Like Protease</i>
ACE2	<i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ADME	<i>Adsorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi</i>
ADT	<i>AutoDock Tools</i>
CADD	<i>Computer Aided Drug Design</i>
CM	<i>Cinnamaldehyde</i>
Covid-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CPU	<i>Central Processing Unit</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EA	<i>Ellagic Acid</i>
<i>Energy ΔG_{bind}</i>	<i>Energi Gibbs Binding</i>
FA	<i>Ferullic Acid</i>
GA	<i>Gallic Acid</i>
GB	<i>Giga Byte</i>
KEGG pathway	<i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
MC	<i>Myricetin</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	<i>Protein Data Bank</i>
PLpro	<i>Papain-Like Protease</i>
PP	<i>Poliprotein</i>
RAM	<i>Random Acces Memory</i>
RdRp	<i>RNA-dependent RNA polymerase</i>
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RTC	<i>Replication-Transcription Complex</i>
RV	<i>Resveratrol</i>
SARS-Cov-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
VL	<i>Vanillin</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

INTISARI

RENALDY, 2022, ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA KANDUNGAN TANAMAN BUAH ANGGUR (*Vitis vinifera*) TERHADAP RESEPTOR COVID-19 DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIKA, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si. dan apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc.

Covid-19 (*Coronavirus disease*) adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-COV-2 yang saat ini belum ditemukan obatnya, tetapi telah dilaporkan bahwa senyawa aktif buah anggur dapat menghambat protein SARS-COV-2. Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi afinitas dan pola interaksi senyawa kimia buah anggur dengan protein target dan prediksi profil farmakokinetika sebagai kandidat antivirus Covid-19.

Dilakukan analisis penambatan molekuler dengan metode Autodock Vina. Pemilihan senyawa uji berdasarkan studi literatur dan *web server* Phytochem dan Pubchem dengan melihat parameter *Lipinski's rule of five*. Pemilihan protein target Covid-19 berdasarkan studi literatur dan *web server* Protein Data Bank (PDB). Visualisasi hasil penambatan molekuler menggunakan Autodock PyRx, PyMOL, dan Biovia DS. Prediksi profil sifat farmakokinetik menggunakan *web server* ADMETLab 2.0.

Hasil prediksi penambatan molekuler menunjukkan bahwa beberapa senyawa kimia buah anggur yaitu senyawa *ellagic acid*, myricetin, dan resveratrol memiliki hasil interaksi yang baik pada protein target PLpro (PDB:7CJM). Senyawa cinnamaldehyde, *ferullic acid*, dan vanillin memiliki hasil interaksi yang baik pada protein target 3CLpro (PDB:6M2N). Senyawa *ellagic acid* dan *gallic acid* memiliki hasil interaksi yang baik pada protein target RdRp (PDB:7ED5). Senyawa *ellagic acid*, resveratrol, *ferullic acid*, dan *gallic acid* memiliki prediksi profil farmakokinetika dan toksisitas yang baik.

Kata Kunci : Covid-19, buah anggur (*Vitis Vinifera*), penambatan molekuler, Autodock Vina, ADMETLab 2.0

ABSTRACT

RENALDY, 2022, ANALYSIS OF DOCKING MOLECULAR OF GRAPE PLANT CONTENT COMPOUNDS (*Vitis vinifera*) AGAINST COVID-19 RECEPTORS AND PREDICTION OF PHARMACOKINETIC PROFILE, THESIS, PHARMACY UNDERGRADUATE STUDY PROGRAM, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Guided by Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si. and apt. Fransiska Leviana, S.Farm., M.Sc.

Covid-19 (*Coronavirus disease*) is a disease caused by the SARS-COV-2 virus for which no cure has been found, but it has been reported that the active compounds of grapes can inhibit the SARS-COV-2 protein. This study aims to predict the affinity and interaction patterns of grape fruit chemical compounds with target proteins and predict their pharmacokinetic profiles as covid-19 antiviral candidates.

Molecular tethering analysis was carried out by the Autodock Vina method. Selection of test compounds based on literature studies and *web servers* of Phytochem and Pubchem by looking at the parameters of *Lipinski's rule of five*. The selection of covid-19 target proteins is based on literature studies and the Protein Data Bank (PDB) *web server*. Visualization of molecular tethering results using Autodock PyRx, PyMOL, and Biovia DS. Prediction of pharmacokinetic properties profiles using the ADMETLab 2 web server.

The results of the prediction of molecular tethering show that several chemical compounds of grapes, namely ellagic acid, myricetin, and resveratrol compounds, have good interaction results on the target protein PLpro (PDB: 7CJM). The compounds cinnamaldehyde, ferullic acid, and vanillin had good interaction results on the target protein 3CLpro (PDB:6M2N). Ellagic acid and gallic acid compounds have good interaction results on the target protein RdRp (PDB:7ED5). Compounds of ellagic acid, resveratrol, ferullic acid, and gallic acid have good predictions of pharmacokinetic profile and toxicity.

Keywords: Covid-19, grape (*Vitis Vinifera*), docking molecular, Autodock Vina, ADMETLab 2.0

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Virus merupakan agen infeksius paling kecil yang mempunyai ukuran 20-300 nm, mengandung DNA dan RNA saja serta mempunyai komposisi kimia dan bentuk yang bervariasi. Virus corona atau Covid-19 sampai saat ini masih menjadi permasalahan di dunia. Covid-19 diklasifikasikan sebagai virus RNA yang memiliki ukuran 120-220 nm (Wu *et al.*, 2020). Virus corona yang menyebabkan penyakit pada manusia yaitu khususnya virus MERS-CoV dan SARS-Cov-2 merupakan virus zoonotik (Rahman and Tamanna, 2020). SARS-Cov-2 diduga munculnya kasus awal yang telah terjadi di pasar seafood basah di huanan dengan penjualan hewan ilegal (Rahman and Tamanna, 2020). Diduga Covid-19 berasal dari penularan hewan ke manusia dan dari manusia ke manusia. Munculnya Covid-19 pertama kali karena adanya corona virus di wuhan. Covid-19 merupakan penyakit yang dapat menginfeksi saluran pernafasan dan menular (Handayani *et al.*, 2020). Beberapa obat antivirus menurut penelitian terbaru telah diujicobakan terhadap pasien Covid-19 yaitu Hidroksiklorokuin (Mahevas *et al.*, 2020), Tocilizumab (Xu *et al.*, 2020). Lopinavir-Ritonavir dan Ribavirin (Hung *et al.*, 2020), Remdesivir (Wang *et al.*, 2020). Selain itu, akhir-akhir ini telah diproduksi vaksin Sinovac, Astrazeneca, Moderna, Prizer Inc dan BioNTech, Novavax, Sputnik, Janssen, Convidencia, Zifivax, Sinopharm dari berbagai negara di seluruh dunia.

Secara singkat, proses siklus hidup SARS-CoV-2 diawali dengan menempelnya virus di reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) di permukaan sel inang yang sudah difasilitasi oleh protein *spike* (protein S) dan memiliki bagian struktur menyerupai paku pada virus. Selanjutnya merupakan proses masuknya virus ke dalam sel inang yang berfungsi melepaskan materi genetik dengan difasilitasi oleh protein transmembran TMPRSS (Hoffmann *et al.*, 2020). Setelah di dalam sel inang dilepaskan materi genetik virus, terjadi perbanyakan materi genetik dan proses tranlasi serta beberapa protein merakit partikel virus baru yaitu protein *Papain-like protease* diantaranya (PLpro),

3CLpro, dan RdRp (Zhavoronkov *et al.*, 2020). Partikel virus (virion) akan lepas dari sel dalam bentuk sempurna di sel yang terinfeksi dari eksositosis serta mencari sel inang lainnya. Pada proses siklus hidup virus protein-protein yang terlibat merupakan target senyawa antivirus yang efektif (Zhang *et al.*, 2020)

Negara yang termasuk subtropis dan kaya keanekaragaman hayati yaitu negara Indonesia dengan berbagai macam tanaman untuk dimanfaatkan sebagai pengobatan. Tanaman merupakan salah satu keanekaragaman hayati yang berlimpah dan beragam, keanekaragaman tumbuhan obat merupakan sumber daya alam di Indonesia yang cukup potensial dikembangkan dan dimanfaatkan oleh masyarakat sebagai bahan baku obat tradisional (Krysanti dan Simon, 2014). Buah anggur merupakan salah satu tanaman yang banyak dikenal dan diteliti sebagai obat tradisional yang memiliki kandungan senyawa yang penting yaitu seperti flavanoid, polifenol, prosianidin, anthosianin, proanthosianidin, dan resveratrol (Nassiri dan Hosseintadeh, 2009).

Ekstrak biji anggur telah banyak digunakan sebagai suplemen makanan karena banyak sifat bioaktivitasnya, termasuk antioksidan, hepatoprotektif, neuroprotektif, kardioprotektif, antikanker, antiinflamasi, antipenuaan, dan efek antimikroba (Bagchi *et al.*, 2014). Menurut Palmara *et al.*, (2005) beberapa penelitian menunjukkan adanya senyawa yang ditemukan dalam buah anggur seperti senyawa polifenol non flavonoid dan resveratrol yang dapat mempengaruhi beberapa jalur sinyal intraseluler dari virus influenza yang diselidiki. Senyawa piceatannol yang terdapat dalam buah anggur dan diisolasi memiliki aktivitas menghambat protein *spike* dari SARS-CoV-2 (Wu *et al.*, 2020). Ekstrak biji anggur mengandung sejumlah besar senyawa fenolik, termasuk asam galat, (+)-katekin, epikatekin, procyanidin dimer, dan proanthocyanidins yang diduga sebagai komponen bioaktif utama terhadap penyakit antivirus (Shi *et al.*, 2003). Quercetin telah ditemukan untuk menunjukkan aktivitas antivirus tergantung dosis in vitro terhadap virus pernapasan syncytial, poliovirus tipe 1, HSV-1, dan HSV-2. Dilaporkan juga bahwa quercetin memiliki potensi kemampuan sebagai profilaksis terhadap infeksi virus Ebola (Hasan *et al.*, 2020). Kaempferol, flavonol lain yang diekstraksi dari daun *ficus Benjamina*, telah menunjukkan aktivitas penghambatan terhadap virus HCMV, HSV-1, HSV-2, dan influenza (Zakaryan *et al.*, 2017).

Selain dilakukan penelitian menggunakan metode uji *in vitro* dan *in vivo* dapat dilakukan dengan pengujian lain seperti uji *in silico* dengan metode studi teknik penambatan molekuler yang banyak digunakan dalam penelitian sebagai jalan penemuan dan pengembangan obat baru, yaitu dengan metode *Computer-Aided Drug Design* (CADD) yang dapat menghemat waktu dan biaya dalam proses pemilihan senyawa aktif (Trott *et al.*, 2009). Metode seperti ini bermanfaat untuk mengeksplorasi pemilihan senyawa aktif dan fungsi protein target yang berfungsi memprediksi konformasi pengikatan energi bebas ikatan antara reseptor dan ligan uji. Pemilihan senyawa secara virtual memberi hasil informasi data reaksi senyawa dan data senyawa yang berinteraksi yang berfungsi mengidentifikasi inhibitor baru agar dapat mengembangkan obat lebih lanjut (Forli *et al.*, 2016).

Metode penambatan molekuler memberikan keunggulan dapat menghemat waktu dan biaya yang lebih murah dibandingkan pada uji *in vivo* dan uji *in vitro*. Metode ini berfungsi berdasarkan penilaian terhadap mekanika molekuler, seperti ikatan hidrogen, elektostika, tolakan, entropi torsiona dan desolvation. Mekanisme kerja pada senyawa yang diuji memberikan hasil penilaian dengan afinitas ligan terhadap protein target (Cosconati *et al.* 2010). Proses penelitian dengan metode studi penambatan molekuler dapat juga melihat dan memperhatikan beberapa faktor dari senyawa tersebut seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Senyawa yang dapat diabsorpsi oleh tubuh dan memberikan efek bagi tubuh adalah senyawa yang baik. Metode penelitian yang dilakukan pada masa pandemi Covid-19 ini menggunakan senyawa aktif dari tanaman buah anggur dan menggunakan bantuan *software* Autodock Vina dengan sistem skrining pada senyawa (Murugan *et al.*, 2020).

Pemilihan senyawa uji pada buah anggur berdasarkan studi literatur dan *web server* Phytochem dan Pubchem diperoleh 23 senyawa yang terpilih, selanjutnya dilakukan pemilihan senyawa kembali dengan melihat parameter *Lipinski's rule of five* karena harus memenuhi parameter *Lipinski's Rule of Five* sebelum dilakukan proses penambatan molekul. *Lipinski's Rule of Five* merupakan salah satu parameter prediksi profil farmakokinetika meliputi berat molekul senyawa, hidrogen donor senyawa, hidrogen akseptor senyawa dan nilai logP. Untuk memenuhi parameter *Lipinski's Rule of Five*, nilai berat molekul senyawa ≤ 500 gram/mol, nilai hidrogen donor ≤ 5 , nilai

hidrogen akseptor ≤ 10 , dan nilai $\log P \leq 5$ (Rev 2001). Menurut Killo dkk, 2019 *Lipinski Rule of five* dapat menentukan sifat fisikokimia ligan untuk menentukan karakter hidrofobik atau hidrofilik suatu senyawa melalui membran sel oleh difusi pasif. Aturan ini disebut "*Lipinski Rule of Five*". Maka diperoleh senyawa terpilih sebanyak 14 senyawa memiliki nilai *druglikeness* 100% yang berarti memenuhi semua parameter *Lipinski's Rule of Five*.

Pemilihan protein target Covid-19 berdasarkan studi literatur dan *web server* protein data bank (PDB). Untuk memvisualisasikan hasil penambatan molekuler dapat menggunakan *software* Autodock PyRx, PyMOL, dan Bovaia Discovery Studio 2021 dengan memenuhi syarat dikatakan valid apabila nilai RMSD kurang dari 2 Å semakin mendekati 0 nilai kesejajaran semakin baik dan mengetahui prediksi profil sifat farmakokinetik senyawa uji pada buah anggur karena perancangan obat bertujuan untuk menemukan senyawa yang dapat berinteraksi secara efektif terhadap protein target. Obat akan mengalami beberapa fase farmakokinetika yang meliputi proses absorpsi di saluran pencernaan, distribusi melalui darah, metabolisme menjadi bentuk senyawa metabolit aktif dan diekskresikan keluar tubuh. Untuk memprediksi profil farmakokinetika dapat menggunakan *web server* ADMETLab 2.0.

Dengan berjalannya waktu diharapkan penelitian ini agar dapat memberikan hasil gambaran prediksi interaksi atau aktivitas senyawa dengan protein target dan sifat fisikokimia dari senyawa buah anggur sebagai kandidat antivirus yang menggunakan penambatan molekuler secara *in silico* dengan komputerisasi metode Autodock Vina dengan pemilihan protein target Covid-19 yaitu PLpro, 3CLpro, RdRp.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Senyawa aktif apakah yang terkandung dalam buah anggur yang diprediksi memiliki afinitas yang baik dengan protein target Covid-19 ?
2. Bagaimanakah gambaran pola interaksi senyawa aktif buah anggur tersebut terhadap protein target Covid-19 ?

3. Bagaimanakah prediksi profil ADME dari senyawa aktif buah anggur tersebut yang memiliki interaksi yang baik dengan protein target Covid-19 ?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan dalam penelitian kali ini, yaitu :

1. Mengetahui senyawa aktif apakah yang terkandung dalam buah anggur yang diprediksi memiliki afinitas yang baik dengan protein target Covid-19.
2. Mengetahui bagaimana gambaran pola interaksi senyawa aktif buah anggur tersebut dengan protein target Covid-19.
3. Mengetahui bagaimana prediksi profil ADME dari senyawa aktif buah anggur tersebut yang memiliki interaksi yang baik dengan protein target Covid-19.

D. Manfaat Penelitian

Berdasarkan tujuan penelitian di atas, maka manfaat penelitian kali ini yaitu sebagai berikut :

1. Mampu memberikan ilmu dan kontribusi informasi data ilmiah senyawa buah anggur yang memiliki aktifitas terhadap virus protein target Covid-19.
2. Mampu memberikan kontribusi sebagai tambahan informasi untuk melakukan penelitian berikutnya agar dapat menemukan obat baru antivirus Covid-19.
3. Manfaat yang didapatkan oleh peneliti yaitu : wawasan, kemahiran dan *soft skill* peneliti mengenai metode penambatan molekuler yang berbasis komputasi dengan program software Autodock Vina.