

Potensi Senyawa *Chromodoris* sebagai Pengikat Reseptor SARS-CoV-2 secara *In Silico*

Potential of *Chromodoris* Compounds as *In Silico* Receptor Binders for SARS-CoV-2

Muchammad Shobachan Nur*, Risti Efrilia Yudiandani, Ayu Ni'matus Solikah

Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya

Jln. Ketintang, Surabaya 60231

ABSTRAK

Meluasnya wabah penyakit Covid-19 saat ini disebabkan sindrom pernapasan akut SARS-CoV-2. Permasalahan yang timbul penyakit infeksi Covid-19 adalah belum ditemukan obat antivirus yang ampuh. Upaya potensial untuk mengatasinya dengan mencari senyawa bioaktif dari invertebrata laut, diantaranya *Nudibrachia* pada Genus *Chromodoris* yang kaya senyawa bioaktif, misalnya *Chromodorolide A*. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis bioaktivitas senyawa *Chromodorolide A* dari Genus *Chromodoris* terhadap reseptor 6VXX sebagai reseptor Covid-19. Penelitian ini menggunakan pendekatan uji *in silico*, yaitu dengan *molecular docking* senyawa *Chromodorolide A*, senyawa aktif lainnya yang terkandung dalam *Chromodoris* spp. serta antivirus Favipiravir terhadap reseptor protein target 6VXX sebagai target penyakit SARS-CoV-2. Analisis hasil *molecular docking* menggunakan perangkat lunak yaitu PyRx 0.8 dan PyMol. Hasil *molecular docking* menunjukkan efektivitas senyawa *Chromodorolide A* secara *in* terhadap reseptor 6VXX memperoleh skor paling optimal dengan skor *binding affinity* -6,7 kcal/mol dan skor RMSD 2,243 Å jika dibandingkan dengan Inorolide A, Latrunculin A dan Favipiravir serta menunjukkan adanya bioaktivitas interaksi ikatan hidrogen dengan panjang ikatan 1,9 Å dan 2,4 Å yang lebih stabil jika dibandingkan dengan senyawa Favipiravir. Oleh karena itu, *Chromodorolide A* berpotensi sebagai sumber bioaktif untuk mengatasi penyakit infeksi virus yang disebabkan oleh SARS-CoV-2.

Kata Kunci: *Chromodoris*, *Chromodorolide A*, *in silico*, SARS-CoV-2, antivirus

ABSTRACT

The current spread of the Covid-19 disease outbreak is due to the SARS-CoV-2 acute respiratory syndrome. The problem with Covid-19 infection is that no effective antiviral drug has been found. Potential efforts to overcome this by finding bioactive compounds from marine invertebrates, including *Nudibrachia* in the Genus *Chromodoris* which are rich in bioactive compounds, such as *Chromodorolide A*. This study aims to analyze the bioactivity of *Chromodorolide A* compounds from the Genus *Chromodoris* against 6VXX receptors as Covid-19 receptors. This study used an *in silico* test approach, namely by *molecular docking* the *Chromodorolide A* compound, another active compound contained in *Chromodoris* spp. as well as the antiviral Favipiravir against the 6VXX target protein receptor as a target for SARS-CoV-2 disease. Analysis of *molecular docking* results using software, namely PyRx 0.8 and PyMol. The *molecular docking* results showed the effectiveness of the *Chromodorolide A* compound in the 6VXX receptor obtaining the most optimal score with a *binding affinity* score of -6.7 kcal/mol and an RMSD score of 2.243 Å when compared to Inorolide A, Latrunculin A and Favipiravir and showing the presence of hydrogen bond interaction bioactivity. with bond lengths of 1.9 Å and 2.4 Å which are more stable when compared to the compound Favipiravir. Therefore *Chromodorolide A* has the potential as a bioactive source to treat viral infectious diseases caused by SARS-CoV-2.

Key Words: *Chromodoris*, *Chromodorolide A*, *in silico*, SARS-CoV-2, antivirus

PENDAHULUAN

Meluasnya wabah penyakit Covid-19 pada saat ini disebabkan oleh virus corona yang disebut sebagai sindrom pernapasan akut SARS-CoV-2 yang diawali di negara Wuhan pada akhir tahun 2019. Pada tanggal 30 Januari 2020, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa wabah SARS-CoV-2 sebagai Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) (Cai et. al., 2020). SARS-CoV adalah betacoronavirus yang berkaitan erat dengan virus corona mirip Sindrom Pernafasan Akut Parah (SARS) yang berasal dari kelelawar (Costanzo, 2020). SARS-CoV-2 merupakan virus

yang termasuk kedalam famili Coronaviridae. Virus ini dapat menyebabkan infeksi unggas, mamalia dan manusia kemudian menyebabkan penyakit akut hingga kronis (Weiss dan Leibowitz, 2011)

Kematian akibat virus SARS-CoV-2 ini sebanyak 170.000 yang telah dilaporkan dari seluruh dunia dengan gejala umum adalah demam, batuk kering, sesak napas, gangguan pernapasan dan hilangnya persepsi penciuman (Hui et. al., 2020). Menurut Kamps dan Hoffmann (2020) menyatakan bahwa infeksi yang disebabkan Covid-19 dapat ditandai lebih rinci seperti demam 38,1°C hingga 39°C, batuk kering dan sesak nafas dengan masa

*Alamat korespondensi:
muchammad.17030204011@mhs.unesa.ac.id

inkubasi 5 hari (rata-rata 2-14 hari) Berbagai macam pengobatan Covid-19 termasuk obat-obatan antivirus dan produk herbal yang sebelumnya digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit terus berlanjut di dunia. Antivirus seperti kombinasi dari lopinavir/ritonavir dan faripiravir telah diuji coba dalam pengobatan covid (Lim et. al., 2020).

Salah satu permasalahan yang timbul dalam mengatasi penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus misalnya Covid-19 adalah belum ditemukan obat antivirus yang ampuh untuk melawan virus mematikan tersebut. Dengan demikian perlu dilakukan penemuan senyawa antivirus baru yang efektif dan efisien dalam mengatasi Covid-19. Berbagai macam pendekatan telah dilakukan untuk mendapatkan senyawa antivirus. Negara Tiongkok telah melakukan penggunaan senyawa obat tradisional untuk mengobati penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 namun mekanisme aktivitas dan efisiensi senyawa ini masih belum dapat diidentifikasi (Lung et. al., 2020). Oleh karena itu, diperlukan pendekatan lain untuk mendapatkan senyawa antivirus baru salah satunya dengan mencari senyawa bioaktif dari invertebrata laut atau mikroorganisme yang bersimbiosis dengan invertebrata laut yang memiliki potensi sebagai antivirus. Invertebrata laut merupakan penghasil senyawa bioaktif terbesar yang berpotensi sebagai bahan obat bahari. Senyawa kimia yang dihasilkan merupakan respons kompetisi terhadap lingkungan dikarenakan invertebrata laut mempunyai struktur pergerakan fisik terbatas dibandingkan dengan vertebrata laut (Lin et. al., 2017).

Nudibranchia merupakan ordo terbesar dari Opisthobranchia (Gastropoda) dan terdiri atas 3000 spesies yang telah teridentifikasi. Nudibranchia berasal dari "Nudus" yang berarti telanjang dan "Branchia" yang berarti insang. Istilah jika kedua kata ini digabungkan berarti insang telanjang. Istilah ini mengarah pada organ respirasi eksternal yang terdapat di nudibranchia (Behrens, 2005). Bentuk yang beragam, warna, pola tubuh dan sisi ekologi yang terdapat di Nudibranchia menarik untuk dipelajari. Sebagian besar Nudibranchia memiliki warna cukup menarik yang digunakan dalam sistem pertahanan diri. Nudibranchia mampu mensintesis metabolit sekunder dari bahan makanannya seperti Porifera, Bryozoa, Ascidia dan Coelenterata. Senyawa ini digunakan sebagai sarana interaksi antarorganisme, sistem pertahanan, sistem imun, antifungi, antibakteri dan sitotoksik alami (Wojnar, 2008).

Chromodoris lineolata ditemukan di antara komunitas spons (Porifera) dan hewan ini merupakan salah satu predator bagi spons laut tersebut. Chromodoris lineolata melimpah perairan

Indonesia (Chandra et. al., 2013), di antaranya di Pantai Kemantren berlokasi di Desa Kemantren, Kecamatan Paciran, Kabupaten Lamongan (Yudiandani dan Nur, 2019; Rahayu, et. al., 2019). Chromodoris lineolata yang ditemukan di zona intertidal bawah, ciri khasnya terdapat garis hitam yang berdekatan dengan tepi bagian dalam perbatasan jingga, karakter diagnostik dengan pola beberapa garis longitudinal hitam atau coklat tua dan putih pada mantel.

Nudibranchia Chromodoris lineolata diketahui sebagai salah satu spesies dari genus Chromodoris pemangsa porifera yang mengandung senyawa diterpenoid. Beberapa spesies dari genus Chromodoris yang lain, di antaranya adalah Chromodoris africana, C. alternata, C. ambigua, C. annae, Chromodoris aspersa, C. burni, C. dianae, C. quadricolor, C. reticulata, Chromodoris striatella, dan C. cavae (Lin et. al., 2017; MolluscaBase, 2020). Chromodorolide A telah diisolasi dari nudibranchia Chromodoris cavae sebagai antimikrob secara in vitro (Karunasagar et. al., 1999). Chromodorolide A adalah senyawa diterpene yang mempunyai kerangka karbon yang berbeda dengan senyawa diterpen sebelumnya. Senyawa ini mempunyai aktivitas antimikrob dan sitosiklik (Dumdei et. al., 1989). Namun, aktivitas antivirus terhadap Covid-19 belum diketahui. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian menggunakan metode molecular docking secara in silico yaitu peran dari biokomputasi.

Studi in silico dengan teknik molekular doking merupakan suatu metode yang dapat digunakan untuk memprediksi bioaktivitas dari suatu senyawa sebelum dilakukannya analisa percobaan di laboratorium (Frimayanti, et. al., 2018). Metode in silico dapat juga digunakan untuk memprediksi aktivitas senyawa Chromodorolide A dengan salah satunya dengan melihat jumlah energi bebas ikatan yang terbentuk dalam interaksinya dengan situs aktif protein yang terlibat. Teknik biokomputasi ini dapat digunakan untuk mempercepat pemilihan senyawa yang akan dilakukan isolasi dan disintesis senyawa yang ditemukan dalam proses penemuan obat (Rastini, et. al., 2019). Keunggulan dari teknik biokomputasi ini salah satunya adalah dapat mengurangi penggunaan alat dan bahan yang berlebihan (Dona, 2019).

Penemuan favipiravir adalah salah satu antivirus dengan spektrum luas yang menunjukkan aktivitas secara in vitro terhadap SARS-CoV-2 yang telah disetujui Jepang dan Tionghoa untuk terapi influenza (Lukito, 2020). Favipiravir mengobati influenza dengan cara menghambat RNA polimerase yang dimungkinkan dapat efektif melawan SARS-CoV-2 (Shiraki dan Daikoku, 2020). Uji klinis favipiravir dapat mengurangi demam dan

batuk pada semua pasien dengan tingkat pemulihan yang lebih baik pada pasien yang berada pada tingkat keparahan sedang. Namun, tingkat pemulihan pasien dalam kondisi kritis tetap tidak berubah (Chen et. al., 2020). Oleh karena itu diperlukan uji *in silico* terhadap reseptor Covid-19 dengan kode reseptor 6VXX yang diperoleh dari data RSCB. Berdasarkan latar belakang permasalahan tersebut, maka diperlukan uji bioaktivitas senyawa Chromodorolide A dari genus Chromodoris terhadap reseptor 6VXX sebagai reseptor Covid-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bioaktivitas senyawa Chromodorolide A dari Genus Chromodoris terhadap reseptor 6VXX sebagai reseptor Covid-19.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan uji *in silico*, yaitu dengan molecular docking. Adapun alat yang digunakan pada penelitian ini yaitu seperangkat komputer dan perangkat lunak untuk uji molecular docking yaitu Notepad++, AutoDock Vina, PyRx 0.8, dan PyMol. Bahan yang digunakan yaitu senyawa Chromodorolide A (ID: 102457426) Latrunculin A (ID: 445420), Inorolide A (ID: 10433603), dan favipiravir (ID: 492405) dari web database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), dan protein reseptor 6VXX dari Protein Data Bank (PDB) database (<https://www.rcsb.org/>).

Uji *In Silico* dengan Molecular Docking

Tahapan ini merupakan tahapan untuk mengetahui potensi bioaktivitas senyawa bioaktif Chromodoris spp. terhadap reseptor melalui pemodelan komputer.

Persiapan

Preparasi makromolekul protein reseptor yaitu perangkat lunak Notepad++, AutoDock Vina, dan Protein Data Bank (PDB) database (<https://www.rcsb.org/>), sedangkan dalam minimasi molekul senyawa menggunakan perangkat lunak PyRx 0.8 dan web database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Uji molecular docking dan visualisasi mempersiapkan alat meliputi perangkat keras dengan spesifikasi RAM minimal 2GB, dan perangkat lunak PyRx 0.8.

Sterilisasi Makromolekul Protein Reseptor

Preparasi makromolekul protein reseptor dilakukan dengan mengunduh protein reseptor 6VXX dari Protein Data Bank (PDB) database (<https://www.rcsb.org/>). Protein reseptor diunduh dan disimpan dalam format PDB.

Makromolekul protein reseptor 6VXX dilakukan sterilisasi melalui perangkat lunak AutoDock Vina dengan mengisolasi protein gugus B

untuk mendapatkan protein steril kemudian disimpan dalam format PDBQT.

Minimasi Molekul Senyawa

Preparasi senyawa dilakukan dengan mengunduh senyawa Chromodorolide A (ID: 102457426) Latrunculin A (ID: 445420), Inorolide A (ID: 10433603), dan favipiravir (ID: 492405) dari web database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Senyawa diunduh dan disimpan dalam Format SDF. Molekul senyawa kemudian dilakukan minimasi dengan mengkonversi format SDF menjadi PDB melalui perangkat lunak PyRx 0.8.

Uji Molecular Docking

Simulasi molecular docking dilakukan melalui perangkat lunak PyRx 0.8 pada menu Vina Wizard. Selanjutnya menambahkan molekul protein reseptor (6VXX) steril pada menu "Add Macromolecule", sedangkan inhibitor, dan senyawa (Chromodorolide A) dimasukkan pada menu "Add Ligand". Memulai proses penambatan molekul (molecular docking) dengan memilih "Run Vina" kemudian setiap ligan dan senyawa akan berinteraksi dengan protein reseptor pada kondisi rigid.

Visualisasi Hasil Molecular Docking

Visualisasi hasil molecular docking dilakukan melalui perangkat lunak PyMol untuk visualisasi secara 3D. Pada visualisasi 3D dapat diketahui panjang ikatan yang terbentuk.

Analisis Data

Hasil uji *in silico* menggunakan aplikasi PyRx dianalisis dengan membandingkan antara binding affinity, nilai Root Mean Square Deviation (RMSD), dan jarak interaksi ikatan hidrogen.

Pengujian molecular docking, parameter yang digunakan sebagai validasi hasil pengujian yaitu skor Root Mean Square Deviation (RMSD) berada dalam rentang nilai kurang dari $<2 \text{ \AA}$ (Muchtari et. al, 2018). Skor binding affinity jika semakin negatif skor yang diperoleh maka semakin stabil kompleks ikatan yang terbentuk antara protein reseptor dan senyawa (Purnomo, 2011). Jumlah ikatan hidrogen bila semakin dekat jarak interaksinya maka ikatan hidrogen yang terbentuk akan semakin kuat.

Penarikan Simpulan

Penarikan simpulan data diambil berdasarkan hasil uji molecular docking pada senyawa Chromodorolide A dari Genus Chromodoris yang berpotensi sebagai bioaktivitas terhadap reseptor 6VXX sebagai reseptor Covid-19.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Obat Antivirus Favipiravir

Salah satu obat paling menarik yang saat ini tersedia untuk melawan SARS-CoV-2 adalah favipiravir dikenal sebagai prodrug, adalah

penghambat RNA polimerase RNA polymerase (RdRp) inhibitor yang diberikan kepada pasien yang terinfeksi virus Ebola, disetujui di Jepang untuk influenza yang baru muncul dan di Cina untuk pengobatan Covid-19 (Nagata et. al., 2020). Faktanya, penelitian pendahuluan pada 80 pasien di China telah menunjukkan bahwa favipiravir memberikan tindakan antivirus yang lebih ampuh daripada lopinavir/ ritonavir dalam pengobatan Covid-19, dan tidak ada reaksi merugikan yang serius yang dilaporkan untuk obat ini (Dong et. al., 2015).

Favipiravir berpotensi menghambat proliferasi SARS-CoV-2 (Furuta et. al., 2013), yang dapat menyebabkan penurunan produksi sitokin dan melindungi paru-paru fibrosis pada hipoksemia berikutnya (Yamamura et. al., 2020). Sebuah penelitian tentang favipiravir di antara pasien yang tidak parah menunjukkan waktu pemberantasan virus lebih awal (rata-rata 4 vs 11 hari) (Cai et. al., 2020); namun, pasien tersebut memiliki pemberantasan virus pada 18, 27, dan 13 hari, masing-masing, mungkin kembali meningkatkan replikasi virus yang lebih tinggi di tengah gejala yang memburuk. Selain itu, penelitian Takahashi et. al. (2020) menunjukkan peningkatan mekanisme kerja dada pada pasien yang diobati dengan favipiravir. Favipiravir dapat bekerja secara efektif bahkan dalam kasus yang parah. Mekanisme utama di mana favipiravir menghambat replikasi virus SARS-CoV-2 adalah aktivitas penghambatannya yang cukup besar terhadap sintesis RNA dan mutagenesis yang mematikan (Shannon et. al., 2020).

Penelitian yang dilakukan Cai et al. (2020) juga menemukan bahwa pembersihan virus dini berkontribusi pada peningkatan mekanisme kerja dada pada Hari ke-14. Penemuan ini menunjukkan bahwa perbaikan penyakit mungkin bergantung pada penghambatan SARS-CoV-2, dan bahwa FPV mengendalikan perkembangan penyakit Covid-19 dengan menghambat SARS-CoV-2. Sampai saat ini, patogenesis Covid-19 belum diklarifikasi dengan baik. Karena infeksi SARS-CoV-2 dianggap sembuh sendiri dan ditandai oleh reaksi peradangan sistemik, pengobatan simptomatik dan suportif terutama direkomendasikan oleh WHO dan Komisi Kesehatan Nasional RRT. Deskripsi ini mirip dengan MERS-CoV, di mana intervensi terapeutik nonspesifik sering diperkenalkan untuk mencegah morbiditas dan mortalitas yang parah (Chafekar dan Fielding, 2018).

Laporan tentang kasus Covid-19 menunjukkan bahwa favipiravir dapat memperlambat/menghentikan perkembangan pneumonia dan peningkatan sitokin, meningkatkan fungsi pernapasan, dan menghasilkan efek langsung

bahkan pada pasien dengan kondisi parah atau kritis. Uji klinis favipiravir umumnya mengecualikan pasien dalam kondisi kritis atau parah (Cai et. al., 2020; Chen et. al., 2020). Baru-baru ini, sebuah laporan dari Wang et. al. (2020) menunjukkan bahwa FPV dan remdesivir efektif dalam mengurangi infeksi SARS-CoV-2.

Potensi Antivirus dari Senyawa Chromodoris Berdasarkan Molecular Docking

Senyawa bioaktif dari genus Chromodoris dapat diuji efektivitasnya sebagai antivirus dengan virtual screening molecular docking. Suatu senyawa kandidat obat dalam melakukan mekanismenya memberikan efek terapi melalui jalur tertentu yang berbeda dari setiap target pengobatan. Reseptor anti virus digunakan sebagai target penambatan senyawa meliputi reseptor 6VXX sebagai target penyakit SAR-CoV-2 yang terdiri atas 18 gugus yaitu gugus A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q dan R. Dari kedelapan belas gugus tersebut dipilih penambatan senyawa pada gugus B yang menghasilkan nilai penambatan yang optimal yang dapat mewakili reseptor 6VXX.

Tabel 1. Skor hasil docking senyawa Chromodorolide A, Latrunculin A, Inorolide A dan senyawa antivirus favipiravir terhadap reseptor 6VXX pada gugus B

Reseptor	Ligand	Binding Affinity (kcal/mol)	RMSD (Å)
6VXX Gugus B	Ligan NAG 1	-4,8	33,19
	Ligan NAG 2	-5,0	1,731
	Ligan NAG 5	-5,1	2,097
	Ligan NAG 6	-4,7	15,009
	Ligan NAG 7	-4,9	3,123
	Ligan NAG 8	-4,8	22,078
	Ligan NAG 9	-4,8	2,888
	Ligan NAG 10	-5,0	1,995
	Ligan NAG 11	-4,8	34,767
	Ligan NAG 16	-4,8	27,176
	Ligan NAG 21	-4,9	1,99
	Inorolide A	-7,9	16,912
	Latrunculin A	-6,9	15,726
	Chromodorolide A	-6,7	2,243
	Favipiravir	-4,8	22,072

Pada pengujian in silico salah satu metode yang digunakan yaitu dengan metode molecular docking. Molecular docking digunakan untuk mengidentifikasi pasangan terbaik antara reseptor dengan ligan untuk memprediksi konformasi dan orientasi ligan dalam suatu ikatannya terhadap reseptor, serta digunakan untuk penambatan ligan pada sisi pengikatan (binding site) reseptor dengan konfigurasi dan konfirmasi yang tepat (Muctharidi et. al., 2018). Parameter yang digunakan dalam pengujian molecular docking dalam menentukan keberhasilan pengujian adalah besarnya simpangan

kuadrat terkecil yang diistilahkan sebagai Root Mean Square Deviation (RMSD) antara koordinat ligan dengan konformaasi reseptor hasil penambatan molekul (Muchtaridi et. al., 2018). Selain itu, parameter lainnya yaitu interaksi ikatan yang terbentuk juga menunjukkan stabilitas terhadap ikatan reseptor tertarget.

Hasil uji molecular docking antara molekul senyawa Chromodorolide A, Latrunculin A, Inorolide A, antivirus Favipiravir, dan reseptor 6VXX gugus B (Tabel. 1) melalui perangkat lunak PyRx 0.8 didapatkan skor yang paling optimal diperoleh skor afinitas ikatan (binding affinity) senyawa Inorolide A dengan reseptor 6VXX gugus B yang terbentuk bernilai lebih rendah (-7,9 kcal/mol) dibandingkan dengan ligan NAG (-4,7 sampai -6,9 kcal/mol), senyawa Chromodorolide A (-6,7 kcal/mol), senyawa Latrunculin A (-6,9 kcal/mol), dan senyawa antivirus favipiravir (-4,8 kcal/mol), tetapi senyawa Chromodorolide A dan Latrunculin A lebih optimal dibandingkan dengan senyawa antivirus favipiravir. Sedangkan skor Root Mean Square Deviation (RMSD) yang diperoleh dari ligan NAG 2 (1,731 Å) paling rendah dibandingkan dengan skor RMSD penambatan senyawa Chromodorolide A (2,243 Å), senyawa Latrunculin A (15,726 Å), senyawa Inorolide A (16,912 Å), dan senyawa antivirus favipiravir (22,072 Å), tetapi senyawa Chromodorolide A, Latrunculin A, dan Inorolide A lebih rendah dibandingkan dengan senyawa senyawa antivirus favipiravir.

Afinitas ikatan (binding affinity) merupakan skor atau nilai yang menjadi indikator kekuatan pada kompleks ikatan antara protein dan ligan (senyawa kandidat obat). Semakin negatif skor binding affinity yang diperoleh maka semakin stabil kompleks ikatan yang terbentuk antara protein reseptor dan senyawa (Purnomo, 2011; Lipinski, 2001). Berdasarkan analisis tersebut ikatan yang terbentuk antara senyawa Chromodorolide A, Latrunculin A, dan Inorolide A dengan reseptor 6VXX diperoleh skor binding affinity yang paling melampaui negatif jika dibandingkan dengan ikatan yang terbentuk dari senyawa antivirus favipiravir. Oleh karena itu, maka dapat dikatakan bahwa penambatan molekul senyawa Chromodorolide A, Latrunculin A, dan Inorolide A memiliki kekuatan ikatan yang lebih kuat terhadap reseptor 6VXX dibandingkan dengan senyawa antivirus favipiravir. Sehingga dapat dikatakan bahwa kekuatan ikatan senyawa favipiravir terhadap reseptor 6VXX kurang optimal dibandingkan dengan senyawa Chromodoris. Struktur senyawa Chromodorolide A, Latrunculin A, dan Inorolide A yang telah dilakukan skrining secara *in silico* memiliki potensi

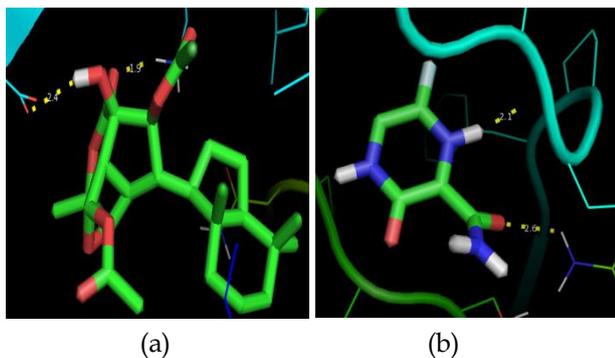
bioavailabilitas terutama menunjukkan efektif sebagai antivirus.

Parameter yang digunakan sebagai validasi hasil pengujian molecular docking yaitu skor Root Mean Square Deviation (RMSD) berada dalam rentang nilai kurang dari $<2 \text{ \AA}$ (Muchtaridi et. al., 2018). RMSD merupakan jarak penyimpangan dari posisi ikatan native ligand dengan protein setelah divisualisasikan secara screening terhadap posisi ikatan native ligand yang sebenarnya (Nauli, 2014).

Apabila skor RMSD semakin rendah maka posisi penempelan ligan senyawa pada binding site protein reseptor semakin mendekati konformasi asal sehingga dikatakan dapat membentuk jalur mekanisme pengobatan tertarget. Berdasarkan hasil molecular docking, skor RMSD pada ikatan Chromodorolide A, Latrunculin A, Inorolide A, dan senyawa antivirus favipiravir berada pada rentang nilai diatas $> 2 \text{ \AA}$ terhadap reseptor 6VXX. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa dari Chromodorolide A, Latrunculin A, Inorolide A, dan antivirus favipiravir tersebut berhasil menambat pada reseptor 6VXX dengan ukuran simpangan kuadrat terkecil. Sehingga dapat ditunjukkan bahwa efektivitas senyawa dari Chromodorolide A, Latrunculin A, Inorolide A, dan antivirus favipiravir terhadap reseptor 6VXX kurang akurat dan kurang optimal karena ikatan yang terbentuk cocok tetapi kurang kuat dari nilai binding affinity yang terbentuk.

Adapun senyawa Chromodorolide A, Latrunculin A, dan Inorolide A hasil pengujian molecular docking lebih baik dari senyawa antivirus favipiravir. Sebab nilai RMSD dari senyawa Chromodorolide A, Latrunculin A, dan Inorolide A lebih rendah dibandingkan dengan senyawa antivirus favipiravir. Hasil pengujian pada reseptor 6VXX pada gugus B nilai RMSD senyawa Chromodorolide A memiliki nilai yang paling rendah dan berkisar 2 \AA . Sehingga dari ketiga senyawa Chromodoris yang lebih berpotensi sebagai antivirus yaitu senyawa Chromodorolide A.

Visualisasi hasil molecular docking secara 3D akan dapat diketahui jarak ikatan hidrogen yang terbentuk. Adapun hasil visualisasi penambatan molekul senyawa Chromodorolide A dan pada sisi aktif penempelan reseptor 6VXX dan penambatan molekul senyawa favipiravir dan pada sisi aktif penempelan reseptor 6VXX dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Visualisasi 3D (a) penambatan senyawa Chromodorolide A pada reseptor 6VXX (b) penambatan senyawa favipiravir pada reseptor 6VXX hasil molecular docking

Hasil visualisasi menunjukkan penambatan molekul senyawa Chromodorolide A dan pada sisi aktif penempelan reseptor 6VXX diperoleh jarak ikatan hidrogen yang terbentuk adalah 1,9 Å dan 2,4 Å. Sedangkan penambatan molekul senyawa favipiravir dan pada sisi aktif penempelan reseptor 6VXX diperoleh jarak ikatan hidrogen yang terbentuk adalah 2,1 Å dan 2,6 Å. Hasil tersebut menunjukkan senyawa Chromodorolide A lebih stabil dibandingkan dengan senyawa favipiravir. Sebab semakin dekat jarak interaksinya maka ikatan hidrogen yang terbentuk akan semakin kuat, sehingga dapat menjaga stabilitas kompleks molekul protein-ligan. Hal ini diperkuat oleh pernyataan Lipinski (2001) yaitu hasil RMSD dari uji molecular docking yang semakin kecil akan berpengaruh pada semakin baiknya metode docking yang dilakukan dan kekuatan interaksi molekul protein dan ligan yang dihasilkan. Ikatan hidrogen yang terbentuk dari penambatan antara kedua molekul tersebut merupakan interaksi nonkovalen yang menggambarkan interaksi elektrostatik yang baik. Dalam desain obat, ikatan hidrogen dieksploitasi untuk mendapatkan suatu kekhususan (Muchtartidi et al., 2018).

Berdasarkan analisis hasil pengujian molecular docking Chromodorolide A terhadap protein target 6VXX, diketahui bahwa penambatan Chromodorolide A terhadap reseptor 6VXX terdapat keberhasilan skor binding affinity dan skor RMSD yang tergolong lebih baik dan optimal dibandingkan dengan senyawa Favipiravir, Latrunculin A, dan Inorolide A. Dengan demikian, Chromodorolide A menunjukkan efektivitas yang tinggi sebagai antivirus.

SIMPULAN

Senyawa-senyawa bioaktif dari Chromodoris spp berpotensi sebagai pengikat reseptor SARS-CoV-2, sehingga berpotensi dapat mengatasi penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SARS-

CoV-2. Berdasarkan hasil pengujian molecular docking secara in silico senyawa dari Chromodoris spp. yaitu Chromodorolide A dengan protein reseptor target 6VXX memiliki skor binding affinity sebesar -6,7 kcal/mol dan skor RMSD sebesar 2,243 Å yang lebih optimal daripada senyawa Latrunculin A, Inorolide A dan antivirus Favipiravir.

Hasil visualisasi menunjukkan penambatan molekul senyawa Chromodorolide A dengan reseptor target 6VXX diperoleh jarak ikatan hidrogen yang terbentuk adalah 1,9 Å dan 2,4 Å. Sedangkan penambatan senyawa Favipiravir dengan reseptor target 6VXX diperoleh jarak ikatan hidrogen yang terbentuk adalah 2,1 Å dan 2,6 Å. sehingga senyawa Chromodorolide A lebih stabil jika dibandingkan senyawa antivirus Favipiravir.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Belmawa Kemendikbud atas pendanaan hibah Program Kreativitas Mahasiswa Penelitian Eksakta (PKM-PE) 2020.

DAFTAR PUSTAKA

- Behrens DW, 2005. Nudibranch Behavior. New World Publications, Inc. Jacksonville, FL. 176 pp.
- Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, dan Xia J, 2020. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. Engineering, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>.
- Chafekar A dan Fielding BC, 2018. MERS-CoV: understanding the latest human coronavirus threat. Viruses, 10(2).
- Chandra R, Ruswahyuni K, dan Subiyanto, 2013. Kelimpahan Nudibranchia Pada Karang Bercabang Dan Karang Batu Di Pantai Pancuran Belakang Pulau Karimun Jawa Jepara. Diponegoro Journal of Maquares, 2(3).
- Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, dan Wu J, 2020. Favipiravir versus arbidol for covid-19: a randomized clinical trial. medRxiv 2020a, doi:<http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.17/20037432>.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, dan Han Y, 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: descriptive study. Lancet, 395(10223), 507-13.
- Costanzo M, Maria ARDG, dan Giovan NR, 2020. SARS-CoV-2: Laporan Terbaru tentang Terapi Antiviral Berdasarkan Lopinavir /Ritonavir, Darunavir / Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesivir, Favipiravir dan Obat Lain untuk Pengobatan Coronavirus Baru. Jurnal Kimia Obat, 27.
- Dona R, Neni F, Ihsan I, Benni I, Fikri M, dan Nova TS, 2019. Studi In Silico, Sintesis dan Uji Sitotoksik Senyawa P-Metoksi Kalkon terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7. Jurnal Sains Farmasi dan Klinis, 6(3).

- Dong L, Hu S, dan Gao J, 2020. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*, 14(1).
- Dumdei EJ, de Silva ED, dan Andersen RJ, 1989. Chromodorolide A, a rearranged diterpene with a new carbon skeleton from the Indian ocean nudibranch *Chromodoris cavae*. *J. Am. Chem Soc.* 111, 2712-2713.
- Frimayanti N, Mora E, dan Anugrah R, 2018. Study of Molecular docking of Chalcone Analogue Compound as Inhibitors for Liver Cancer Cells HepG2. *Comp Eng Appl J*, 7(2), 137-147.
- Furuta Y, Gowen BB, dan Takahashi K, 2013. Favipiravir (T-705) a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res*;100:446-54, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.09.015.
- Hui DS, Azhar IE, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, Ippolito G, McHugh TD, Memish ZA, Drosten C, Zumla A, dan Petersen E, 2020. The Continuing 2019-Ncov Epidemic Threat of Novel Coronaviruses to Global Health The Latest 2019 Novel Coronavirus Outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*.
- Kamps BS dan Hoffmann C, 2020. Referensi Covid. Steinhauser Verlag.
- Karunasagar I, Karunasagar I, dan Reilly A. 1999. *Aquaculture and Biotechnology*. USA: Science Publisher 102-111.
- Lim JS, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, Choe KW, Kang YM, Lee B, dan Park SJ, 2020. Case of The Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: The Application of Lopinavir/Ritonavir for The Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *Journal of Korean Medical Science*, 35(6).
- Lin GM, Xiang P, Sampurna BP, Hsiao, dan Der C, 2017. Genome Skimming Yields The Complete Mitogenome of *Chromodoris annae* (Mollusca: Chromodorididae). *Mitochondrial DNA Part B: Resources*, 2(2).
- Lipinski CA, Lombardo F, Segawa T, dan Ko D, 2001. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Setting. *Adv Drug Deliv Rev*. 46: 3-26.
- Lukito dan Johan I, 2020. Tinjauan Antivirus Terapi Covid-19. *Junal Medical Departmen PT. Kalbe Farma*, 47(5).
- Lung J, Yu SL, Yao HY, Yu LC, Chin, C, Hung L, dan Ching YW, 2020. Potensi Struktur Kimiawi Anti SARS-CoV-2 RNA dependent RNA Polymerase. *Medical Virology*.
- Muchtaridi, Yanuar A, Megantara S, dan Purnomo H, 2018. *Kimia Medisinal: Dasar-Dasar dalam Perancangan Obat*. Jakarta: Prenada Media.
- Nagata T, Lefor AK, Hasegawa M, dan Ishii M, 2015. Favipiravir: a new medication for the ebola virus disease pandemic. *Disaster Med. Public Health Prep*, 9(1).
- Nauli T, 2014. Penentuan Sisi Aktif Selulase *Aspergillus Niger* dengan Docking Ligan. *Indonesian Journal of Applied Chemistry*, 16(2).
- Purnomo H, 2011. *Kimia Komputasi : Molecular docking Plants Penambatan Molekul Plants [Protein-Ligand-Ant-System](Ilmu Semut)*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar edited by Dimaswids..
- Rahayu DA, Ambarwati R, dan Faizah U, 2019. Biodiversity of Invertebrates in Kemantren Coast, Lamongan. 95(Miseic), 34-40.
- Shannon A, Selisko B, Le NTT, Huchting J, Touret F, dan Piorkowski G, 2020. Favipiravir strikes the SARS-CoV-2 at its Achilles heel, the RNA polymerase. *BioRxiv*.
- Shiraki K dan Daikoku T, 2020. Favipiravir an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol* 2020.
- Takahashi H, Yoshinobu I, Takayasu W, Naoki I, dan Yasusei, O. 2020. Case studies of SARS-CoV-2 treated with favipiravir among patients in critical or severe condition. *International Journal of Infectious Diseases*, 100, 283-285.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, dan Zhang J, 2020. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*.
- Weiss SR dan Leibowitz JL, 2011. *Coronavirus pathogenesis 1st edn, Advances in Virus Research 1st edn Elsevier Inc*. Doi: 10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2.
- Wojnar JM, 2008. Isolation of new secondary metabolites from New Zealand marine invertebrates. Thesis: Chemistry Department. Victoria University.
- Yamamura H, Matsuura H, dan Nakagawa J, 2020. Effect of favipiravir and an anti-inflammatory strategy for COVID-19. *Crit Care*, 24:413.
- Yudiandani RE dan Nur MS, 2019. *Nudibranchia Cantik Chromodoris lineolata (Gastropoda : Chromodorididae) dari Pantai Kemantren Paciran Lamongan*. Laporan Proyek Sistemika Hewan. Surabaya: Jurusan Biologi Universitas Negeri Surabaya.