

**TINJAUAN LITERATUR DAN *DOCKING* BEBERAPA
ANTIVIRUS BAHAN ALAM SEBAGAI KANDIDAT
OBAT COVID-19**

**LITERATUR REVIEW AND DOCKING OF SEVERAL
ANTIVIRALS AS COVID-19 DRUG CANDIDATES**

Disusun dan diajukan oleh

DEPI DAMAYANTI

N011 18 1034



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**TINJAUAN LITERATUR DAN *DOCKING* BEBERAPA ANTIVIRUS BAHAN
ALAM SEBAGAI KANDIDAT OBAT COVID-19**

**LITERATUR REVIEW AND DOCKING OF SEVERAL ANTIVIRALS AS COVID-
19 DRUG CANDIDATES**

SKRIPSI

untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana

DEPI DAMAYANTI

N011 18 1034

PROGRAM STUDI FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**TINJAUAN LITERATUR DAN DOCKING BEBERAPA ANTIVIRUS BAHAN
ALAM SEBAGAI KANDIDAT OBAT COVID-19**

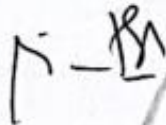
DEPI DAMAYANTI

N011 18 1034

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt
NIP. 19751117 200012 2 001



Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt
NIP. 1986111 201504 1 001

Pada Tanggal, 5 Juni 2022

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**TINJAUAN LITERATUR DAN DOCKING BEBERAPA ANTIVIRUS BAHAN
ALAM SEBAGAI KANDIDAT OBAT COVID-19**

**LITERATUR REVIEW AND DOCKING OF SEVERAL ANTIVIRALS AS COVID-
19 DRUG CANDIDATES**

Disusun dan diajukan oleh:

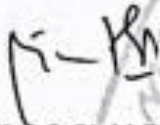
**DEPI DAMAYANTI
N011 18 1034**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin
pada tanggal 5 Juli 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



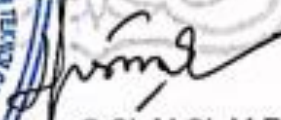
Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt
NIP. 19751117 200012 2 001



Muhammad Nur Amir, S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 1986111 201504 1 001



Ketua Program Studi S1 Farmasi,
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin



Nurhasan Hasah, S.Si., M.Si., M.Pharm.Sc., Ph.D., Apt.
NIP. 19860116 201012 2 009

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Depi Damayanti
Nim : N011 18 1034
Program Studi : Farmasi
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa Skripsi dengan judul "Tinjauan Literatur Dan Docking Beberapa Antivirus Bahan Alam Sebagai Kandidat Obat COVID-19" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta lain. Apabila dikemudian hari skripsi karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, 5 Juni 2022

Yang Menyatakan



Depi Damayanti

DAFTAR ISI

	halaman
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ixi
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xivi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1 COVID-19	5
II.1.1 Struktur COVID-19	6
II.1.2 Siklus Hidup Virus	8
II.2 Antivirus dari Senyawa Bahan Alam	9
II.2.1 Mekanisme antivirus	10
II.3 Target Antivirus Senyawa Bahan Alam terhadap virus	11

II.3.1 Glikoprotein S	11
II.3.2 TMPRSS2	11
II.3.3 3CLpro dan PLpro	12
II.3.4 RdRp	12
II.3.5 Protein N	13
II.3.6 Target Lain	13
II.4 Senyawa Antivirus Bahan Alam	14
II.4.1 Kumarin	14
II.4.2 Flavonoid	15
II.4.3 Terpenoid	18
II. 4.4 Alkaloid	20
II. 4.5 Fenolik	21
II. 4.6 Kurkumin	23
II. 4.7 Glukosida	24
II. 4.8 Xanthon	25
II. 4.9 Guaiakol	25
II. 4.10 Chalcones	26
II. 4.11 Lignan	27
II. 4.12 Organosulfur	28
II. 4.13 Antharquinon	28
II.5 Tipe tipe ikatan kimia pada interaksi obat-reseptor	29

II.6 Asam Amino	32
II.7 Karakteristik Asam Amino	34
BAB III METODE PENELITIAN	36
III.1 Alat dan Bahan	36
III.2 Cara Kerja	36
III.2.1 Literatur Review	36
III.2.1.1 Desain Penelitian	36
III.2.1.2 Tahapan Literature Review	37
III.2.2 <i>Molecular Docking</i>	40
III.2.2.1 Preparasi Mpro	40
III.2.2.2 Pembuatan kotak gridbox	40
III.2.2.3 Validasi metode <i>docking</i>	41
III.2.2.4 Preparasi ligan	41
III.2.2.5 Visualisasi Senyawa	42
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	43
IV.1 Hasil Skrining Senyawa Antivirus Bahan Allam	43
IV.2 Hasil Visualisasi Struktur Senyawa	59
V. KESIMPULAN DAN SARAN	75
V.1 Kesimpulan	76
V.2 Saran	77
DAFTAR PUSTAKA	78

ABSTRAK

DEPI DAMAYANTI. Tinjauan Literatur Dan *Docking* Beberapa Antivirus Bahan Alam Sebagai Kandidat Obat COVID-19 (dibimbing oleh Yusnita Rifai dan Muh Nur Amir)

Penyakit infeksi merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Baru-baru ini COVID-19 menjadi penyakit menular utama yang telah merenggut banyak nyawa manusia di dunia dan dinyatakan sebagai sebuah pandemi. Dalam usaha penanggulangan COVID-19 beberapa obat telah digunakan untuk menyembuhkan pasien COVID-19, namun obat-obatan tersebut memiliki efek samping yang berbahaya dan tingkat toksisitas yang tinggi bagi pasien sehingga beberapa obat-obatan tersebut tidak direkomendasikan dan harus digunakan secara eksperimental. Saat ini, berbagai senyawa bahan alam sedang dieksplorasi secara ekstensif sebagai kandidat obat COVID-19. Terdapat banyak penelitian telah membuktikan komponen senyawa tanaman dapat melawan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus. Penelitian ini bertujuan untuk mencari kandidat obat dari senyawa bahan alam yang bersifat sebagai antivirus dan memiliki peluang untuk pengobatan COVID-19. Pencarian kandidat obat dilakukan dengan memanfaatkan tinjauan literatur dan metode *in silico* berupa *molecular docking* terhadap senyawa antivirus bahan alam yang memiliki potensi sebagai kandidat obat COVID-19 untuk pengembangan dan desain obat baru. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebanyak 20 senyawa antivirus bahan alam dari berbagai golongan senyawa menunjukkan potensinya sebagai kandidat obat COVID-19 dengan target yang berbeda-beda terhadap virus SARS-CoV-2. Pada hasil pengujian simulasi *molecular docking* diperoleh afinitas senyawa antivirus bahan alam yaitu senyawa Nimbin dan Sinigrin dengan afinitas yang sangat mendekati *native ligand* yaitu -6.7 dan -6.5, senyawa ginkgetin memiliki potensi yang paling kuat dengan afinitas -9.9, senyawa Eleutheroside B1, Andrographolide, Epigallocatechin gallate, Curcumin, Emodin, Kuersetin, Piperine, Alpha Mangostin, isoliquiritigenin, Myricetin, Quinine, Diphyllin, Biochanin A, dan Xanthorrhizol yang secara berturut turut memiliki afinitas -7.2, -6.8, -8.2, -7.1, -7.2, -7.4, -7.0, -7.1, -7.7, -7.4, -7.0, -7.6, -7.1, dan -7.2, yang berarti memiliki potensi sebagai kandidat obat COVID-19. Hasil perbandingan visualisasi struktur senyawa bahan alam dengan *native ligand* menunjukkan kemiripan ikatan interaksi yang identik pada sisi aktif *Main Protease* yang memiliki pengaruh pada Mpro COVID-19.

Kata Kunci: Bahan Alam, Antivirus, *Molecular Docking*, *Main Protease* (Mpro) COVID-19, COVID-19

ABSTRACT

DEPI DAMAYANTI. Literatur Review and Docking of Several Antivirals as COVID-19 Drug Candidates (supervised by Yusnita Rifai and Muh Nur Amir)

Infectious disease is one of the main cause of morbidity and mortality across the world. Recently COVID-19 become the main infectious disease that have claimed many human lives in the world and declared as a pandemic. In the effort to overcome COVID-19, several medicine have been used to cure COVID-19 patient, but those medicine come with dangerous side effect and high level of toxicity for the patient so that some of the medicines are not recommended and should be used experimentally. Currently, various natural compound are explored extensively for COVID-19 medication candidate. There are many studies verify that natural compound can resist diseases caused by viral infection. This study aimed to search for drug candidate from natural compound with antiviral effect and chances to cure COVID-19. Drug candidate are searched by utilizing literature review and in silico method in the form of molecular docking toward potential natural antiviral compound as COVID-19 drug candidate for development and new drug design. Study result showed that 20 natural antiviral compound from various compound group exhibit potential as COVID-19 drug candidate with different target against SARS-CoV-2 virus. Molecular docking simulation test showed that affinity of natural antiviral compound, namely Nimbin and Sinigrin are close to ligand native that are -6,7 and -6,5. Ginkgetin compound possess the strongest potential with affinity of -9,9, Eleutheroside B1 compound, Andrographolide, Epigallocatechin gallate, Curcumin, Emodin , Quercetin, Piperine, Nimbin, Alpha Mangostin, isoliquiritigenin, Myricetin, Quinine, Diphyllin, Biochanin A, and Xanthorrhizol compound possess affinity -7.2,-6.8, -8.2, -7.1, -7.2, -7.4, -7.0, -7.1, -7.7, -7.4,-7.0, -7.6, -7.1, and -7.2,. respectively, which means that they have potential as COVID-19 drug candidate. Visualization of natural compound structure comparison showed similarity of bond interaction identical at active side Main Protease (Mpro) that have effect on COVID-19 Mpro.

Keywords: Natural Ingredients, Antiviral, *Main Protease* (Mpro) COVID-19 Molecular Docking, COVID-19

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Penyakit infeksi merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Beberapa penyakit menular utama yang telah merenggut banyak nyawa manusia di dunia, sebagai pandemi, adalah Ebola, SARS (*severe acute respiratory syndrome*), Malaria, AIDS (*Acquired immuno-deficiency syndrome*), Influenza, Tuberkulosis dan baru-baru ini coronavirus COVID-19 (Ben-Shabat S., 2020).

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. *World Health Organisation* (WHO) telah menyatakan COVID-19 sebagai sebuah pandemi (Purba, 2021). Awalnya, penyakit ini dinamakan sementara sebagai 2019 novel coronavirus (*2019-nCoV*), kemudian WHO mengumumkan nama baru pada 11 Februari 2020 yaitu *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) (WHO., 2020).

Dalam usaha penanggulangan wabah COVID-19, beberapa pendekatan pengobatan telah dilakukan, salah satunya yaitu dengan mencoba beberapa antivirus yang telah terbukti efektif dalam menghambat perkembangan SARS-CoV dan MERS-CoV (Pandey P *et al.*, 2020). Terdapat beberapa daftar potensi obat dengan khasiat terapeutik dan efek farmakologis yang tepat sebagai terapi pada pasien COVID-19, seperti

remdesivir yang merupakan obat yang disetujui oleh FDA sebagai obat terapi COVID-19 pada pasien rawat inap dewasa dan pediatrik, lopinavir/ritonavir merupakan obat yang disetujui FDA sebagai anti-HIV dan memiliki aktivitas penghambatan pada enzim protease COVID-19, oseltamivir, klorokuin, hidroklorokuin dan kortikosteroid (Rusdi MS., 2021), namun beberapa obat tersebut memiliki efek samping yang berbahaya dan tingkat toksisitas yang tinggi bagi pasien, sehingga beberapa obat-obatan tersebut tidak direkomendasikan dan harus digunakan secara eksperimental pada pasien COVID-19 dengan pedoman penelitian yang harus dipatuhi (Hong, Y *et al*, 2021). Saat ini obat tradisional sedang dieksplorasi secara ekstensif sebagai obat penatalaksanaan COVID-19 yang potensial (Pandey P., 2020). Terdapat banyak penelitian telah membuktikan komponen senyawa tanaman dapat melawan penyakit yang disebabkan oleh infeksi virus. Dalam penelitian Narkede R *et al.*, (2020) melaporkan bahwa beberapa senyawa alami dari bahan alam yang diidentifikasi dengan analisis *docking* berupa *glycyrrhizin*, *bicylogermecrene*, *tryptanthrine*, β -sitosterol, *indirubin*, *indican*, *indigo*, *hesperetin*, *crysophanic acid*, *rhein*, *berberine* and β -*caryophyllene* menunjukkan potensinya sebagai inhibitor protease utama COVID-19 (Narkede R. *et al*, 2020). Dalam penelitian Sharma S (2021), melaporkan bahwa genom CoV mengkode dua protein yaitu *ppla* dan *pplb* yang terlibat dalam aktivitas *spike*, membran, *envelop nucleoprotein*, replikasi, dan polimerase virus, fungsi ini dilakukan oleh protease utama *Main protease enzyme/3-Chymotrypsin-like protease* (Mpro/3CLpro).

Mengingat perannya dalam pemrosesan poliprotein dan pematangan virus, Mpro dianggap sebagai target yang cocok untuk pengembangan inhibitor virus. Salah satu strategi terapi baru untuk infeksi virus selain dari desain dan sintesis kimia inhibitor protease adalah pencarian inhibitor enzim Mpro/3CLpro di antara senyawa alami untuk mendapatkan kandidat obat dengan efek samping yang rendah (Sharma S., 2021). Tanaman memiliki potensi yang cukup besar untuk pengobatan virus karena ketersediaannya yang cukup banyak dan dapat menghasilkan metabolit yang dapat memberikan efek penghambatan pada enzim, protein dan propagasi dari virus (Yonesi M, 2020). Dalam Penemuan dan pengembangan obat baru membutuhkan biaya uji klinis dan laboratorium yang tinggi, memakan waktu yang cukup lama, sehingga berbagai teknik bioinformatika saat ini digunakan dalam desain obat baru. Salah satu perangkat lunak yang digunakan untuk merancang obat adalah *Molecular docking* (Sharma S., 2021). Skrining berbasis *in silico* telah berulang kali terbukti bermanfaat untuk memenuhi tantangan khusus dalam penemuan obat antivirus, seperti penemuan agen antivirus influenza berupa senyawa flavonoid yang menunjukkan aktivitas yang kuat terhadap strain H1N1 dengan menggunakan skrining virtual (Murgueitio M. *et al.*, 2012).

Dalam penelitian Musarra P dan Shah M.A *et al*, (2021), melaporkan bahwa berbagai macam komponen senyawa fitokimia yang aktif beserta turunannya, seperti senyawa kumarin, flavonoid, terpenoid, senyawa organosulfur, lignan, polifenol, saponin, anthraquinone, alkaloid, glikosida

dan sebagian besar senyawa alami yang berasal dari tumbuhan telah dilaporkan menunjukkan aktivitas sebagai antivirus (Musarra P. dan Shah M.A. *et al.*, 2021) sehingga dapat dijadikan sebagai kandidat obat COVID-19 melalui penghambatan protease utama (Mpro) SARS-CoV-2.

I.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, adapun rumusan masalah yang diperoleh adalah sebagai berikut.

1. Bagaimana hasil kaji dari literatur review golongan senyawa antivirus bahan alam terhadap peluangnya sebagai kandidat obat COVID-19?
2. Bagaimana afinitas beberapa senyawa antivirus bahan alam terhadap main protease (Mpro) COVID-19?
3. Bagaimana pengaruh interaksi struktur kimia senyawa antivirus bahan alam terhadap main protease (Mpro) COVID-19?

I.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, adapun tujuan penelitian yang diperoleh adalah sebagai berikut.

1. Untuk mereview dan mengkaji golongan senyawa antivirus bahan alam yang memiliki peluang sebagai kandidat obat COVID-19 dengan menggunakan metode *literatur review*
2. Untuk mengetahui afinitas beberapa senyawa antivirus bahan alam terhadap main protease (Mpro) COVID-19 dengan metode *docking*.
3. Untuk mengetahui pengaruh interaksi struktur kimia senyawa antivirus bahan alam terhadap main protease (Mpro) COVID-19

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

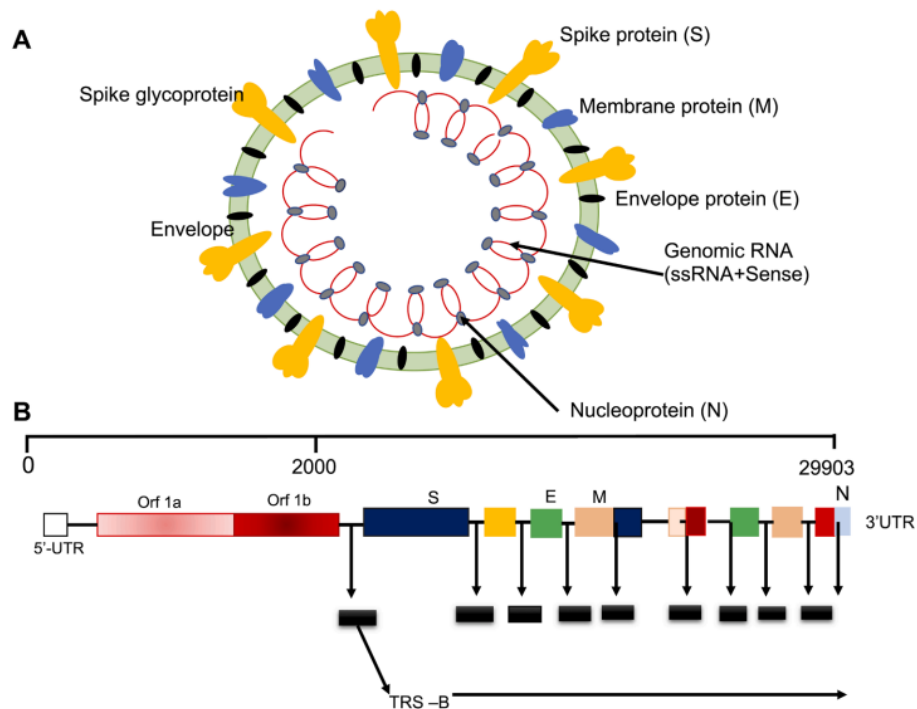
II.1 COVID-19

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS CoV-2) ditemukan di Wuhan, provinsi Hubei, Cina, yang menjadi *epidemic pneumonia* pada Januari 2020, dimana kelelawar menjadi inang reservoirnya (Ciotti M *et al.*, 2020). Saat ini telah diketahui bahwa COVID-19 menggunakan *Angiotensin converting Enzyme 2 (ACE2)* sebagai reseptor untuk menginfeksi manusia. COVID-19 dibantu oleh protein S (*spike*) untuk berikatan dengan ACE2 pada sel inang manusia dan memulai siklus hidupnya dengan bantuan *Main Protease (MPro)* dalam proses replikasinya (Dewi YK., 2020). COVID-19 terdiri dari keluarga besar virus yang beragam dan diklasifikasikan menjadi empat genera: α -CoV, β -CoV, γ -CoV, and δ -CoV (Chtita *et al.*, 2021).

Proses infeksi COVID-19 dimulai dengan masa inkubasi virus yang lamanya sekitar 3-14 hari, pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal (sedikit menurun) dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal), virus akan menyebar melalui aliran darah, terutama pada jaringan yang mengekspresi menggunakan *Angiotensin converting Enzyme 2 (ACE2)* seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung, gejala pada fase ini umumnya ringan. Selanjutnya, serangan kedua terjadi 4-7 hari setelah timbul gejala awal, pasien masih mengalami demam dan mulai merasakan sesak, lesi yang terdapat pada paru-paru memburuk, limfosit akan

menurun, penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tak terkontrol, terjadi badai sitokin yang mengakibatkan terjadinya ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), sepsis, dan komplikasi lainnya pun dapat terjadi (Susilo A. dkk., 2020). COVID-19 menyebabkan kematian yang tertinggi karena kemampuannya untuk merangsang bagian dari bawaan respon imun yang disebut inflamasi, yang dapat menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi yang tidak terkontrol, sehingga menyebabkan terjadinya badai sitokin dan kerusakan parah pada epitel pernapasan (Agrawal PK *et al.*, 2021)

II.1.1 Struktur COVID-19



Gambar 1. Struktur virus (A) dan Genom virus (B) (Sumber: Mishra, S. K., & Tripathi, T., 2021)

COVID-19 merupakan RNA rantai tunggal bermuatan positif yang tidak tersegmentasi. Secara struktural merupakan virus berselubung dengan bentuk bola atau *pleomorfik* dengan ukuran genom ~29 Kb RNA, yang berada di antara ukuran genom SARS-CoV (~28 Kb) dan MERS-CoV (~30 Kb). Ukuran UTR berbeda di antara SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, dan MERS-CoV. Dua pertiga dari genom virus terletak di ujung 5' terdiri dari ORF pertama (ORF1a/b), ORF1a dan ORF1b yang berisi *frameshifts* yang mengkodekan dua polipeptida panjang (pp1a dan pp1ab) dan menghasilkan 16 protein non-struktural (nsp1–16). Polipeptida pada COVID-19 diproses oleh virus yang dikodekan (*chy motrypsin-like-3cLpro/main protease-Mpro-nsp5/Papain like-nsp3*) protease. Sepertiga genom di dekat ujung 3' (ORF 10 dan 11) mengkodekan empat protein struktural utama: spike (S), membran (M), amplop (E), dan nukleokapsid (N). Protein-M merupakan protein yang paling banyak yang membentang di bilayer membran dan mempertahankan bentuk virion serta berperan penting selama pertunasan virus dari sel inang. Protein-E adalah protein trans membran hidropatik yang kaya akan valin dan leusin yang penting untuk proses patogenesis virus. Protein S, M, dan E bersama-sama membentuk amplop virus. Protein E dan M memainkan peran penting dalam entri virus, replikasi, dan perakitan partikel dalam sel inang manusia. Protein N, membentuk nukleokapsid, yang mempertahankan struktur genom di dalam amplop dan memainkan peran penting dalam perakitan virus dan respon seluler sel terhadap infeksi virus. (Mishra, S. K., & Tripathi, T., 2021).

II.1.2 Siklus Hidup Virus

Rute masuknya SARS-CoV ke dalam tubuh manusia adalah melalui saluran pernapasan terutama melalui droplet. Permukaan selubung protein (Protein S) SARS-CoV-2 berperan penting pada saat terjadinya infeksi dan menyebabkan terjadinya tropisme sel dan jaringan. Perlekatan virion ke sel inang berawal dari adanya interaksi antara protein S dan reseptornya. Masuknya virus membutuhkan pengikatan reseptor dan diikuti oleh perubahan konformasi pada protein S virus, kemudian terjadi proteolisis *Angiotensin converting Enzyme 2* (ACE2) yang ditemukan di saluran pernapasan bagian bawah manusia. *Angiotensin converting Enzyme 2* (ACE2) dikenal sebagai reseptor sel inang pada SARS-CoV dan banyak diekspresikan dalam berbagai jaringan tubuh serta berperan dalam proses penularan virus baik lintas-spesies maupun penularan dari manusia ke manusia. Glikoprotein virion S pada permukaan virus corona akan menempel pada reseptor ACE2 yang akan menyebabkan terjadinya infeksi COVID-19 (Xian Y, *et al.*, 2020).

Setelah terikat dengan reseptor, virus selanjutnya akan memperoleh akses ke sel inang dan dilepaskan sitosol sel inang. Selanjutnya, RNA virus diterjemahkan pada tahapan polimerase virus. Setelah itu *Replicationtranscription Complex* (RTC) mereplikasi dan mensintesis subgenomik RNA virus yang mengkode *accessory protein* dan *structural protein*. Protein struktural virus berupa Membran (M), Spike (S), dan Amplop (E) masuk ke dalam *reticulum endoplasma* dan bergerak sepanjang

jalur sekretorik kedalam membran *reticulum endoplasma* atau *Golgi intermediate compartment* (ERGIC) dan membentuk protein nukleokapsid (N), selanjutnya virus masuk kedalam ERGIC dan membentuk virion yang matang, kemudian visikel yang mengandung virion bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan virus (Xian Y *et al.*, 2020).

II.2 Antivirus dari Senyawa Bahan Alam

Berbagai tanaman telah digunakan dalam pengobatan sejak zaman kuno dan dikenal karena efek terapeutiknya yang kuat. Dalam pengobatan tradisional, penyakit yang mungkin berasal dari virus telah diobati oleh berbagai tanaman (Ben Shabat *et al.*, 2019). Tanaman merupakan sumber obat yang penting dalam bidang farmasi, karena memiliki susunan entitas molekul relevan yang tak habis habisnya seperti metabolit sekunder dan enzim (Pandey P. *et al.*, 2020).

Berbagai tanaman obat tradisional telah efektif digunakan sebagai antivirus. Ketertarikan peneliti untuk pengembangan agen antivirus dimulai di Eropa setelah dan perang dunia & pada tahun 1952 di Nottingham dan Inggris di mana hampir 288 tanaman diuji secara efektif melawan virus terkait influenza A (R Karthick *et al.*, 2020). Era pengembangan obat antivirus dimulai setelah persetujuan *idoxuridine* pada Juni 1963, yang merupakan obat antivirus anti herpes pertama yang menghambat sintesis DNA virus. Sejak itu, lebih dari 90 obat dari kelompok fungsional yang berbeda telah disahkan untuk tujuan terapeutik penyakit virus, termasuk HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), HBV (*Hepatitis B Virus*), HCV

(*Hepatitis C Virus*), dan infeksi virus influenza. Seiring dengan munculnya ADR (*Adverse Drug Reaction*) serta mahalnya biaya pembuatan obat sintetik menuntut pembuatan obat antivirus yang aman dan baru. Senyawa bahan alam telah menunjukkan hasil yang potensial dalam berbagai uji klinis sebagai antivirus (Adhikari B *et al.*, 2021).

II.2.1 Mekanisme Antivirus

Polifenol, flavonoid, proantosianidin, saponin, monoterpenoid, triterpenoid, glukosida, seskuiterpen, dan alkaloid yang diisolasi dari berbagai tanaman obat memiliki aktivitas antivirus yang beragam. Obat antivirus berinteraksi dengan *hemagglutinin*, yang mengganggu masuknya virus. Neuraminidase merupakan suatu glikoprotein esensial yang diperlukan untuk amplifikasi virus (proliferasi dan infeksi). *Neuraminidase Inhibitor* (NAI) dapat memblokir enzim virus neuraminidase, yang mencegah pelepasan virus dari sel inang (Adhikari B *et al.*, 2021). Oseltamivir merupakan contoh obat yang dapat menghambat enzim neuraminidase yang diekspresikan pada permukaan virus. Oseltamivir merupakan terapi dan preventif yang disetujui pada influenza tipe A dan B (Rusdi MS., 2021).

Obat antivirus bekerja dengan cara; (a) bertindak sebagai agen penghambat selama adsorpsi dan penetrasi virus pada reseptor; (b) inaktivasi partikel virus; (c) mengubah sifat-sifat membran virus; (d) penghambatan enzim virus (DNA polimerase, RNA polimerase, deoxypyrimidine nucleoside kinase, dan timidin kinase, neuraminidase

virus, mRNA guanylyltransferase, dan mRNA Methyltransferase); (e) menghambat *reverse transcriptase*; (f) menghambat proses translasi virus; (i) penurunan tingkat ekspresi virus; (j) menghambat perakitan virus; mengurangi aktivitas endositik (Adhikari B *et al.*, 2021).

II.3 Target Antivirus Senyawa Bahan Alam untuk menekan COVID-19

II.3.1 Glikoprotein Spike (S)

Glikoprotein S (Spike) adalah antigen utama yang ditemukan pada permukaan virus dan merupakan target antibodi penetral selama infeksi. Glikoprotein S adalah protein fusi virus kelas I yang disintesis sebagai prekursor rantai polipeptida tunggal dari sekitar 1300 asam amino. Pada COVID-19 glikoprotein S diproses oleh protease inang untuk menghasilkan dua subunit yaitu subunit S1 dan S2, yang tetap terikat secara non-kovalen dalam konformasi pra-fusi. Glikoprotein S bertanggung jawab untuk perlekatan sel inang dan memediasi membran sel inang dan fusi membran dari virus selama infeksi, serta menjadi target utama untuk pembuatan obat dan vaksin antivirus (Xian Y *et al.*, 2020).

II.3.4 Reseptor ACE-2 dan *Transmembrane proteinase Serine 2* (TMPRSS2)

Infiltrasi genom SARS-CoV-2 ke dalam sel inang terjadi karena protein spike SARS-CoV-2 yang berikatan dengan reseptor. Reseptor ACE2 adalah reseptor yang digunakan oleh SARS-CoV-2 untuk memasuki sel manusia, selain menggunakan reseptor ACE2 tiba ke sel inang, SARS-CoV-2 juga menggunakan TMPRSS2 untuk priming protein Spike. Setelah interaksi antara protein S (SARS-CoV-2) dan ACE2 (sel inang), kompleks

dibelah oleh TMPRSS2 untuk memfasilitasi masuknya virus (Islam SS et al., 2021). Klorokuin dan hidroklorokuin dapat menghambat glukosilasi reseptor ACE-2 sehingga mengganggu ikatan virus dengan reseptor SARS-CoV-2 (Rusdi MS., 2021).

II.3.2 3-Chymotrypsin-like protease (3CLpro) dan Papain-like proteinase (PLpro)

3CLpro dan PLpro adalah dua protease yang berperan untuk memproses translasi polipeptida dari RNA genomik menjadi komponen protein struktural dan nonstruktural, yang berperan penting dalam replikasi virus generasi baru. 3CLpro adalah bagian penting dari poliprotein dan dalam bentuk monomer. 3CLpro adalah target obat yang penting, karena aktivitas proteasenya sangat penting untuk keberlangsungan hidup dan replikasi pada virus. Enzim PLpro memiliki dua fungsi berbeda dalam patogenesis virus, yang pertama adalah untuk memproses poliprotein virus menjadi protein tunggal yang berperan penting untuk replikasi virus, kedua adalah menghilangkan protein *ubiquitin* dan *interferon-stimulated gene 15* (ISG15) dari protein sel inang, yang kemungkinan membantu virus corona menghindari kekebalan bawaan inang. 3CLpro dan PLpro sangat penting untuk replikasi virus dan pengendalian sel inang serta menjadi target yang layak untuk pengembangan agen antivirus, telah banyak kandidat antivirus yang dilaporkan dapat bertindak sebagai agen antivirus dengan menargetkan 3CLpro dan PLpro (Xian Y *et al.*, 2020). lopinavir/ ritonavir merupakan contoh obat dengan aktivitas penghambatan pada 2 enzim

protease (*3-chymotrypsin-like protease* (3CLPro) dan *papain-like protease* (PLpro) (Rusdi MS., 2021).

II.3.3 RNA-dependent RNA Polymerase (RdRp)

RdRp, juga disebut RNA replikasi merupakan protease penting yang mengkatalisis replikasi RNA dari template RNA dan merupakan protein esensial yang dikodekan dalam genom semua virus yang mengandung RNA tanpa tahap DNA. RdRps terlibat dalam replikasi genom, sintesis mRNA, dan rekombinasi RNA. RdRp sangat penting untuk kelangsungan hidup virus. RdRp berfungsi sebagai target antivirus dan beberapa senyawa telah menunjukkan sifat antivirusnya dengan menargetkan RdRp (Xian Y et al., 2020). Ramdesivir dan Favipiravir memiliki aktivitas sebagai Inhibitor RNA Polimerase (Rusdi MS., 2021).

II.3.4 Protein Nukleokapsid (N)

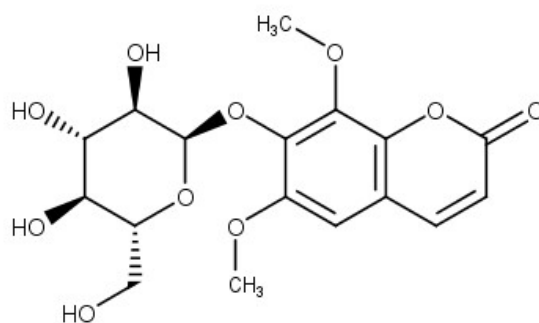
Protein N adalah satu-satunya protein struktural yang berkaitan dengan *Replicationtranscription Complex* (RTC). Protein N mengikat *Guide RNA* (gRNA), dan berperan penting dalam penggabungan materi genetik virus pada partikel COVID-19, dan merupakan komponen utama *ribonucleoprotein* kompleks yang berada di inti virion, serta memainkan peran penting pada pembentukan struktur partikel virus melalui interaksi dengan gRNA, protein M, dan molekul N lainnya. Pada COVID-19 juga memainkan peran penting dalam replikasi, perakitan dan pelepasan partikel virus (Xian Y et al., 2020).

II.3.4 Target Lain

Selain menargetkan protein Spike, 3CLpro, PLpro, RdRp, dan protein N, produk alami juga dapat menargetkan protein lain untuk digunakan. Beberapa senyawa tanaman menargetkan protein kinase (C). Proses Helicase virus sangat penting untuk replikasi dan proliferasi virus berikutnya, dan dianggap sebagai target potensial untuk terapi antivirus. Senyawa alami seperti myricetin dan scutellarein, berpotensi menghambat protein helicase SARS-CoV dengan mempengaruhi aktivitas ATPase (Xian Y *et al.*, 2020).

II.4 Senyawa Antivirus Bahan Alam

II.4.1 Kumarin

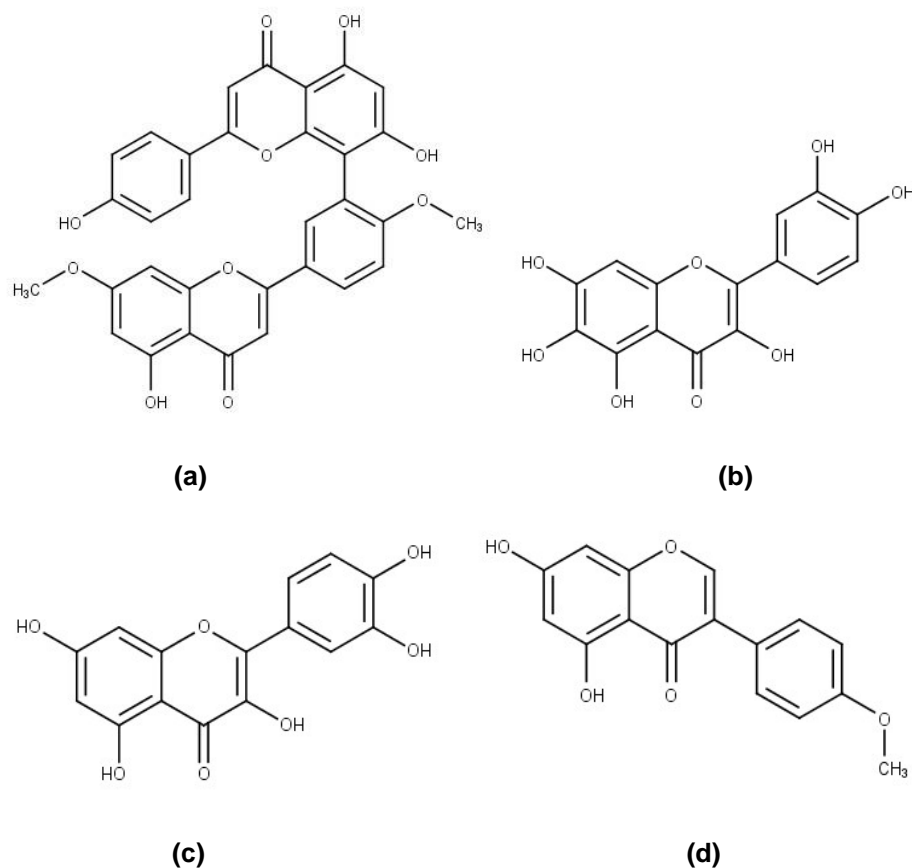


Gambar 2. Eleutheroside B1 (Sumber: Pubchem, 2022)

Eleutheroside B1, merupakan senyawa kumarin. Kumarin adalah agen terapeutik yang ditemukan sebagai metabolit sekunder yang terjadi secara alami pada tanaman, bakteri, jamur, minyak atsiri dan juga dapat disintesis secara kimia. Kumarin diisolasi dari tanaman seperti *kingdom Clusiaceae*, *Umbelliferae* dan *Rutaceae*. Senyawa kumarin dapat

memenuhi “*the rule of 5*” dari aturan Lipinski untuk menjadikannya molekul seperti obat. Baru-baru ini, senyawa kumarin menunjukkan aktivitasnya sebagai antivirus influenza. Senyawa eleutheroside B1 menargetkan gen *RNA polymerase II subunit A* (POLR2A) yang bertanggung jawab untuk ekspresi polimerase virus sehingga bertindak sebagai antivirus (Mishra S, et al, 2020). Kumarin termasuk kedalam golongan *chromenone* yang memiliki gugus keto yang terletak di 2 posisi (Pubchem, 2022).

II.4.2 Flavonoid



Gambar 3. (a) Ginkgetin (b) Quercetin (c) Myricetin (d) Biochanin A (Sumber: Pubchem, 2022)

Senyawa flavonoid telah menjadi salah satu metabolit sekunder tanaman yang paling banyak digunakan untuk mengatasi gangguan kesehatan. Gugus hidroksil fenolik yang ada pada cincin B memberikan aktivitas sebagai antioksidan. Selain itu, banyak senyawa flavonoid menunjukkan aktivitas antivirus terhadap banyak virus, seperti HIV, HSV, virus influenza (IV), RSV, coronavirus sindrom pernafasan akut yang parah (SARS-CoV), campak, dan rotavirus. Hal ini menunjukkan bahwa flavonoid dapat menjadi salah satu senyawa yang paling aktif melawan berbagai jenis virus (Loaiza-Cano, *et al*, 2021).

Ginkgetin adalah biflavonoid yang merupakan turunan 7,4'-dimetil eter dari amentoflavin. Terisolasi dari tanaman ginkgo biloba dan diion. Ginkgetin menunjukkan aktivitas anti virus *Herpes Simplex Virus* (HSV-1), antineoplastik dan penghambatan terhadap *arakidonat 5-lipoksigenase* dan *siklooksigenase 2*. Ginkgetin termasuk kedalam golongan biflavonoid, hidroksiflavin, metoksiflavin, dan *ring assembly*. Derivat ginkgetin berasal dari amentoflavone (Pubchem, 2022).

Quercetin, sebuah aglikon rutin, adalah fitokimia yang melimpah pada tanaman dan dapat mengurangi replikasi banyak virus: virus influenza yang sangat patogen, virus rino, virus dengue tipe-2, HSV-1, virus polio, adenovirus, virus sinitium saluran pernapasan (Ben-Shabat *et al*, 2020). Quercetin adalah pentahidroksiflavin yang memiliki lima gugus hidroksi yang ditempatkan pada posisi 3, 3', 4', 5- dan 7. Quercetin adalah salah satu flavonoid paling melimpah dalam sayuran, buah, dan anggur yang

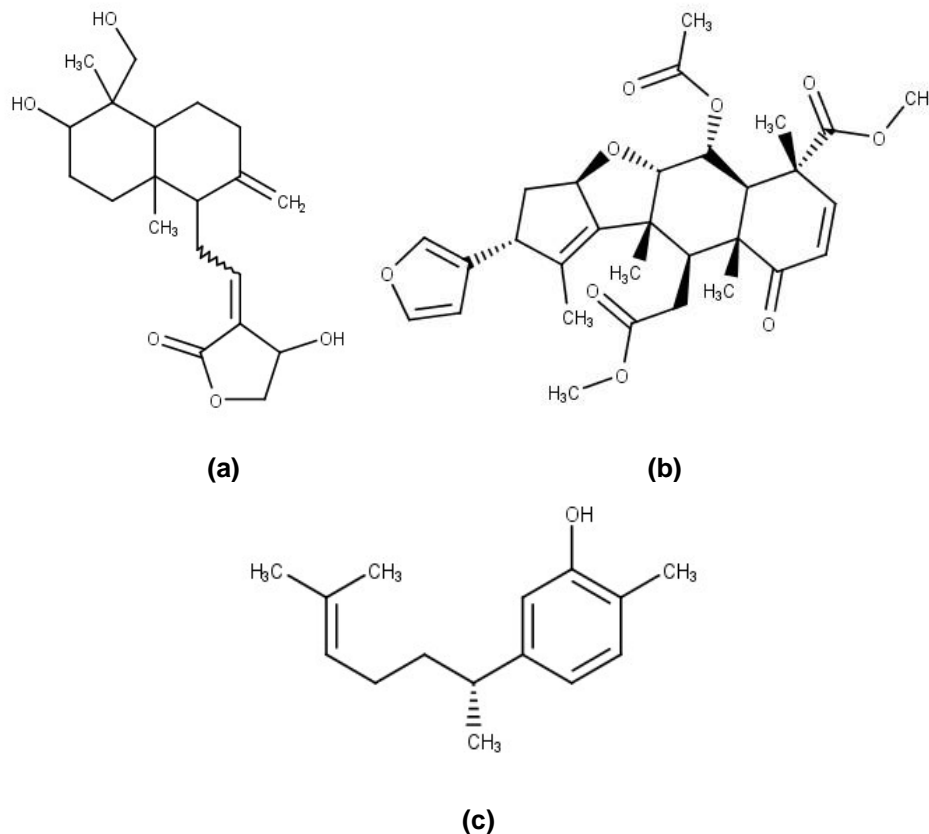
dapat dimakan. Quercetin adalah pentahidroksiflavon dan 7-hidroksiflavonol dan merupakan asam konjugat dari quercetin-7-olate (Pubchem, 2022).

Myricetin merupakan senyawa yang banyak ditemukan di tanaman liar, kacang-kacangan, buah-buahan, beri, dan sayuran. Myricetin (dari buah aronia) aktif dalam kultur sel terhadap berbagai subtipe virus influenza, selain itu myricetin bertindak sebagai antivirus HIV, *Rauscher murine leukemia virus* (RLV) (Ben-Shabat *et al*, 2020). Myricetin merupakan heksahidroksiflavon yaitu flavon yang disubstitusi oleh gugus hidroksi pada posisi 3, 3', 4', 5, 5' dan 7. Myricetin diisolasi dari daun *Myrica rubra* dan tanaman lainnya, memiliki peran sebagai inhibitor siklooksigenase 1, agen antineoplastik, antioksidan, metabolit tanaman, komponen makanan, agen hipoglikemik dan geroprotector. Myricetin adalah heksahidroksiflavon dan 7-hidroksiflavonol dan juga merupakan asam konjugasi dari myricetin (1-) (Pubchem, 2022).

Biochanin A merupakan senyawa antivirus virus influenza dengan subtipe H5N1, Biochanin A bekerja dengan cara menghambat virus H5N1 dan replikasi neuraminidase pada virus influenza dengan subtipe H5N1 (Mohan S. *et al*, 2020). Biochanin A merupakan anggota golongan 7-hidroksiisoflavon yaitu 7-hidroksiisoflavon yang disubstitusi oleh gugus hidroksi tambahan pada posisi 5 dan gugus metoksi pada posisi 4'. Biochanin A adalah anggota 7-hidroksiisoflavon dan anggota 4'-

metoksiisoflavin. Biochanin A adalah asam konjugasi dari biochanin A (1-) (Pubchem, 2022).

II.4.3 Terpenoid



Gambar 4. (a) *Andrographolide* (b) *Nimbin* (d) *Xanthorrhizol* (Sumber: Pubchem, 2022)

Terpenoid adalah kelas terbesar dan paling luas dari metabolit sekunder, terutama pada tumbuhan dan invertebrata. Secara umum, istilah *terpene* digunakan untuk menunjukkan senyawa yang mengandung bilangan integral unit C5 dan semua terpenoid dapat dianggap turunan dari isoprena unit C5 bercabang dasar (2-metil-1,3-butadiene). Menurut jumlah C5 tersebut, terpenoid diklasifikasikan menjadi: hemi-, mono-, sesqui-, di-, sester-, tri-, dan tetraterpenoid (karotenoid (Las Heras B *et al.*, 2003). Terpenoid adalah kelompok tumbuhan sekunder yang beragam secara

struktural metabolit dan beberapa senyawa tersebut terbukti efektif melawan SARS-CoV-2 (Omrani M *et al.*, 2021)

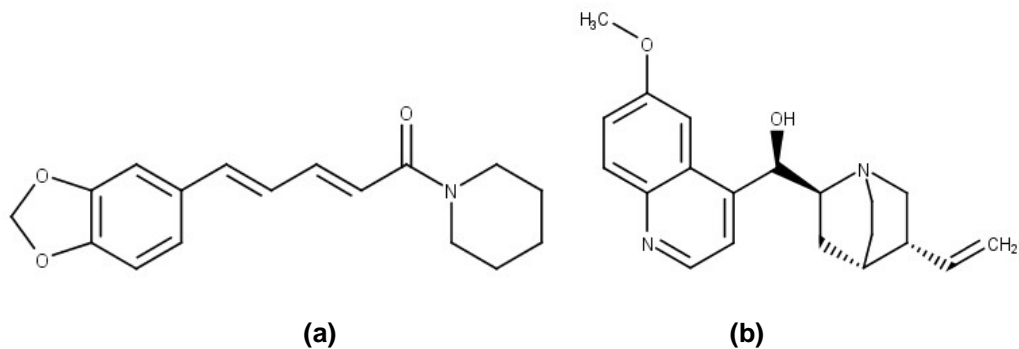
Andrographolide adalah diterpenoid labdane yang diisolasi dari daun dan akar *Andrographis paniculata* yang menunjukkan sifat anti-HIV, anti-inflamasi dan antineoplastik. Andrographolide memiliki peran sebagai metabolit, obat anti-inflamasi, agen anti-HIV dan agen antineoplastik. Andrographolide merupakan gamma-lakton, alkohol primer, alkohol sekunder, diterpenoid labdane dan senyawa karbabisiklik (Pubchem,2022).

Nimbin merupakan salah satu senyawa yang bertindak sebagai antivirus influenzah, nimbin mampu melawan strain influenzah karena bertindak sebagai antiradikal bebas (Singh, NA, 2021). Nimbin adalah limonoid yang ditemukan di *Azadirachta indica*. Nimbin memiliki peran sebagai metabolit tanaman dan pestisida. Nimbin adalah ester asetat, limonoid, anggota furan, keton terpena siklik, enon, triterpenoid tetrasiklik, dan metil ester (Pubchem,2022).

Xanthorrhizol adalah seskuiterpenoid. Xanthorrhizol adalah produk alami yang ditemukan di *Zingiber officinale*, *Iostephane*, dan organisme lain (Pubchem, 2022). Xanthorrhiza banyak digunakan sebagai obat dan suplemen untuk penyakit tertentu dan memiliki beberapa efek sebagai antimikroba, antiinflamasi, antioksidan, antihiperlipidemia, antihipertensi, antiplatelet, nefroprotektif, antikanker, dan agen suplemen untuk lupus eritematosus sistemik (LES). Xanthorrhizol mampu menghambat produksi

sitokin inflamasi diekspresi jaringan adiposa dan faktor nekrosis tumor (TNF- α) (Nugraha R.V et al., 2020).

II.4.4 Alkaloid



Gambar 5. (a) Piperine (b) Quinine (Sumber: Pubchem, 2022)

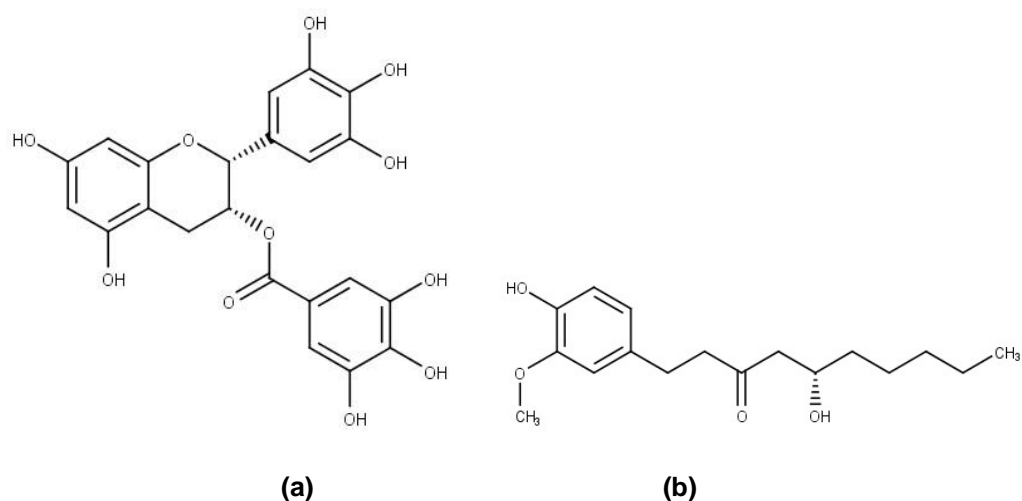
Alkaloid merupakan senyawa organik yang paling banyak ditemukan pada tanaman, karena sebagian besar zat alkaloida berasal dari tanaman. Pada umumnya alkaloida memiliki satu buah atom nitrogen atau lebih dengan sifat basa sehingga disebut alkaloid (Sianipar R.H dan Siahaan N.A., 2017).

Piperine dikenal memiliki banyak efek terapeutik yaitu sebagai antioksidan, anti inflamasi, antimikroba, anti-metastasis dan aktivitas hepatoprotektif. Piperin merupakan imunomodulator dan dikenal sebagai properti peningkat bioavailabilitas terapeutik obat. Selain itu, piperin menunjukkan afinitas yang sebagai antivirus dengan menunjukkan aktivitas pengikatan terhadap glikoprotein S dan reseptor ACE2 pada COVID-19. Oleh karena itu, piperin terbukti bermanfaat sebagai agen terapeutik tidak hanya untuk membatasi perlekatan virus ke sel inang tetapi juga menargetkan badai sitokin dengan cara menekan aktivitas jalur NF- κ B

Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK) dan pelepasan sitokin pro-inflamasi (Peter AE *et al*, 2021). Piperin adalah *N-acylpiperidine* yang merupakan piperidin yang disubstitusi oleh gugus (1E,3E)-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-oxopenta-1,3-dien-5-yl pada atom nitrogen. Piperin adalah alkaloid yang diisolasi dari tanaman *Piper nigrum*. Piperin adalah anggota benzodioxoles, *N-acylpiperidine*, alkaloid piperidin dan karboksamida tersier (Pubchem,2022).

Kuinin adalah senyawa alami yang diekstrak dari kulit pohon *Cinchona* dan sebagai agen antimalaria yang telah digunakan untuk mengobati malaria sejak tahun 1600-an. Kuinin menunjukkan aktivitas antivirus terhadap *Herpes Simplex Virus* (HSV), influenza, dan *Dengue Virus* (DENV). Kuinin adalah alkaloid kina yaitu kinkonidin di mana hidrogen pada posisi 6 cincin kuinolin digantikan oleh metoksi (Pubchem,2022).

II.4.5 Fenolik

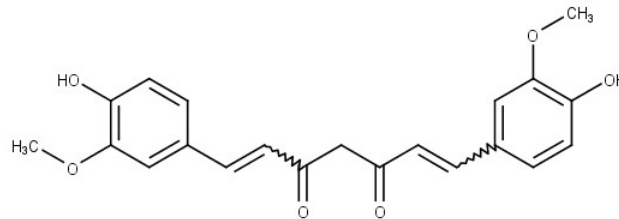


Gambar 6. (a) Epigallocatechin gallate (b) Gingerol (Sumber: Pubchem, 2022)

Epigallocatechin Gallate merupakan antioksidan fenolik yang ditemukan di sejumlah tanaman seperti teh hijau dan hitam. Epigallocatechin Gallate dapat menghambat infektivitas virus influenza A dan B dalam sel *Madindarby Canine Kidney* (MDCK) melalui pengikatan pada hemagglutinin (HA) virus dan mncrgsh adsorpsi virus ke sel MDCK. Epigallocatechin gallate (EGCG) telah terbukti memiliki aktivitas antivirus terhadap *Chikungunya virus* (CHIKV) melalui penghambatan masuknya virus ke sel target secara in vitro. Epigallocatechin gallate (EGCG) juga memiliki aktivitas antivirus terhadap *West Nile virus* (WNV), *Dengue virus* (DENV) dan *Zika virus* (ZIKV) (Musarra-Pizzo *et al*, 2020).

Gingerol adalah senyawa fenolik yang ditemukan pada jahe. Jahe segar dapat menghambat pembentukan plak yang diinduksi oleh *human respiratory syncytial virus* (HRSV) yang terdapat pada saluran pernapasan, dan berhasil memblokir internalisasi dan perlekatan virus. Jahe segar terdiri dari [6]-, [8]-, [10]-gingerol, [4]- dan [5]-gingerol. Namun, [6]-, [8]-, dan [10]-gingerol diubah menjadi *shogaol* selama proses pengeringan, dan jahe kering belum menunjukkan kemampuan antivirus di sebagian besar penelitian yang telah dilakukan, sehingga gingerol akan menjadi senyawa yang signifikan dalam menghambat aktivitas HRSV, namun aktivitas atau mekanisme gingerol terhadap HRSV belum terbukti secara eksperimental (W. P. R. T. Perera *et al*, 2021). Gingerol adalah beta-hidroksi keton yang merupakan 5-hidroksidekan-3-1 yang disubstitusi oleh bagian 4-hidroksi-3-metoksifenil pada posisi 1 (Pubchem,2022).

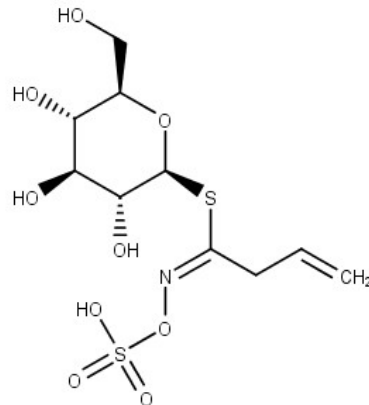
II.4.6 Kurkumin



Gambar 7. Kurkumin (Sumber: Pubchem, 2022)

Kurkumin sebagai konstituen utama dalam *Curucuma longa* dan memiliki berbagai aktivitas antivirus terhadap banyak penyakit yang disebabkan oleh virus. Konjugat bio kurkumin seperti *di-O-pamitoyl curcumin*, *di-O-bis-(γ , γ) foyl curcumin*, *di-O-tryptophanylphenylalanine curcumin*, *di-O-decanoyl curcumin*, and *C4 -ethyl-O- γ -foyl curcumin* memiliki sifat antivirus terhadap virus parainfluenza tipe 3 (PIV-3), virus stomatitis vesikular (VSV), virus peritonitis infeksi kucing (FIPV), virus herpes simpleks (HSV), virus pernapasan syncytial (RSV), dan virus Flock House (FHV). Selain itu, kurkumin menunjukkan aktivitas anti-influenza terhadap virus influenza PR8, H1N1, dan H6N1 (W. P. R. T. Perera *et al*, 2021). Kurkumin juga menunjukkan aktivitas antivirus terhadap Human papillomavirus (HPV), *Hepatitis B virus* (HBV), *Hepatitis C virus* (HCV), ZIKV, CHIKV, Noronavirus, HIV, *Cytomegalovirus* (CMV), *Enterovirus 71* (EV71), DENV type-2 (Ben-Shabat *et al*, 2020). Kurkumin adalah beta-diketon yang merupakan metana di mana dua hidrogen disubstitusi oleh gugus feruloyl, kurkumin berasal dari asam ferulat (Pubchem,2022).

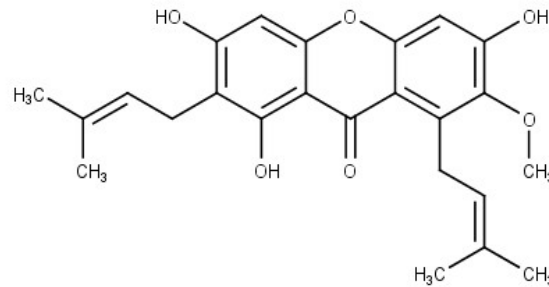
II.5.7 Glukosida



Gambar 8. Sinigrin (Sumber: Pubchem, 2022)

Glukosinolat mengandung gugus α -D-tioglukosa yang terkait dengan gugus aldoksim tersulfonasi dan rantai samping variabel yang diturunkan dari asam amino. Glukosinolat adalah kelas senyawa yang larut dalam air sebagai hasil dari gugus tioglukosa sulfat dan hidrofiliknya yang terionisasi dan karena sifat fisiologisnya. Sinigrin adalah salah satu glukosinolat. Sejumlah penelitian telah dilakukan pada aktivitas terapeutik sinigrin dan memberikan efek antikanker, antiinflamasi, antibakteri, antijamur, antioksidan, dan penyembuhan lukanya. Sinigrin adalah glukosinolat utama merupakan glukosida yang terdapat dalam keluarga *Brassicaceae*, seperti biji sawi hitam (*Brassica nigra*), kecambah brussel, dan brokoli (Mazumder A. *et al*, 2016). Sinigrin memiliki aktivitas antivirus terhadap SARS-CoV dengan cara memblokir enzim SARS-3CLpro dalam aktivitas pembelahan virus SARS-CoV (Shah *et al*, 2021).

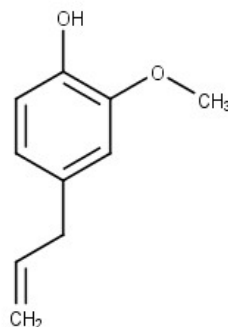
II.4.8 Xanthon



Gambar 9. Alpha Mangostin (Sumber: Pubchem, 2022)

Mangostin memiliki aktivitas antivirus terhadap Rotavirus pada manusia (Ben-Shabat *et al*, 2020). Senyawa Mangostin yang terdapat di dalam manggis (*Garcinia mangostana*) memiliki aktivitas penghambatan terhadap protein S dari SARS-CoV-2 (Septiana E, 2020). Alfa-mangostin merupakan anggota golongan xanthone yaitu 9H-xanthene tersubstitusi oleh gugus hidroksi pada posisi 1, 3 dan 6, gugus metoksi pada posisi 7, gugus okso pada posisi 9 dan gugus prenil pada posisi 2 dan 8. Alfa-mangostin merupakan anggota xanthone, anggota fenol dan eter aromatic (Pubchem,2022).

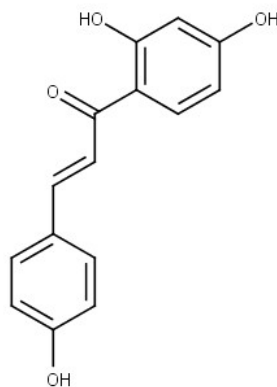
II.4.9 Guaiakol



Gambar 10. Eugenol (Sumber: Pubchem, 2022)

Minyak aromatik, eugenol adalah 2-metoksi-4-prop-2-enilfenol. Eugenol sering juga disebut minyak cengkeh karena merupakan bahan utama komponen kuncup cengkeh (*Syzygium aromaticum*), selain itu banyak ditemukan tanaman lain seperti kayu manis kulit kayu dan daun, daun tulsi, kunyit, merica, jahe dan pala. Eugenol memiliki banyak sifat farmakologis yang bermanfaat dan memiliki aktivitas antioksidan, analgesik, antimikroba, antikonvulsan dan agen antikanker. Selain itu memiliki sifat anti-inflamasi dan anti-virus dan merupakan agen imunomodulator (Peter AE *et al*, 2021). Eugenol menunjukkan aktivitas antivirus pada virus Ebola (Lane T *et al*, 2019). Eugenol adalah fenilpropanoid yang secara formal diturunkan dari guaiakol dengan rantai alil para tersubstitusi ke gugus hidroksi dan berasal dari guaiacol (Pubchem,2022).

II.4.10 Chalcones

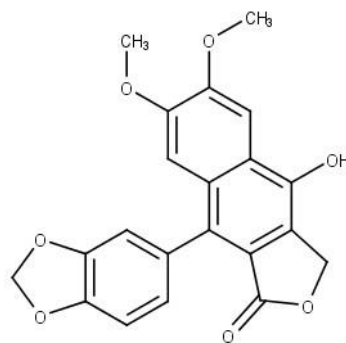


Gambar 11. Isoliquiritigenin (Sumber: Pubchem, 2022)

Isoliquiritigenin diisolasi dari akar *Glycyrrhize*. Isoliquiritigenin telah dilaporkan memiliki berbagai efek bioaktif termasuk aktivitas antivirus, antioksidan, efek agregasi antiplatelet, antialdosis, aktivitas reduktase, sifat

estrogenik, dan selektif penghambatan pensinyalan yang dimediasi reseptor H2. Isoliquiritigenin mampu menekan replikasi virus Hepatitis C (HCV) *in vitro*. Isoliquiritigenin dapat menjadi kandidat antivirus untuk anti- (*Epstein-Barr virus*) EBV. Isoliquiritigenin adalah anggota dari kelas kalkon yang terhidroksilasi trans-kalkon pada C-2', -4 dan -4'. (Pubchem,2022).

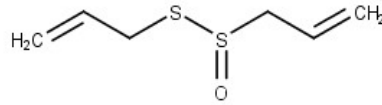
II.4.11 Lignan



Gambar 12. Diphillyn (Sumber: Pubchem, 2022)

Lignan adalah kelompok besar senyawa alami yang berasal dari jalur biosintesis asam sikimat. Secara struktural, lignan terdiri dari dua atau lebih unit fenilpropanoid, dan monomer pembentuk lignan adalah asam sinamat, sinamat alkohol, propenil benzena, dan alil benzena. Diphillyn adalah komponen alami tanaman dengan naftalena dan satu hidroksil lignan yang berasal dari *Haplophyllum alberti-regelii*, *H. bucharicum*, dan *H. perforatum* (*Rutaceae*) yang menunjukkan menunjukkan aktivitas antivirus spektrum luas sebagai *inhibitor vacuolar ATPase* (V-ATPase) yang kuat. Diphillyn memiliki aktivitas antivirus pada Zika virus (ZIKV) dengan cara memblokir infeksi ZIKV disel HT1080 dan menghambat pengasaman endosomal sehingga mengganggu replikasi virus influenza (Cui Q *et al*, 2020).

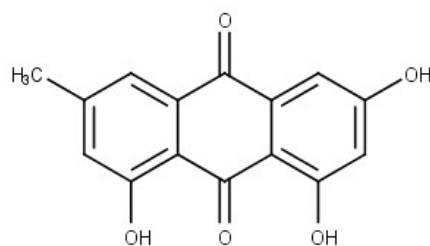
II.4.12 Organosulfur



Gambar 13. Alisin (Sumber: Pubchem, 2022)

Senyawa bioaktif utama *Allium sativum* adalah alisin, dan ekstrak bawang putih dengan alisin telah menunjukkan aktivitas antivirus secara in vitro dan in vivo karena senyawa yang mengandung belerang seperti alisin yang bereaksi dengan kelompok tiol yang merupakan kelompok berbagai enzim yang penting untuk melawan mikroorganisme. Alisin dapat mengganggu selubung dan sel membrane pada virus Herpes simplex 1 dan 2, Parainfluenzah Virus, Vaccinia virus, Vesicular stomatitis virus, Human Rhinovirus type-2 (W. P. R. T. Perera *et al*, 2021).

II.4.12 Anthraquinone



Gambar 14. Emodin (Sumber: Pubchem, 2022)

Emodin ditemukan di berbagai tumbuhan, lumut kerak dan kapang, seperti *Cassia obtusifolia* dan *Cassia occidentalis*, *Rhamnus orbiculatus*, Lidah buaya, knotweed Jepang, *Polygonum multiflorum*, *Rheum palmatum*, *Scutellaria baicalensis* dan *Rumex chalepensis*. Emodin dikenal sebagai anti-oksidan, anti-bakteri, anti-inflamasi, anti-virus dan anti-kanker. Emodin

memiliki aktivitas antivirus terhadap Antivirus herpes simpleks (HSV-1 dan HSV-2) hepatitis B virus (HBV), virus ensefalitis Jepang (JEV), Influenza A, dan pada sejumlah penyakit virus (Horvat, M *et al.*, 2021). Emodin adalah trihidroksiantrakuinon yaitu 9,10-antrakuinon yang disubstitusi oleh gugus hidroksi pada posisi 1, 3, dan 8 dan oleh gugus metil pada posisi 6. Emodin terdapat pada akar dan kulit banyak tanaman (terutama *rhubarb* dan *buckthorn*), kapang, dan lumut kerak (Pubchem,2022).

II.5 Tipe Tipe Ikatan Kimia pada Interaksi Obat Reseptor

Respon biologis tubuh terjadi karena adanya interaksi antara suatu molekul obat dengan gugus fungsi molekul pada reseptor, hal ini bisa berlangsung karena adanya kekuatan ikatan kimia tertentu. Umumnya ikatan obat-reseptor bersifat *reversible* sehingga menyebabkan obat akan meninggalkan reseptor dengan cepat bila kadar obat dalam cairan luar sel menurun. Senyawa dapat menggabungkan beberapa ikatan yang lemah seperti ikatan hidrogen, ikatan ionik, ikatan ion dipol, ikatan dipol-dipol, transfer muatan, ikatan hidrofobik, dan ikatan van der waal's pada interaksi obat dengan reseptor, sehingga secara total menghasilkan ikatan yang cukup kuat dan juga stabil (Siswandono, 2016).

II.5.1 Ikatan Kovalen

Ikatan kovalen terbentuk jika terdapat dua atom yang saling menggunakan sepasang elektron secara bersama-sama. Ikatan kovalen adalah ikatan kimia yang paling kuat dengan rata rata ikatan yang dimilikinya adalah 100 kkal/mol. Sifat Interaksi obat-reseptor melalui ikatan

kovalen dapat menghasilkan kompleks yang cukup stabil sehingga dapat digunakan untuk tujuan pengobatan tertentu (Siswandono, 2016).

II.5.2 Ikatan Ionik

Ikatan ionik terbentuk karena adanya ikatan yang dihasilkan oleh gaya tarik menarik elektrostatik antara ion-ion yang muatannya saling berlawanan. Makromolekul yang terdapat pada sistem biologis yang berfungsi sebagai komponen reseptor mengandung gugus protein dan asam nukleat yang bervariasi. Makromolekul tersebut mempunyai gugus kation dan gugus anion yang potensial namun hanya beberapa saja yang dapat terionisasi pada pH fisiologis tubuh (Siswandono, 2016).

II.5.3 Interaksi Ion-Dipol dan Dipol-Dipol

Distribusi elektron tidak simetrik atau biasa disebut dipol terbentuk karena adanya perbedaan keelektronegatifan atom C dengan atom yang lain, seperti O dan N. Dipol dapat membentuk ikatan dengan ion atau dipol lainnya baik yang mempunyai daerah kerapatan elektron yang tinggi maupun rendah (Siswandono, 2016). Gugus-gugus yang memiliki fungsi dipolar diantaranya adalah gugus karbonil, ester, amida, eter dan nitril, gugus-gugus tersebut seringkali ditemukan pada senyawa yang memiliki struktur yang spesifik (Siswandono, 2016).

II.5.4 Ikatan Hidrogen

Ikatan hidrogen merupakan ikatan antara atom H yang mempunyai muatan positif parsial dengan atom lain yang memiliki sifat elektronegatif dan mempunyai sepasang elektron bebas dengan oktet yang lengkap,

seperti O, N, dan F (Siswandono, 2016). Atom hidrogen yang kekurangan elektron pada umumnya akan terikat melalui ikatan kovalen dengan atom yang memiliki sifat elektronegatif (X), seperti nitrogen dan oksigen. Karena atom X bersifat penarik elektron maka distribusi elektron pada ikatan kovalen X-H lebih besar pada atom X sehingga atom H akan bermuatan positif lemah dan mampu membentuk suatu ikatan hidrogen, gugus fungsi tersebut dinamakan ikatan hidrogen (*Hidrogen Bond Donor* = HBD), sedangkan gugus fungsi yang dapat menerima donor ikatan hidrogen berupa gugus yang mengikat atom atom yang kaya akan elektron (Y), seperti O, N, dan F, disebut aseptor ikatan hidrogen (*Hidrogen Bond Acceptor* = HBA). Ikatan hidrogen terdiri atas ikatan hidrogen intramolekul, ikatan hidrogen yang terjadi dalam satu molekul dan ikatan hidrogen intermolekul, ikatan hidrogen yang terjadi antar molekul- molekul. Kekuatan ikatan hidrogen intermolekul lebih lemah dibandingkan ikatan hidrogen intramolekul. Ikatan hidrogen dapat berpengaruh terhadap aktivitas biologis suatu senyawa (Siswandono, 2016).

II.5.5 Ikatan Van Der Waal's

Ikatan Van Der Waal's adalah ikatan yang terbentuk karena adanya kekuatan tarik menarik antarmolekul atau atom yang tidak bermuatan dengan jarak $+4-6 \text{ \AA}$. Ikatan Van Der Waal's terjadi karena adanya sifat kepolarisasian molekul atau atom. Hasil penjumlahan ikatan Van Der Waals merupakan faktor pengikat yang cukup baik terutama pada senyawa-senyawa yang memiliki berat molekul yang tinggi. Ikatan Van Der Waals

terlibat pada 2 interaksi yaitu interaksi cincin benzen dengan daerah bidang datar reseptor dan interaksi rantai hidrokarbon dengan makromolekul atau reseptor (Siswandono, 2016).

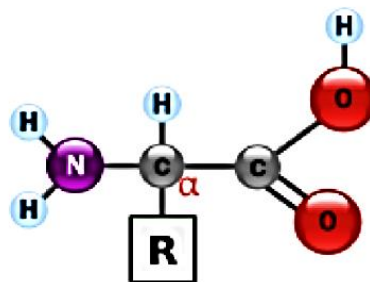
II.5.5 Ikatan Hidrofobik

Ikatan hidrofobik termasuk salah satu kekuatan penting pada proses penggabungan daerah non polar molekul obat dengan daerah nonpolar reseptor biologis. Daerah non polar molekul obat yang tidak larut dalam air dan molekul- molekul air disekelilingnya akan bergabung dengan adanya ikatan hidrogen dan akan membentuk struktur *quasi-crystalline (icebergs)*. Ikatan hidrofobik terjadi apabila dua daerah non polar, seperti gugus hidrokarbon molekul obat dan daerah non polar reseptor, bersama-sama berada dalam lingkungan air, maka akan mengalami suatu penekanan sehingga jumlah molekul air yang kontak dengan daerah-daerah non polar tersebut menjadi berkurang yang akan mengakibatkan struktur *quasi-crystalline* pecah dan menghasilkan peningkatan entropi yang digunakan untuk isolasi struktur non polar, terjadinya peningkatan energi bebas ini dapat menstabilkan molekul air sehingga tidak kontak dengan daerah yang bersifat non polar (Siswandono, 2016).

II.6 Asam Amino

Protein merupakan suatu makromolekul yang tersusun atas asam amino. Asam amino merupakan suatu senyawa organik yang mengandung gugus amino (NH_2), sebuah gugus asam karboksilat (COOH) dan salah satu gugus lainnya, terutama dari kelompok 20 senyawa yang memiliki rumus

dasar $\text{NH}_2\text{CHR}\text{COOH}$. Asam amino memiliki fungsi yang sangat penting dalam organisme yaitu sebagai penyusun protein oleh ikatan peptida (Suprayitno,2017). Struktur asam amino secara umum ialah satu atom C yang mengikat empat gugus: gugus amina (NH_2), gugus karboksil (COOH) dan atom hidrogen (H) dan satu gugus sisa (R dari residu) atau disebut juga gugus rantai samping yang membedakan satu asam amino dengan asam amino lainnya (Supraitno,2017).



Gambar 15. Struktur asam amino (Sumber: Suprayitno,2017)

Atom C pusat pada struktur diatas dinamakan C_α (C-alfa) sesuai dengan penamaan senyawa bergugus karboksil, yaitu atom C yang berikatan langsung dengan gugus karboksil, karena gugus amina juga terikat pada atom C_α ini, senyawa tersebut merupakan asam α -amino.

Nama nama asam amino dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 1. Nama-Nama Asam Amino (Suprayitno, 2017).

Asam Amino	Singkatan	Group-R
Alanine	Ala	CH_3
Arginine	Arg	$\text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{-NH-CH}_2)_3$
Asparagine	Asn	$\text{H}_2\text{N-CO-CH}_2$
Aspartic acid	Asp	HOOC-CH_2
Cysteine	Cys	HS-CH_2
Glutamic acid	Glu	$\text{HOOC-(CH}_2)_2$
Glutamin	Gln	$\text{H}_2\text{N-CO-(CH}_2)_2$
Glycine	Gly	H
Histidine	His	NH-CH=N-CH-C-CH_2

Isoleucine	Ile	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)$
Leucine	Leu	$(\text{CH}_3)_2\text{-CH-CH}_2$
Lysine	Lys	$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4$
Methionine	Met	$(\text{CH}_3)\text{-S}-(\text{CH}_2)_2$
Phenylalanine	Phe	$\text{C}_6\text{-H}_5\text{-CH}_2$
Proline	Pro	$(\text{CH}_2)_3$
Serine	Ser	HO-CH_2
Threonine	Thr	$\text{CH}_3\text{-CH}(\text{OH})$
Tryptophan	Trp	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-NH-CH=C-CH}_2$
Tyrosine	Tyr	$\text{HO-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2$
Valin	Val	$(\text{CH}_3)_2\text{-CH}$

II.7 Karakteristik Asam Amino

Sifat karakteristik fisikokimia asam amino berdasarkan gugus samping R meliputi (Saudale F.Z, 2020):

a) Asam amino hidrofobik

Interaksi asam amino hidrofobik memiliki kekuatan yang lemah bahkan tidak sama sekali dengan pelarut polar air, dikarenakan mengandung bagian non polar yang hanya mengandung atom hidrogen dan karbon pada rantai alifatik. Asam amino yang hidrofobik adalah Alanin (Ala), Valin (Val), Leusin (Leu), Isoleusin (Ile), fenilalanin (Phe), Triptofan (Trp), Metionin (Met) dan Prolin (Pro).

b) Asam amino polar netral

Rantai samping asam amino polar netral dapat berinteraksi dengan air karena atom elektronegatif yang terdapat pada rantai sampingnya dapat membentuk ikatan hidrogen. Asam amino yang termasuk kedalam kelompok asam amino polar netral adalah Serin (Ser), Treonin (Thr), Tirosin (Tyr), Sistein (Cys), Asparigin (Asp), Glutamin (Gln), Histidin (His), dan Glisin (Gly).

c) Asam amino polar bermuatan

Asam amino yang termasuk kedalam asam amino polar bermuatan adalah Aspartat (Asp) dan Glutamat (Glu) dengan rantai samping berupa gugus karboksilatnya memiliki muatan negatif, Lisin (Lys) dan Arginin (Arg) dengan rantai samping hidrokarbon yang panjang dengan muatan positif pada ujung gugusnya.