

Penelusuran *in Silico* Potensi Antimalaria dari Karang Lunak *Lobophytum* sp. sebagai Inhibitor Dihydroorotate Dehydrogenase dari *Plasmodium falciparum*

In Silico Exploration of the Antimalarial Potential of Soft Coral Lobophytum sp. as a Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitor from Plasmodium falciparum

Arfan^{1,*}, Nur Rayani², La Ode Aman

¹Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Jl. H.E.A Mokodompit, Kota Kendari, 93232, Sulawesi Tenggara, Indonesia

²Jurusan Biologi, Fakultas Keguruan dan Ilmu Pendidikan, Universitas Halu Oleo, Jl. H.E.A Mokodompit, Kota Kendari, 93232, Sulawesi Tenggara, Indonesia.

³Department of Pharmaceutical Chemistry, Universitas Negeri Gorontalo, Kota Gorontalo, Gorontalo 96128

*E-mail: arfan09@uho.ac.id

ABSTRAK

Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* dan masih menjadi tantangan kesehatan dengan prevalensi yang persisten. Oleh karena itu, eksplorasi senyawa yang memiliki potensi sebagai antimalaria tetap menjadi aspek yang sangat penting. Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi senyawa yang teridentifikasi dari karang lunak *Lobophytum* sp. sebagai kandidat antimalaria menggunakan teknik penambatan molekul, prediksi profil farmakokinetik dan drug likeness. Senyawa yang teridentifikasi dari karang lunak ini berhasil ditambatkan pada sisi aktif enzim dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) dari *Plasmodium falciparum* menggunakan AutoDock Vina serta profil farmakokinetik dan drug likeness diprediksi menggunakan SwissADME. Senyawa Saurufuran B dan Oxyphyllacinol dari *Lobophytum* sp. menunjukkan energi afinitas pengikatan sebesar -9,4 kcal/mol dan -8,6 kcal/mol terhadap DHODH yang lebih negatif daripada senyawa lain tetapi lebih positif dari inhibitor FIT (-10,7 kcal/mol). Senyawa-senyawa ini memperlihatkan adanya ikatan hidrogen dengan asam amino His185, Lys429, Asn458, dan Ser505 dan interaksi hidrofobik dengan asam amino Cys175, Leu176, Phe188, Ile263, Arg265 dari enzim DHODH. Profil farmakokinetik dari senyawa tersebut mengungkapkan kelarutan yang baik dan penyerapan gastrointestinal yang tinggi, membuat mereka cocok untuk pengembangan obat. Senyawa tersebut diperkirakan dapat menghambat fungsi isoform dari CYP450 sebagai enzim pemetabolisme penting dalam tubuh. Selain itu, Saurufuran B dan Oxyphyllacinol juga memperlihatkan profil toksisitas yang aman dan memenuhi kriteria *drug likeness* berdasarkan aturan 5 Lipinski.

Corresponding Author: Arfan

Address: Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Jl. H.E.A Mokodompit, Kota Kendari, 93232, Sulawesi Tenggara, Indonesia

Email : arfan09@uho.ac.id

Temuan ini menyarankan potensi dari Saurufuran B dan Oxyphyllacinol dari karang lunak *Lobophytum* sp. sebagai penghambat enzim DHODH dari *P. falciparum* dengan prediksi afinitas dan profil farmakokinetik yang menguntungkan untuk pengembangan obat antimalaria.

Kata Kunci: Karang lunak, *Lobophytum* sp., Malaria, Penambatan molekul, *Plasmodium falciparum*

ABSTRACT

Malaria is one of the infectious diseases caused by the Plasmodium parasite and remains a persistent health challenge. Therefore, exploring compounds with potential as antimalarials remains a crucial aspect. This study aims to evaluate the identified compounds from the soft coral Lobophytum sp. as antimalarial candidates using molecular docking techniques, predicting their profiles including pharmacokinetic and drug likeness. The identified compounds from this soft coral were successfully docked into the active site of the Plasmodium falciparum's enzyme dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) using AutoDock Vina, and pharmacokinetic profiles and drug likeness were predicted using SwissADME. Compounds Saurufuran B and Oxyphyllacinol from Lobophytum sp. exhibited binding affinity energies of -9.4 kcal/mol and -8.6 kcal/mol against DHODH, which were more negative than other compounds but less negative than the inhibitor FIT (-10.7 kcal/mol). These compounds showed hydrogen bonding with amino acids His185, Lys429, Asn458, and Ser505 and hydrophobic interactions with amino acids Cys175, Leu176, Phe188, Ile263, Arg265 of the DHODH enzyme. The pharmacokinetic profile of these compounds revealed good solubility and high gastrointestinal absorption, making them suitable for drug development. These compounds are expected to inhibit the function of CYP450 isoforms as important metabolizing enzymes in the body. Furthermore, Saurufuran B and Oxyphyllacinol also exhibit a safe toxicity profile and meet the drug-likeness criteria based on Lipinski's Rule of Five. These findings suggest the potential of Saurufuran B and Oxyphyllacinol from Lobophytum sp. as DHODH enzyme inhibitors for P. falciparum with favorable affinity predictions and pharmacokinetic profiles for antimalarial drug development.

Keywords: *Lobophytum* sp., Malaria, molecular docking, *Plasmodium falciparum*, soft coral

PENDAHULUAN

Malaria merupakan penyakit menular yang menjadi penyebab utama kematian yang terkait dengan infeksi di seluruh dunia, berada di urutan kelima setelah infeksi saluran pernapasan, HIV/AIDS,

diare, dan tuberkulosis (Perdana, 2021). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), malaria akan terus menjadi masalah kesehatan serius di 107 negara hingga tahun 2025 (Poespoprodjo dkk., 2023). Indonesia menyumbang 9% dari

semua kasus malaria di Asia Tenggara dan telah menjadi salah satu negara berisiko, dengan sekitar 15 juta orang terinfeksi setiap tahunnya (Jiero dan Pasaribu, 2021; Perdana, 2021). WHO juga telah menetapkan tujuan untuk mengurangi kejadian dan kematian akibat malaria secara global sebesar 90% dan sekaligus mengatasi malaria setidaknya di 35 negara pada tahun 2030 (Sarpong dkk., 2022).

Malaria disebabkan oleh parasit *Plasmodium* yang menginfeksi *Anopheles* sp. Parasit tersebut akan menguraikan hemoglobin dan asam amino dari sel darah merah untuk energi dan sintesis protein sehingga memungkinkannya untuk bereplikasi dan berkembang biak (Tougan dkk., 2020). Beberapa jenis *Plasmodium* telah teridentifikasi sebagai patogen yang bertanggung jawab atas malaria pada manusia diantaranya *Plasmodium vivax*, *Plasmodium knowlesi*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, dan *Plasmodium falciparum*. *P. falciparum* adalah spesies *Plasmodium* yang paling berbahaya yang dapat menyebabkan masalah seperti kejang, koma, dan bahkan kematian (Belete, 2020).

Terapi kombinasi artemisinin (ACT) direkomendasikan sebagai obat utama untuk malaria tanpa komplikasi oleh Organisasi Kesehatan Dunia (Duru dkk., 2016). Namun, saat ini beberapa agen antimalaria menunjukkan efisiensi yang menurun dan resistensi terhadap spesies *Plasmodium* (Shibeshi dkk., 2020). Oleh karena itu, upaya untuk menemukan obat antimalaria yang lebih efektif yang berfungsi melawan target yang baru divalidasi terutama *P. falciparum* masih sangat diperlukan (Rosenthal, 2020).

Produk alam dari laut, khususnya karang lunak *Lobophytum* sp., diketahui memiliki aktivitas anti-protozoa (Mohyeldin dkk., 2017). Beberapa studi tentang aspek kimia dan farmakologi dari genus ini telah dilaporkan, di antaranya senyawa lobocrasols A-D yang diidentifikasi dari *L. crassum* di Vietnam yang memiliki potensi sebagai antiinflamasi (Thao dkk., 2014). Thao dkk. mengidentifikasi karang lunak *Lobophytum crissum* dan *Lobophytum laevigatum* yang menunjukkan inhibisi terhadap strain *Plasmodium falciparum* NF54 dengan $IC_{50} < 5.0 \mu M$ (Thao dkk., 2015). Saat ini, salah satu genus karang lunak, *Lobophytum* sp. ditemukan di perairan Sulawesi Tenggara (Sahidin

dkk., 2023) sehingga eksplorasi aktivitas dari karang lunak ini sebagai antimalaria menjadi salah satu fokus dalam studi ini.

Plasmodium falciparum memiliki enzim *dihydroorotate dehydrogenase* (DHODH), yang memiliki peran krusial dalam siklus hidup parasit malaria. Selama fase aseksualnya di dalam sel manusia, parasit aktif membelah diri untuk berkembang biak, dan DHODH menjadi kunci dalam proses ini (Hoelz dkk., 2018). Enzim ini terlibat dalam pembentukan pirimidin yang merupakan bagian penting dari DNA parasit *Plasmodium* (Alzain dkk., 2022). DHODH mengkatalisis konversi dihidroorotat menjadi orotat dalam lintasan biosintesis pirimidin. Proses ini esensial bagi *P. falciparum* karena parasit ini tidak dapat mengambil pirimidin dari lingkungan eksternal dan harus mensintesisnya sendiri untuk memenuhi kebutuhan DNA-nya (Alzain dkk., 2022). Oleh karena itu, penghambatan aktivitas DHODH dapat mengganggu produksi pirimidin sehingga dapat menyebabkan kerusakan DNA dan menghambat pertumbuhan parasit (Munro dan McMorran, 2022).

Pentingnya DHODH dalam siklus hidup *P. falciparum* membuat enzim ini

menjadi target potensial untuk pengembangan obat antimalaria. Studi komputasi mengenai kandungan senyawa dari *Lobophytum* sp. sebagai inhibitor DHODH dari *P. falciparum* diharapkan dapat memberikan wawasan mengenai potensi aktivitas dari karang lunak ini sebagai sumber bahan obat khususnya antimalaria.

METODE PENELITIAN

Penyiapan Struktur Target dan Ligan Uji

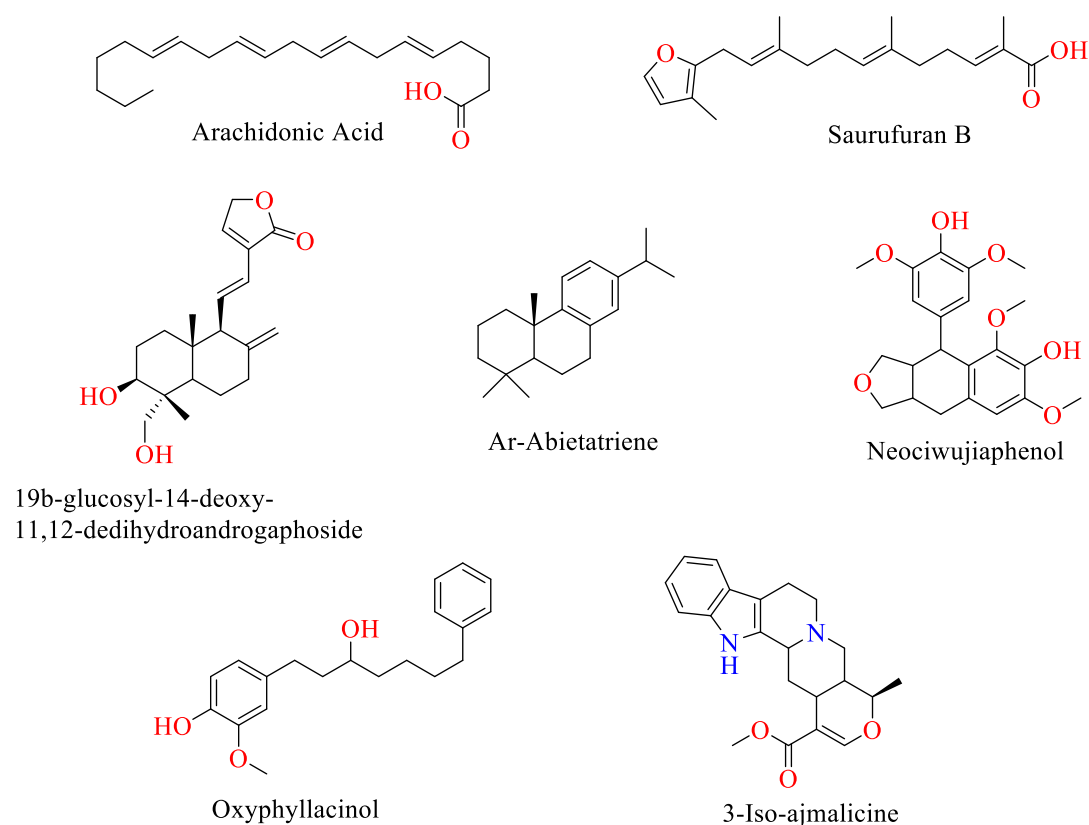
Target dalam studi ini merupakan struktur tiga dimensi dari enzim dehidrogenase dihidroorotat (DHODH) *P. falciparum* dengan PDB ID: 6GJG (Kokkonda dkk., 2018) yang diperoleh dari Protein Data Bank. Ligan uji dalam studi ini merupakan senyawa yang teridentifikasi dari ekstrak etilasetat *Lobophytum* sp. dari penelitian kami sebelumnya (Gambar 1) (Sahidin dkk., 2023). Struktur tiga dimensi dari 7 senyawa *Lobophytum* sp. dikumpulkan dari database PubChem. AutoDockTool v1.5.6 digunakan untuk mempersiapkan struktur target dan ligan uji. Penyiapan struktur target meliputi pengeliminasian molekul air dan residu terikat, protonasi dan penambahan muatan Kollman (Morris dkk., 2009). Sementara itu,

penyiapan ligan uji meliputi pengaturan ikatan ligan untuk berotasi secara bebas serta penambahan muatan Gasteiger.

Simulasi Penambatan Molekul

Proses simulasi penambatan molekul dilakukan dengan bantuan aplikasi AutoDock Vina v.1.1.2 (Oleg dan Arthur, 2010). Situs pengikatan ligan uji terhadap target diatur mengikuti posisi dari inhibitor terikat 3,6-dimetil- $\{N\}$ -[4-(trifluorometil) fenil]-[1,2]oksazolo[5,4-d]pirimidin-4-amin (F1T) yang terkompleks dengan DHODH dengan

area grid 29 x 29 x 29 Å dan spacing poin 0,375 Å. Prosedur simulasi penambatan molekul terlebih dahulu divalidasi dengan menghitung *root mean square deviation* (RMSD) dari F1T setelah proses redocking terhadap DHODH yang harus di bawah 2 Å (Arfan dkk., 2022). Sementara itu, prosedur lainnya diatur secara default. Terakhir, interaksi enzim target dan kandungan senyawa *Lobophytum* sp. dianalisis dan divisualisasikan dengan aplikasi Discovery Studio Visualizer v17.2.0.16349.



Gambar 1. Struktur kandungan senyawa yang teridentifikasi pada ekstrak etilasetat *Lobophytum* sp.

Prediksi Profil Farmakokinetik, Toksisitas dan *Drug Likeness*

Profil farmakokinetik diprediksi dengan pendekatan komputasional yang meliputi aspek absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi dari kandungan senyawa *Lobophytum* sp. dengan menggunakan SwissADME (Daina dkk., 2017). Selanjutnya, toksisitas senyawa dari karang lunak ini diprediksi menggunakan webserver ProTox 3.0. Profil toksisitas yang diprediksi meliputi karsinogenisitas, mutagenisitas, imunotoksisitas dan hepatotoksisitas. Selain itu, profil *drug likeness* dari senyawa tersebut juga dianalisis dengan menerapkan prinsip-prinsip aturan lima Lipinski dari webserver yang sama (Arfan dkk., 2023; Benet dkk., 2016).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penambatan Molekul

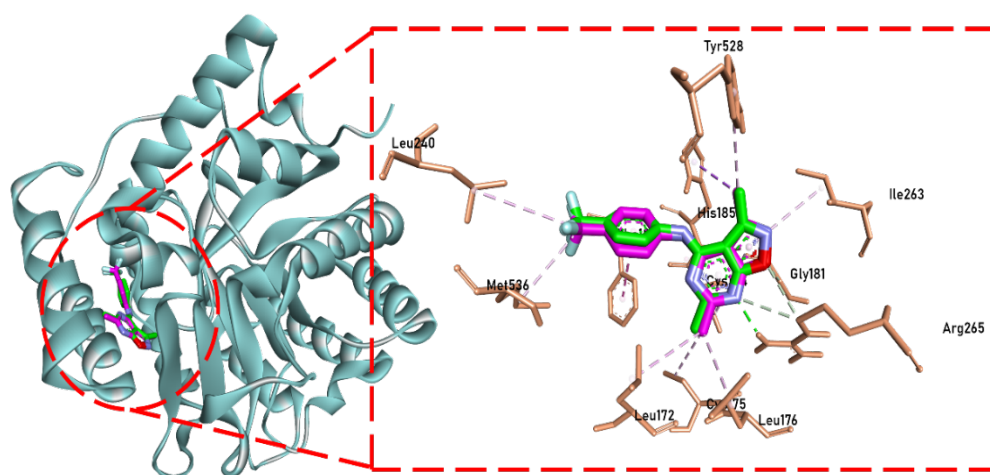
Penambatan molekul adalah suatu teknik komputasional yang memainkan peran penting dalam penelitian penemuan dan pengembangan obat dengan memprediksi dan menganalisis interaksi antara molekul obat (ligan) dengan target biologis seperti protein atau enzim (Agu dkk., 2023). Penambatan molekul dapat

memberikan pemahaman mendalam tentang cara suatu molekul berinteraksi dengan target biologis (Torres dkk., 2019). Informasi yang diperoleh dari penambatan molekul memungkinkan desain yang lebih efektif dan efisien dari molekul-molekul obat baru atau modifikasi pada molekul yang sudah ada (Chen dkk., 2020). Selain itu, teknik ini juga berperan dalam pemahaman mekanisme aksi potensial obat dan membantu dalam seleksi kandidat obat yang paling menjanjikan untuk pengembangan lebih lanjut (Pinzi dan Rastelli, 2019).

Penelitian ini bertujuan untuk menyajikan wawasan tentang potensi senyawa yang berasal dari karang lunak *Lobophytum* sp. sebagai penghambat DHODH dari *P. falciparum*. Untuk menilai akurasi dari proses simulasi, studi ini menerapkan validasi dengan prosedur *redocking* menggunakan struktur kristal F1T terhadap DHODH dan mengevaluasi nilai *root mean square deviation* (RMSD) dari konformasi terbaik hasil proses *redocking*. Nilai RMSD yang lebih rendah menunjukkan bahwa parameter penambatan molekul mampu mereplikasi konformasi F1T pada DHODH, seperti yang diamati

melalui hasil kristalografi sinar-X (Kokkonda dkk., 2018). Konformasi F1T yang paling optimal dalam DHODH digambarkan dalam Gambar 2. Analisis *redocking* menunjukkan konformasi yang mirip dengan kristalografi sinar-X yang dilaporkan, dengan RMSD sebesar 0.374 Å. Berdasarkan hasil simulasi

penambatan molekul, F1T menunjukkan afinitas tertinggi terhadap DHODH dengan energi ikatan sebesar -10,7 kcal/mol. Dalam hal ini, gugus *isoxazolopyrimidine* senyawa ini membentuk ikatan hidrogen dengan residu Gly181 dan Arg265 di situs aktif DHODH (Gambar 2).



Gambar 2. Visualisasi tumpang tindih konformasi kristalografi F1T (hijau) dengan konformasi terbaik dari proses redocking (merah muda)

Selain itu, cincin benzena dan metil dari senyawa ini berkontribusi pada pembentukan interaksi hidrofobik dengan residu Leu172, Cys175, Leu176, Cys184, His185, Phe188, Leu240, Ile263, Tyr528, Val532 dan Met536. Sementara itu, sebanyak 7 senyawa dari karang lunak *Lobophytum* sp. diketahui memiliki afinitas dengan rentang energi ikatan -9,4 hingga -6,1 kcal/mol terhadap DHODH dari *P. falciparum* (Tabel 1). Dua senyawa terbaik dari *Lobophytum*

sp., yaitu Saurufuran B dan Oxyphyllacinol, menunjukkan afinitas terbaik di antara senyawa lainnya, dengan energi ikatan berturut-turut sebesar -9,4 kcal/mol dan -6,1 kcal/mol.

Interaksi molekuler dari Saurufuran B mengungkapkan adanya ikatan hidrogen dengan residu His185 yang difasilitasi oleh adanya atom oksigen pada cincin furannya. Selain itu, gugus karbonil dan hidroksil dari senyawa ini juga

membentuk ikatan hidrogen dengan residu Lys429, Asn458, dan Ser505 (Gambar 3A). Menariknya, pada Oxyphyllacinol tidak teramati adanya ikatan hidrogen namun memperlihatkan afinitas yang lebih kuat terhadap DHODH daripada senyawa lainnya. sementara itu, kedua senyawa terbaik ini menunjukkan adanya interaksi

hidrofobik yang mirip dengan inhibitor F1T. Namun, pada Saurufuran B terdapat perbedaan interaksi dengan residu Ile272 dan Cys276. Sementara itu, pada Oxyphyllacinol teramati adanya interaksi hidrofobik yang unik terhadap residu Leu189 dan Phe227 (Gambar 3B).

Tabel 1. Rangkuman energi ikatan dan interaksi molekuler dari kandungan senyawa *Lobophytum* sp. terhadap DHODH dari *P. falciparum*.

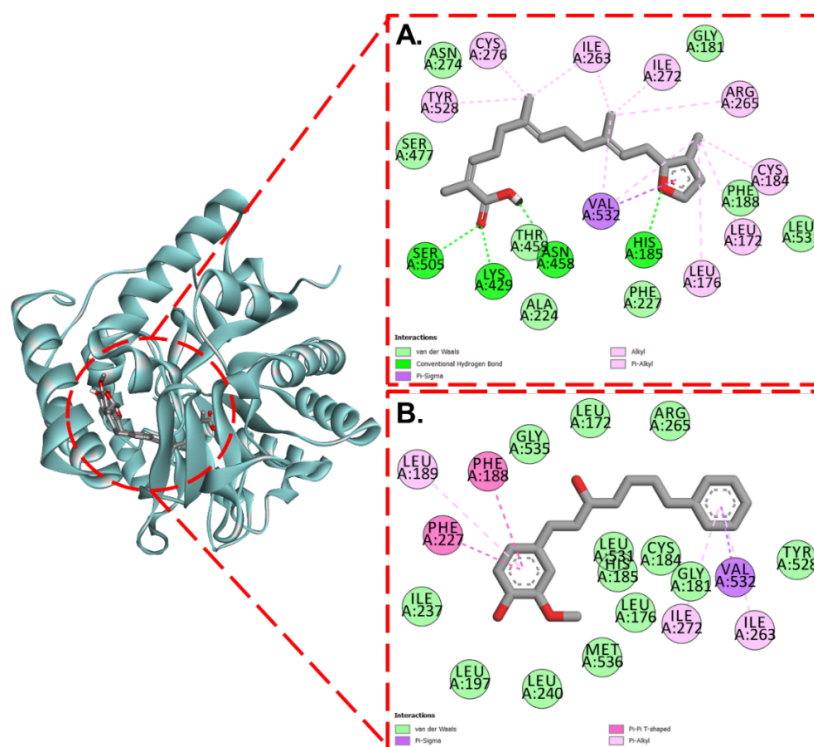
Kandungan Senyawa	Energi Ikatan (kcal/mol)	Interaksi Molekuler	
		Ikatan Hidrogen	Interaksi Hidrofobik
F1T	-10,7	Gly181, Arg265	Leu172, Cys175, Leu176, Cys184, His185, Phe188, Leu240, Ile263, Tyr528, Val532, Met536
Saurufuran B	-9,4	His185, Lys429, Asn458, Ser505	Leu172, Leu176, Cys184, Ile263, Arg265, Ile272, Cys276, Tyr528, Val532
Oxyphyllacinol	-8,6	-	Phe188, Leu189, Phe227, Ile263, Ile272, Val532
Arachidonic Acid	-7,7	Asn274	Leu172, Phe188, Met536
Ar-Abietatriene	-7,1	-	Cys184, His185, Phe188, Leu197, Phe227, Ile237, Leu240, Leu531, Val532, Met536
3-Iso-ajmalicine	-6,6	Leu176, Lys177, Arg265	Leu176, Val267
Neociwujiaphenol	-6,5	Asp186, Phe227, Lys229, Asn279	Asp186, Lys229
19 β -glucosyl-14-deoxy-11,12-dedihydroandrogaphoside	-6,1	Gln255, Thr256	Leu189, Leu190, Lys193, Val232

Secara keseluruhan, kandungan senyawa dari *Lobophytum* sp. mampu membentuk interaksi dengan residu Cys175, Leu176, His185, Phe188, Ile263, Arg265 pada sisi aktif dari DHODH. Dua senyawa

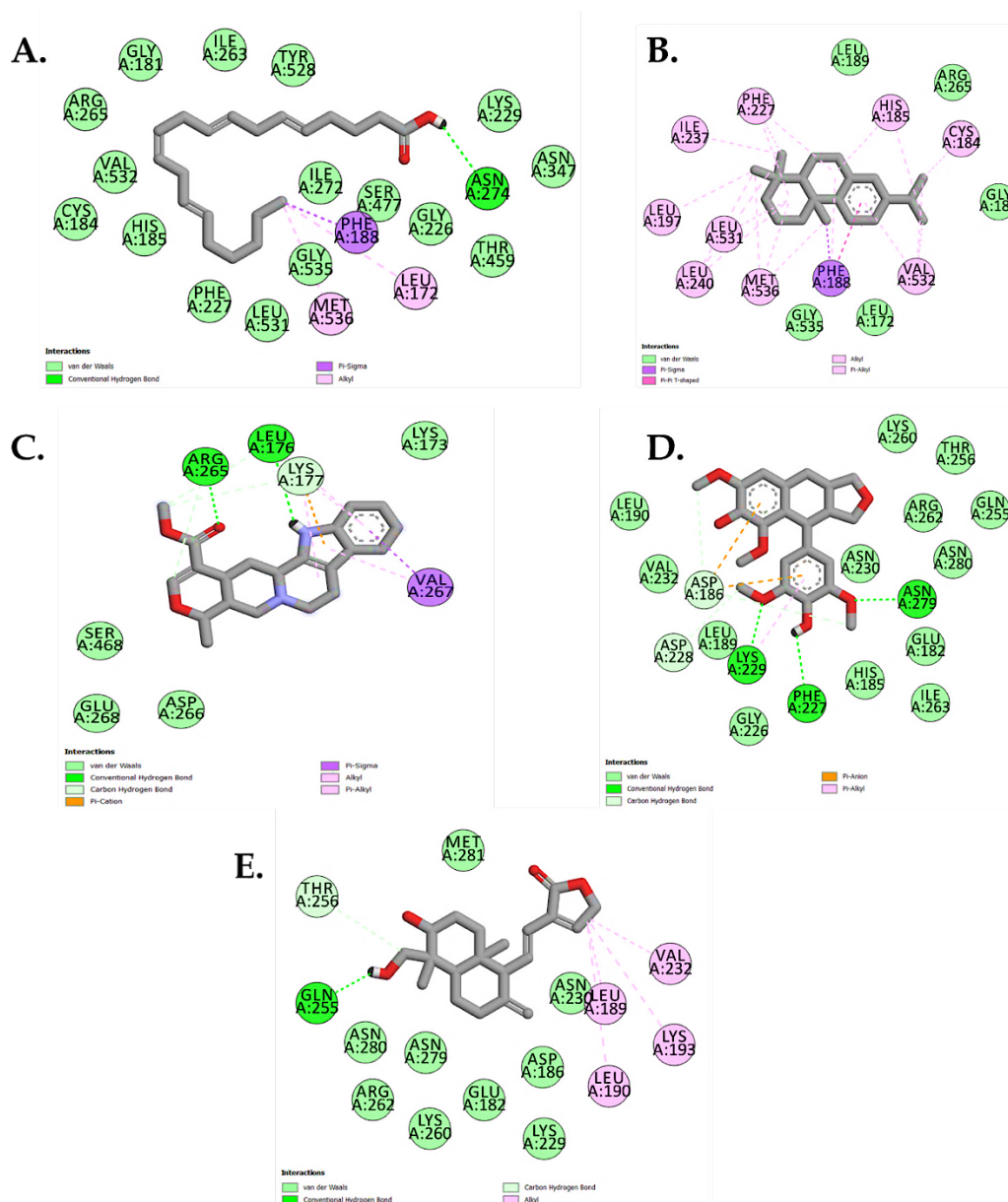
(*Neociwujiaphenol* dan *19 β -glucosyl-14-deoxy-11,12-dedihydroandrogaphoside*) bergeser dari sisi aktif DHODH selama simulasi, yang ditandai dengan adanya interaksi yang berbeda dengan

senyawa lainnya (Gambar 4). Residu Cys175, Leu176, His185, Phe188, Ile263, dan Arg265 di dalam struktur DHODH berperan sentral dalam menjaga stabilitas dan fungsi enzim tersebut (Kokkonda dkk., 2018). Cys175 memiliki peran yang signifikan dalam membentuk ikatan disulfida dan berpotensi berinteraksi dengan substrat (Bakshi dkk., 2022). Sementara itu, Leu176 memberikan kontribusi pada sifat lipofilik enzim, mendukung interaksi dengan molekul lingkungan. Sebagai residu katalitik, His185 esensial dalam reaksi

katalitik DHODH dan berfungsi sebagai elemen kunci dalam pertukaran proton selama proses tersebut (Kokkonda dkk., 2018). Phe188, dengan kontribusi strukturalnya, berinteraksi secara non-kovalen dengan substrat atau molekul sehingga dapat berpengaruh terhadap stabilitas struktural dan aktivitas enzim. Sementara itu, Arg265 memberikan peluang untuk terbentuknya interaksi elektrostatik dan ikatan hidrogen stabilitas kompleks enzim-substrat (Deng dkk., 2009).



Gambar 3. Interaksi molekuler dari (A) Saurufuran B dan (B) Oxyphyllacinol terhadap DHODH dari *P. falciparum*



Gambar 4. Interaksi molekuler dari kandungan senyawa pada *Lobophytum* sp. terhadap DHODH dari *P. falciparum*.

Analisis Profil Farmakokinetik

Profil farmakokinetik yang meliputi aspek absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi (ADME) dari kandungan senyawa dari *Lobophytum* sp. dianalisis dengan

tujuan untuk mengevaluasi potensi efikasi dan keamanan dari senyawa-senyawa tersebut serta memperkirakan cara pemberian yang optimal. Menariknya, semua senyawa yang menunjukkan kelarutan yang moderat (sedang) kecuali senyawa

Ar-Abietatriene (Tabel 2). Kelarutan memainkan peran penting dalam pengembangan obat, menentukan seberapa efektif suatu senyawa dapat larut dalam cairan tubuh dan kemudian diserap oleh tubuh. Atribut ini menunjukkan potensi senyawa-senyawa ini dalam proses pengembangan obat, karena dapat meningkatkan efektivitas dan kemampuan mereka untuk melewati berbagai tahap seperti formulasi hingga penyerapan dalam tubuh

(Ottaviani dkk., 2010; Ritchie dkk., 2013). Diantara semua senyawa, hanya Ar-Abietatriene yang menunjukkan penyerapan gastrointestinal (GI) yang rendah. Hasil ini menunjukkan bahwa senyawa ini mungkin tidak mudah diserap pada saluran pencernaan. Temuan ini dapat memengaruhi bioavailabilitas dan distribusi dalam tubuh (Vinarov dkk., 2021).

Tabel 2. Prediksi profil ADME kandungan senyawa dari *Lobophytum* sp.

Kandungan Senyawa	Kelarutan (Log S)	Penyerapan GI	CYP1A2 Inhibitor	CYP2C19 Inhibitor	CYP2C9 Inhibitor	CYP2D6 Inhibitor	CYP3A4 Inhibitor
Saurufuran B	-4.97 (sedang)	Tinggi	Tidak	Ya	Ya	Tidak	Tidak
Oxyphyllacinol	-4.36 (sedang)	Tinggi	Ya	Tidak	Tidak	Ya	Ya
Arachidonic Acid	-5.20 (sedang)	Tinggi	Ya	Tidak	Ya	Tidak	Tidak
Ar-Abietatriene	-6.13 (rendah)	Rendah	Tidak	Ya	No	Tidak	Tidak
3-Iso-ajmalicine	-3.88 (larut)	Tinggi	Tidak	Tidak	No	Ya	Tidak
Neociwujiaphenol	-4.20 (sedang)	Tinggi	Tidak	Tidak	No	Ya	Ya
19 β -glucosyl-14-deoxy-11,12-dedihydroandrographoside	-3.74 (larut)	Tinggi	Tidak	Tidak	Ya	Tidak	Ya

Secara keseluruhan, kandungan senyawa dari *Lobophytum* sp. diperkirakan dapat menghambat family dari enzim sitokrom (CYP) P450. Senyawa Saurufuran B diperkirakan menghambat dua enzim

pemetabolisme (CYP2C19 dan CYP2C9) serta senyawa Oxyphyllacinol diperkirakan menghambat tiga enzim pemetabolisme (CYP1A2, CYP2D6 dan CYP3A4) yang merupakan

isoform dari CYP450. Enzim-enzim ini memainkan peran penting dalam metabolisme dan pengeliminasian obat dari tubuh. Penghambatan enzim-enzim ini dapat menyebabkan perubahan yang signifikan dalam metabolisme obat, yang berpotensi meningkatkan konsentrasi obat dalam tubuh (Citra dkk., 2023; Kirchmair dkk., 2015).

Analisis Toksisitas

Analisis profil toksisitas senyawa yang berasal dari senyawa yang teridentifikasi dari ekstrak etilasetat *Lobophytum* sp., seperti yang ditunjukkan dalam Tabel 3, memberikan informasi penting terkait potensi efek toksik, yang merupakan faktor krusial dalam upaya pengembangan obat.

Tabel 3. Prediksi profil toksisitas kandungan senyawa dari *Lobophytum* sp..

Senyawa	Karsinogenisitas (probabilitas)	Mutagenisitas (Probabilitas)	Imunotoksitas (probabilitas)	Hepatotoksitas (probabilitas)
Saurufuran B	No (0.81)	No (0.88)	No (0.98)	No (0.62)
Oxyphyllacinol	No (0.73)	No (0.76)	No (0.53)	No (0.79)
Arachidonic Acid	No (0.64)	No (1.0)	No (0.98)	No (0.55)
Ar-Abietatriene	No (0.74)	No (0.76)	No (0.85)	No (0.88)
3-Iso-ajmalicine	Yes (0.55)	No (0.60)	Yes (0.75)	No (0.90)
Neociwujiaphenol	No (0.55)	No (0.81)	Yes (0.99)	No (0.85)
19 β -glucosyl-14-deoxy-11,12-dedihydroandrogaphoside	No (0.82)	No (0.71)	Yes (0.98)	No (0.88)

Senyawa saurufuran B, oxyphyllacinol, arachidonic acid dan ar-abietatriene dari karang lunak menunjukkan profil toksisitas yang aman. Keempat senyawa tersebut diprediksi tidak bersifat karsinogen, mutagen, dan hepatotoksik serta tidak mempengaruhi sistem imun. Sementara itu, senyawa 3-Iso-

ajmalicine, neociwujiaphenol dan 19 β -glucosyl-14-deoxy-11,12-dedihydroandrogaphoside dikaitkan dengan potensi karsinogenisitas dan imunotoksitasnya. Profil toksisitas ini sangat penting dalam proses pengembangan obat, karena menjadi informasi penting sehingga sangat membantu dalam pemilihan senyawa,

optimasi dosis, dan penilaian keamanan.

Analisis Profil *Drug Likeness*

Secara umum, prediksi profil *drug likeness* berdasarkan aturan 5 Lipinski terhadap kandungan senyawa dari karang lunak ini disajikan dalam Tabel 4. Menariknya, semua kandungan senyawa dari *Lobophytum* sp. menunjukkan sifat-sifat yang memenuhi kriteria Lipinski. Kriteria Lipinski berperan dalam mengidentifikasi karakteristik fisikokimia (khususnya terkait

kelarutan dan penyerapan) suatu senyawa untuk dikembangkan sebagai obat yang efektif, terutama obat yang diberikan secara oral (Mermer dan Vakal, 2021). Selain itu, hasil analisis profil *drug likeness* berdasarkan aturan Lipinski ini dapat memberikan informasi potensi bioavailabilitas suatu senyawa sehingga dengan demikian dapat dijadikan landasan untuk meningkatkan potensi efikasi dan keamanan suatu senyawa saat diberikan secara oral.

Tabel 4. Prediksi profil drug likeness berdasarkan aturan 5 Lipinski kandungan senyawa dari *Lobophytum* sp.

Kandungan Senyawa	Berat Molekul (g/mol)	Koefisien Partisi (MLOGP)	Akseptor Ikatan Hidrogen	Donor Ikatan Hidrogen	Perkiraan Aturan Lipinski
Saurufuran B	316.43	3.36	3	1	Ya; 0 pelanggaran
Oxyphyllacinol	314.42	3.51	3	2	Ya; 0 pelanggaran
Arachidonic Acid	316.43	3.36	3	1	Ya; 0 pelanggaran
Ar-Abietatriene	270.45	6.64	0	0	Ya; 1 pelanggaran: MLOGP>4.15
3-Iso-ajmalicine	352.43	2.13	4	1	Ya; 0 pelanggaran
Neociwujiaphenol	402.44	1.34	7	2	Ya; 0 pelanggaran
19 β -glucosyl-14-deoxy-11,12-dedihydroandrogaphoside	332.43	2.72	4	2	Ya; 0 pelanggaran

Melalui studi komputasi ini, dua senyawa potensial dari *Lobophytum* sp. berhasil diidentifikasi sebagai penghambat DHODH dari *P. falciparum* yaitu Saurufuran B dan Oxyphyllacinol. Karakteristik

fisikokimia dan profil ADME yang menjanjikan dari senyawa-senyawa ini menunjukkan bahwa mereka memiliki potensi sebagai kandidat antimalaria.

KESIMPULAN

Studi ini mengungkapkan potensi senyawa yang berasal dari karang lunak *Lobophytum* sp. sebagai kandidat inhibitor DHODH dari *P. falciparum*. Saurufuran B dan Oxyphyllacinol diketahui memiliki afinitas pengikatan yang signifikan terhadap DHODH dibandingkan senyawa lainnya serta memperlihatkan profil ADME, toksisitas dan *drug likeness* yang menjanjikan untuk diberikan secara oral. Saurufuran B terlibat dalam ikatan hidrogen dengan residu His185, sementara Oxyphyllacinol, meskipun tanpa ikatan hidrogen, senyawa ini menunjukkan afinitas yang lebih tinggi. Kedua senyawa ini juga memperlihatkan interaksi hidrofobik yang serupa dengan inhibitor F1T pada sisi katalitik DHODH, sekaligus menunjukkan potensinya untuk berikatan dengan enzim tersebut. Selain itu, senyawa tersebut juga diperkirakan tidak bersifat karsinogen, mutagen, dan hepatotoksik serta tidak mempengaruhi sistem imun. Selanjutnya, studi yang lebih komprehensif antara senyawa Saurufuran B dan Oxyphyllacinol

dari *Lobophytum* sp. terhadap DHODH dari *P. falciparum* berdasarkan pendekatan simulasi dinamika molekul perlu dilakukan untuk menilai stabilitas dan afinitas senyawa senyawa tersebut dalam upaya menemukan kandidat senyawa antimalaria yang bersumber dari bahan alam khususnya karang lunak.

DAFTAR PUSTAKA

- Agu, P. C., Afiukwa, C. A., Orji, O. U., Ezech, E. M., Ofoke, I. H., Ogbu, C. O., Ugwuja, E. I., & Aja, P. M. (2023). Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Scientific Reports*, *13*(1), 13398. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40160-2>
- Alzain, A. A., Ahmed, Z. A. M., Mahadi, M. A., Khairy, E. A., & Elbadwi, F. A. (2022). Identification of novel Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase inhibitors for malaria using in silico studies. *Scientific African*, *16*, 1–12. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2022.e01214>
- Arfan, A., Muliadi, R., Malina, R., Trinovitasari, N., & Asnawi, A. (2022). Docking and Dynamics Studies: Identifying the Binding Ability of Quercetin Analogs to the ADP-Ribose Phosphatase of SARS CoV-2. *Jurnal Kartika Kimia*, *5*(2), 145–151.

<https://doi.org/10.26874/jkk.v5i2.143>

Arfan, A., Muliadi, R., & Nur Rayani. (2023). Eksplorasi Senyawa Penghambat Enzim Salisilat Sintase dari *Mycobacterium tuberculosis* melalui Studi Penambatan Molekul dan Prediksi Sifat ADME. *Lansau: Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 1(1), 77–88.

<https://doi.org/10.33772/lansau.v1i1.9>

Bakshi, T., Pham, D., Kaur, R., & Sun, B. (2022). Hidden Relationships between N-Glycosylation and Disulfide Bonds in Individual Proteins. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 1–14.

<https://doi.org/10.3390/ijms23073742>

Belete, T. M. (2020). Recent progress in the development of new antimalarial drugs with novel targets. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 3875–3889.

<https://doi.org/10.2147/DDDT.S265602>

Benet, L. Z., Hosey, C. M., Ursu, O., & Oprea, T. I. (2016). BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 101, 89–98.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.05.007>

Chen, G., Seukep, A. J., & Guo, M. (2020). Recent Advances in Molecular Docking for the Research and Discovery of Potential Marine Drugs. *Marine Drugs*, 18(11), 1–13.

<https://doi.org/10.3390/md1811>

0545

Citra, S. N. A. L., Arfan, A., Alroem, A., Bande, L. S., Irnawati, I., & Arba, M. (2023). Docking-based workflow and ADME prediction of some compounds in *Curcuma longa* and *Andrographis paniculata* as polymerase PA-PB1 inhibitors of influenza A/H5N1 virus. *Journal of Research in Pharmacy*, 27(1), 221–231.

<https://doi.org/10.29228/jrp.305>

Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 1–13.

<https://doi.org/10.1038/srep42717>

Deng, X., Gujjar, R., El Mazouni, F., Kaminsky, W., Malmquist, N. A., Goldsmith, E. J., Rathod, P. K., & Phillips, M. A. (2009). Structural Plasticity of Malaria Dihydroorotate Dehydrogenase Allows Selective Binding of Diverse Chemical Scaffolds*. *Journal of Biological Chemistry*, 284(39), 26999–27009.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1074/jbc.M109.028589>

Duru, V., Witkowski, B., & Ménard, D. (2016). *Plasmodium falciparum* Resistance to Artemisinin Derivatives and Piperaquine: A Major Challenge for Malaria Elimination in Cambodia. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 95(6), 1228–1238.

<https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0234>

- Hoelz, L. V., Calil, F. A., Nonato, M. C., Pinheiro, L. C., & Boechat, N. (2018). Plasmodium falciparum dihydroorotate dehydrogenase: a drug target against malaria. *Future Medicinal Chemistry*, 10(15), 1853–1874.
<https://doi.org/10.4155/fmc-2017-0250>
- Jiero, S., & Pasaribu, A. P. (2021). Haematological profile of children with malaria in Sorong, West Papua, Indonesia. *Malaria Journal*, 20(1), 126.
<https://doi.org/10.1186/s12936-021-03638-w>
- Kirchmair, J., Göller, A. H., Lang, D., Kunze, J., Testa, B., Wilson, I. D., Glen, R. C., & Schneider, G. (2015). Predicting drug metabolism: experiment and/or computation? *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(6), 387–404.
<https://doi.org/10.1038/nrd4581>
- Kokkonda, S., El Mazouni, F., White, K. L., White, J., Shackleford, D. M., Lafuente-Monasterio, M. J., Rowland, P., Manjаланagara, K., Joseph, J. T., Garcia-Pérez, A., Fernandez, J., Gamo, F. J., Waterson, D., Burrows, J. N., Palmer, M. J., Charman, S. A., Rathod, P. K., & Phillips, M. A. (2018). Isoxazolopyrimidine-Based Inhibitors of Plasmodium falciparum Dihydroorotate Dehydrogenase with Antimalarial Activity. *ACS Omega*, 3(8), 9227–9240.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01573>
- Mermer, A., & Vakal, S. (2021). Pyrazine-chromene-3-carbohydrazide conjugates: Molecular docking and admet predictions on dual-acting compounds against sars-cov-2 mpro and rdrp. *Journal of Research in Pharmacy*, 25(6), 953–966.
<https://doi.org/10.29228/jrp.92>
- Mohyeldin, M. M., Akl, M. R., Siddique, A. B., Hassan, H. M., & El Sayed, K. A. (2017). The marine-derived pachycladin diterpenoids as novel inhibitors of wild-type and mutant EGFR. *Biochemical Pharmacology*, 126, 51–68.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.12.003>
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791.
<https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
- Munro, B. A., & McMorran, B. J. (2022). Antimalarial Drug Strategies to Target Plasmodium Gametocytes. *Parasitologia*, 2(2), 101–124.
<https://doi.org/10.3390/parasitologia2020011>
- Oleg, T., & Arthur J., O. (2010). AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading. *Journal of computational chemistry*, 31(2), 455–461.
<https://doi.org/10.1002/jcc.2133>

- Ottaviani, G., Gosling, D. J., Patissier, C., Rodde, S., Zhou, L., & Faller, B. (2010). What is modulating solubility in simulated intestinal fluids? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 41(3), 452–457.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejps.2010.07.012>
- Perdana, A. A. (2021). Karakteristik Kondisi Lingkungan Penderita Malaria Terhadap Kejadian Malaria. *Jurnal Medika Hutama*, 03(01), 1686–1703.
- Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 1–23.
<https://doi.org/10.3390/ijms20184331>
- Poespoprodjo, J. R., Douglas, N. M., Ansong, D., Kho, S., & Anstey, N. M. (2023). Malaria. *The Lancet*, 402(10419), 2328–2345.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01249-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01249-7)
- Ritchie, T. J., Macdonald, S. J. F., Peace, S., Pickett, S. D., & Luscombe, C. N. (2013). Increasing small molecule drug developability in sub-optimal chemical space. *MedChemComm*, 4(4), 673–680.
<https://doi.org/10.1039/C3MD00003F>
- Rosenthal, P. J. (2020). Falcipain cysteine proteases of malaria parasites: An update. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, 1868(3), 140362.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2020.140362>
- Sahidin, I., Nohong, N., Manggau, M. A., Arfan, A., Wahyuni, W., Meylani, I., Malaka, M. H., Rahmatika, N. S., Yodha, A. W. M., Masrika, N. U. E., Kamaluddin, A., Sundowo, A., Fajriah, S., Asasutjarit, R., Fristiohady, A., Maryanti, R., Rahayu, N. I., & Muktiarni, M. (2023). Phytochemical Profile and Biological Activities of Ethylacetate Extract of Peanut (*Arachis hypogaea* L.) Stems: In-Vitro and In-Silico Studies with Bibliometric Analysis. *Indonesian Journal of Science and Technology*, 8(2), 217–242.
<https://doi.org/10.17509/ijost.v8i2.54822>
- Sahidin, S., Fristiohady, A., Wahyuni, Arfan, Sadarun, B., Rahmatika, N. S., Yodha, A. W. M., Masrika, N. U. E., Sundowo, A., & Fajriah, S. (2023). Study In-vitro and in-silico of ethylacetate extract and fractions of soft coral *Lobophytum* sp. towards *Artemia salina* Brine Shrim (BSLT). *BIO Web Conf.*, 74.
<https://doi.org/10.1051/bioconf/20237404004>
- Sarpong, E., Acheampong, D. O., Fordjour, G. N. R., Anyanful, A., Aninagyei, E., Tuoyire, D. A., Blackhurst, D., Kyei, G. B., Ekor, M., & Thomford, N. E. (2022). Zero malaria: a mirage or reality for populations of sub-Saharan Africa in health transition. *Malaria Journal*, 21(1), 314.
<https://doi.org/10.1186/s12936->

022-04340-1

- Shibeshi, M. A., Kifle, Z. D., & Atnafie, S. A. (2020). Antimalarial drug resistance and novel targets for antimalarial drug discovery. *Infection and Drug Resistance*, 13, 4047–4060.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S279433>
- Thao, Nguyen P, Luyen, B. T., Brun, R., Kaiser, M., Van Kiem, P., Van Minh, C., Schmidt, T. J., Kang, J. S., & Kim, Y. H. (2015). Anti-Protozoal Activities of Cembrane-Type Diterpenes from Vietnamese Soft Corals. *Molecules*, 20(7), 12459–12468.
<https://doi.org/10.3390/molecules200712459>
- Thao, Nguyen Phuong, Luyen, B. T. T., Ngan, N. T. T., Song, S. B., Cuong, N. X., Nam, N. H., Kiem, P. Van, Kim, Y. H., & Minh, C. Van. (2014). New anti-inflammatory cembranoid diterpenoids from the Vietnamese soft coral *Lobophytum crassum*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(1), 228–232.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.11.033>
- Torres, P. H. M., Sodero, A. C. R., Jofily, P., & Silva-Jr, F. P. (2019). Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 1–12.
<https://doi.org/10.3390/ijms20184574>
- Tougan, T., Edula, J. R., Morita, M., Takashima, E., Honma, H., Tsuboi, T., & Horii, T. (2020). The malaria parasite *Plasmodium falciparum* in red blood cells selectively takes up serum proteins that affect host pathogenicity. *Malaria Journal*, 19(1), 155.
<https://doi.org/10.1186/s12936-020-03229-1>
- Vinarov, Z., Abdallah, M., Agundez, J. A. G., Allegaert, K., Basit, A. W., Braeckmans, M., Ceulemans, J., Corsetti, M., Griffin, B. T., Grimm, M., Keszthelyi, D., Koziolk, M., Madla, C. M., Matthys, C., McCoubrey, L. E., Mitra, A., Reppas, C., Stappaerts, J., Steenackers, N., ... Augustijns, P. (2021). Impact of gastrointestinal tract variability on oral drug absorption and pharmacokinetics: An UNGAP review. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 162, 105812.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105812>