

## Uji Aktivitas Lipid Bioaktif terhadap SARS-CoV-2

Nandhy Agustian Luca Pratama & Taufik Muhammad Fakhri & Aulia Fikri Hidayat  
Panji Pratama Lifiyanto & Zulfebriges

*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,  
Bandung, Indonesia*

*email: nandhyalp@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com, aulia.fikri.h@gmail.com*

**ABSTRACT:** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the cause of severe acute respiratory syndrome known as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). The main protease receptor (Mpro) is the main part of the characteristic formation of the Corona virus (SARS-CoV-2). Bioactive lipid compounds (Arachidonic Acid, Eicosapentaenoic Acid (EPA), and Docosahexaenoic Acid (DHA)) have physiological effects in the body that have a positive effect on human health. The purpose of this study was to determine which affinity of lipid bioactive compounds was most effective against SAR-CoV-2. In this study, an *in silico* test of the activity of bioactive lipid compounds against the main protease receptor (Mpro) was carried out using the molecular anchoring method. The major protease receptor (Mpro) and natural ligand were separated first. The best conformation of the test compound was chosen to simulate the molecular binding of the main protease receptor (Mpro). Based on the results of the study, it was shown that the compound docosahexaenoic acid (DHA) had a better binding affinity for the main protease receptor (Mpro), quantitatively from the results of molecular docking, the bond free energy ( $\Delta G$ ) and a low inhibition constant (KI) of ( $\Delta G$ ) were obtained ( $\Delta G$ ) -6.21 kcal/mol with (KI) 28.07  $\mu M$  compared to eicosapentaenoic acid (EPA) ( $\Delta G$ ) -5.88 kcal/mol with (KI) 49.33  $\mu M$  and arachidonic acid ( $\Delta G$ ) -5, 53 kcal/mol with (KI) 88.19  $\mu M$ .

**Keywords:** Bioactive Lipids, COVID-19, Main Protease (Mpro), In Silico.

**ABSTRAK:** Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah penyebab sindrom pernapasan akut berat yang dikenal sebagai Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Reseptor protease utama (Mpro) adalah bagian utama pembentuk karakteristik virus Korona (SARS-CoV-2). Senyawa lipid bioaktif (Asam arakidonat, Eicosapentaenoic Acid (EPA), dan Docosahexaenoic Acid (DHA)) mempunyai efek fisiologis dalam tubuh yang berpengaruh positif terhadap kesehatan manusia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui afinitas senyawa bioaktif lipid yang mana paling efektif terhadap SAR-CoV-2. Dalam penelitian ini dilakukan uji *in silico* aktivitas senyawa lipid bioaktif terhadap reseptor protease utama (Mpro) menggunakan metode penambatan molekuler. Reseptor protease utama (Mpro) dan ligan alami dipisahkan terlebih dahulu. Konformasi senyawa uji terbaik dipilih untuk dilakukan simulasi penambatan molekuler terhadap reseptor protease utama (Mpro). Berdasarkan hasil penelitian, menunjukkan senyawa docosahexaenoic acid (DHA) memiliki afinitas ikatan yang lebih baik terhadap reseptor protease utama (Mpro), secara kuantitatif dari hasil penambatan molekuler didapat energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi (KI) yang rendah sebesar ( $\Delta G$ ) -6,21 kcal/mol dengan (KI) 28,07  $\mu M$  dibanding eicosapentaenoic acid (EPA) sebesar ( $\Delta G$ ) -5,88 kcal/mol dengan (KI) 49,33  $\mu M$  serta asam arakidonat sebesar ( $\Delta G$ ) -5,53 kcal/mol dengan (KI) 88,19  $\mu M$ .

**Kata Kunci:** Lipid Bioaktif, COVID-19, Protease Utama (Mpro), In Silico.

### 1 PENDAHULUAN

SARS-CoV-2 merupakan penyebab sindrom pernapasan akut berat yang dikenal sebagai *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). Dilaporkan penyakit ini pertama kali muncul di daerah Wuhan, China pada sekitar akhir tahun 2019 dan saat ini telah menyebar ke hampir seluruh negara di dunia, termasuk Indonesia (Sanders *et al.*, 2020).

Bagian utama pembentuk karakteristik virus korona (SARS-CoV-2) adalah protease utama (Mpro) yang memainkan peran penting dalam replikasi dan transkripsi virus SARS (Ngo *et al.*, 2020). Kemajuan teknologi telah membuka peluang untuk menemukan kandidat molekul

inhibitor baru yang mampu mencegah dan mengendalikan infeksi COVID-19 melalui penghambatan protease utama (Mpro) SARS-CoV-2 (Fakhri dan Dewi, 2020).

Penelitian (Wang *et al.*, 2020) secara *in vitro* menemukan bahwa Favipiravir dan Remdesivir menghambat infeksi SARS-CoV-2 pada sel normal Vero E6. Sedangkan (Fontaine dan Pol, 2011) dalam penelitiannya boceprevir dapat mengurangi terjadinya resistensi virus.

Senyawa bioaktif mempunyai efek fisiologis dalam tubuh yang berpengaruh positif terhadap kesehatan manusia. Lipid bioaktif seperti asam arakidonat (AA) dan asam lemak tak jenuh lainnya terutama *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan

*docosahexaenoic acid* (DHA) diketahui menonaktifkan virus yang terbungkus dan menghambat perkembangbiakan berbagai organisme mikroba. Oleh karena itu, pemberian AA secara oral atau intravena dan asam lemak tak jenuh lainnya dapat membantu dalam meningkatkan ketahanan dan pemulihan dari infeksi SARS-CoV-2, SARS dan MERS (Das Undurti N., 2020).

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat disimpulkan rumusan masalah dari penelitian ini yaitu bagaimana afinitas senyawa bioaktif lipid terhadap SAR-CoV-2.

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui afinitas senyawa bioaktif lipid yang mana paling efektif terhadap SAR-CoV-2.

## 2 METODOLOGI

Tahap pertama adalah pencarian data aktivitas biologi berdasarkan beberapa jurnal acuan mengenai lipid bioaktif menonaktifkan virus korona yang digunakan pada penelitian ini.

Tahap kedua dilakukan penggambaran struktur senyawa uji lipid bioaktif (Asam arakidonat, *Eicosapentaenoic Acid* (EPA), dan *Docosahexaenoic Acid* (DHA)) dan ligan alami (Boceprevir) dari pubchem.ncbi.nlm.nih.gov menggunakan *software ChemBio Draw* versi 16.0 dan ditentukan parameter sifat fisikokimia.

Tahap ketiga, dilakukan optimasi geometri senyawa lipid bioaktif menggunakan *software Gausview* versi 5.0.8 dan *software Gaussian* versi 0.9 dengan metode DFT (*Density Functional Theory*).

Tahap keempat, preparasi struktur makromolekul, tiga dimensi (3D) dari reseptor protease utama (Mpro) yang diunduh pada *website rcsb.org (Protein Data Bank)* dengan kode 6wnp. Dilakukan penghapusan molekul air, kemudian preparasi (penambahan atom hidrogen dan penambahan muatan parsial) pada ligan alami dan protein menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019*.

Tahap kelima, dilakukan validasi penambatan molekuler dengan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2. Analisis data validasi dinyatakan memenuhi syarat jika nilai RMSD <2.

Tahap keenam, dilakukan simulasi penambatan molekuler antara lipid bioaktif

dengan reseptor protease utama (Mpro) menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2.

Tahap ketujuh, hasil penambatan molekuler pada sisi *binding site* dianalisis dengan menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019*, yang meliputi interaksi residu asam amino dan penambatan molekul antara senyawa lipid bioaktif dengan reseptor protease utama (Mpro) (nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi).

Tahap kedelapan, dilakukan uji toksisitas senyawa lipid bioaktif hasil optimasi geometri menggunakan *software Toxtree* versi 3.1.0 untuk mengetahui potensi toksisitas senyawa dengan menggunakan parameter prediksi *parameter Cramer Rules, Benigni dan Bossa rulebase dan Kroes TTC decision tree*.

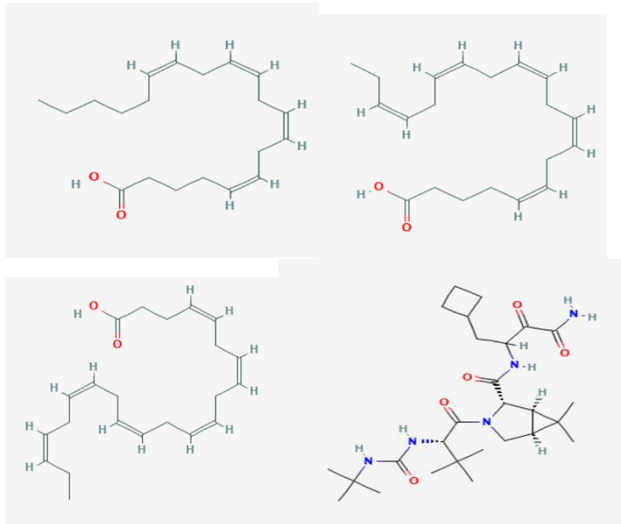
## 3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Data aktivitas biologi senyawa lipid bioaktif terhadap SARS-CoV-2 telah dibuktikan pada salah satu jurnal yang menunjukkan bahwa asam arakidonat dan asam lemak tak jenuh lainnya dapat menonaktifkan virus yang menyelubungi termasuk SARS-CoV-2. AA, EPA dan DHA menginduksi peradangan, meningkatkan imun, meningkatkan fagositosis makrofag, sehingga membantu ketahanan dan pemulihan dari infeksi SARS-CoV-2 (Das Undurti N., 2020).

Penggambaran struktur 2 dimensi menggunakan *software ChemBio Draw* versi 16.0, penggambaran ini untuk mendapatkan parameter sifat fisikokimia yang dilihat dari nilai lipofilisitas (ClogP), nilai *molar refractivity* (CMR), serta nilai bobot molekul (BM) dari senyawa uji lipid bioaktif dan ligan alami boceprevir. Suatu senyawa dapat dilanjutkan simulasi penambatan molekuler apabila memenuhi aturan Lipinski diantaranya, bobot molekul kurang dari 500 g/mol, nilai logP kurang dari 5, jumlah donor ikatan hidrogen kurang dari 5, dan jumlah akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10 (Lipinski *et al.*, 1997).

sehingga memiliki reaktivitas yang rendah dalam reaksi kimia (Bi *et al.*, 2014).

Preparasi struktur makromolekul dilakukan penghapusan molekul air agar tidak mengganggu proses validasi dan penambatan molekuler, kemudian dipisahkan reseptor protease utama (Mpro) dengan ligan alaminya agar mempermudah proses penambatan molekuler senyawa uji. Pemisahan ligan alami dari makromolekul bertujuan untuk menyediakan pocket yang nanti digunakan sebagai ruang tempat berikatan senyawa uji lipid bioaktif (Putri dkk., 2019).



**Gambar 1.** Struktur 2 Dimensi Lipid Bioaktif dan Ligan Alami

**Tabel 1.** Parameter Fisikokimia

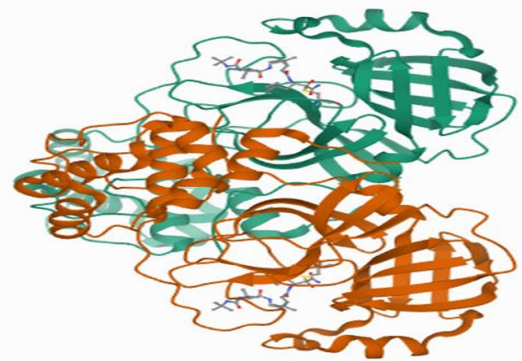
No	Nama Senyawa	CLogP	CMR	Bobot Molekul
1	Asam Arakidonat	7.392	9.540	304.24 gram/mol
2	<i>Eicosapentaenoic Acid (EPA)</i>	6.908	9.515	302.46 gram/mol
3	<i>Docosahexaenoic Acid (DHA)</i>	7.482	10.417	328.50 gram/mol
4	Boceprevir (ligan alami)	3.344	14.229	519.69 gram/mol

Berdasarkan pada hasil **Tabel 1.**, tersebut nilai yang didapat sudah memenuhi syarat sehingga dapat dilakukan simulasi penambatan molekuler.

**Tabel 2.** Data Energi Total

No	Nama Senyawa	Energi Total	HOMO-LUMO
1	Asam Arakidonat	-926.722	0.21344
2	<i>Eicosapentaenoic Acid (EPA)</i>	-925.495	0.22065
3	<i>Docosahexaenoic Acid (DHA)</i>	-1002.443	0.23121
4	Boceprevir (ligan alami)	-1696.573	0.16707

Energi total merupakan energi hasil perhitungan terhadap senyawa yang telah dioptimasi. Semakin rendah energi total menandakan konformasi struktur paling stabil. Data yang dihasilkan berdasarkan **Tabel 2.**, ketiga senyawa lipid bioaktif diprediksi senyawa *docosahexaenoic acid* (DHA) memiliki konformasi yang cukup stabil dibanding asam arakidonat dan *eicosapentaenoic acid* (EPA) terhadap reseptor protease utama (Mpro). Untuk nilai selisih HOMO-LUMO, diprediksi stabilitas senyawa asam arakidonat lebih baik dibanding *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan *docosahexaenoic acid* (DHA). Selisih energi HOMO-LUMO dapat menggambarkan stabilitas suatu molekul. Semakin stabil senyawa obat, maka akan semakin baik aktivitas obat tersebut,

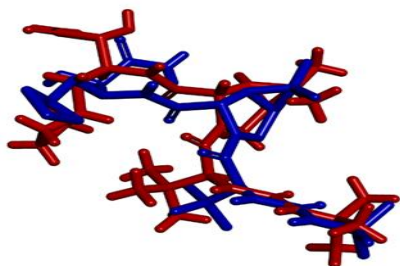


**Gambar 2.** Struktur Makromolekul (Anson *et al.*, 2020)

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grep Pattern
1	1	9	-8.86	0.00	1.57	RANKING
1	2	5	-8.81	1.36	1.27	RANKING
1	3	7	-8.56	1.87	1.81	RANKING
1	4	4	-8.53	1.74	1.76	RANKING
1	5	2	-8.50	1.21	1.31	RANKING
1	6	1	-8.50	1.45	1.41	RANKING
1	7	10	-8.28	1.48	1.64	RANKING
2	1	8	-6.92	0.00	3.53	RANKING
3	1	6	-6.46	0.00	3.03	RANKING
4	1	3	-6.19	0.00	1.95	RANKING

**Gambar 3.** Hasil Validasi Penambatan Molekuler

Berdasarkan **Gambar 3.**, validasi penambatan molekuler ligan alami (boceprevir) pada sisi aktif reseptor protease utama (Mpro) diperoleh nilai RMSD 1,57-3,53 Å. Nilai RMSD pada rank 1 diperoleh  $\text{RMSD} \leq 2$ , artinya metode penambatan molekuler yang digunakan sudah memenuhi syarat. Semakin kecil nilai RMSD menunjukkan posisi ligan hasil penambatan molekuler ulang semakin mendekati posisi ligan aslinya (Kontoyianni *et al.*, 2004).



**Gambar 4.** Ligan Alami Sebelum Validasi (merah) dan Sesudah Validasi (biru).

Berdasarkan **Gambar 4.**, visualisasi antara ligan alami sebelum validasi dan sesudah validasi, menunjukkan ligan sesudah validasi yang berikatan pada *binding site* reseptor mirip dengan ligan alaminya. Proses visualisasi validasi ini dapat menyatakan katagori dekat-baik walaupun terdapat sedikit pergeseran (Kartasmita *et al.*, 2009).

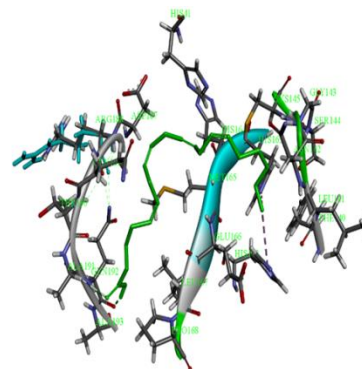
**Tabel 3.** Simulasi Hasil Penambatan Molekuler

No	Nama Senyawa	Energi Bebas Ikatan ( $\Delta G$ )	Kosntanta Inhibisi (KI)
1	Asam Arakidonat	-5.53 Kcal/mol	88.19 $\mu M$
2	<i>Eicosapentaenoic Acid (EPA)</i>	-5.88 Kcal/mol	49.33 $\mu M$
3	<i>Docosahexaenoic Acid (DHA)</i>	-6.21 Kcal/mol	28.07 $\mu M$
4	Boceprevir (ligan alami)	-8.86 Kcal/mol	318.18 nM

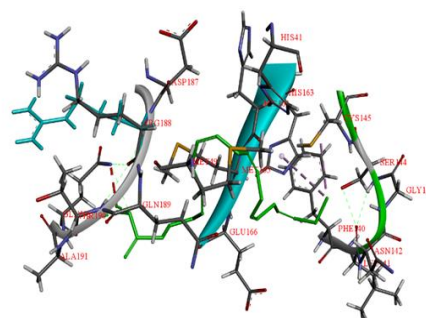
Berdasarkan pada hasil simulasi penambatan molekuler Tabel 3., energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) yang didapat senyawa asam arakidonat sebesar -5,53 kcal/mol dengan nilai konstanta inhibisi (KI) sebesar 88.19  $\mu M$ , *eicosapentaenoic acid* (EPA) energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) sebesar -5,88 kcal/mol dengan nilai konstanta inhibisi (KI) sebesar 49.33  $\mu M$  dan senyawa *docosahexaenoic acid* (DHA) energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) sebesar -6,21 kcal/mol dengan nilai konstanta inhibisi (KI) sebesar 28.07  $\mu M$ . Dapat diprediksi senyawa *docosahexaenoic acid* (DHA) memiliki energi bebas ikatan yang lebih baik dibanding dengan *eicosapentaenoic acid* (EPA) dan asam arakidonat, semakin rendah nilai energi bebas ikatan maka semakin baik afinitas pengikatan senyawa terhadap reseptor protease utama (Mpro). Didukung dengan nilai konstanta inhibisi (KI) senyawa *docosahexaenoic acid* (DHA) yang rendah. Semakin rendah nilai konstanta inhibisi (KI) maka semakin efektif aktivitas penghambatannya.

Analisis interaksi hasil penambatan molekuler senyawa lipid bioaktif (asam arakidonat, *eicosapentaenoic acid* (EPA), *docosahexaenoic acid* (DHA)) terhadap reseptor protease utama (Mpro).

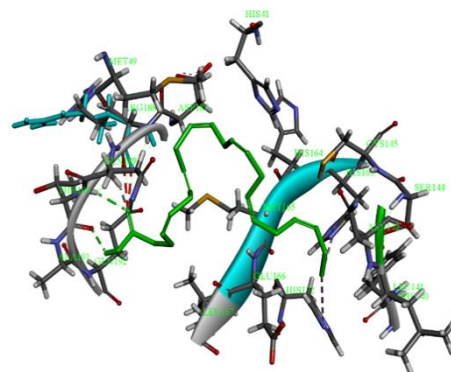
Interaksi didapatkan berupa ikatan hidrogen, ikatan hidrofobik, jarak interaksi, serta pengikatan residu asam amino pada sisi aktif reseptor. Berikut gambar 2 dimensi dan 3 dimensi hasil penambatan molekuler interaksi senyawa lipid bioaktif terhadap reseptor protease utama (Mpro):



**Gambar 5.** Interaksi Senyawa Asam Arakidonat terhadap Reseptor Protease Utama (Mpro) (3 dimensi)



**Gambar 6.** Interaksi Senyawa Eicosapentaenoic Acid (EPA) terhadap Reseptor Protease Utama (Mpro) (3 dimensi)



**Gambar 7.** Interaksi Senyawa Docosahexaenoic Acid (DHA) terhadap Reseptor Protease Utama (Mpro) (3 dimensi)

**Tabel 5.** Interaksi Senyawa Eicosapentaenoic Acid (EPA) terhadap Reseptor Protease Utama (Mpro)

No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	THR190	Hidrogen	2,2136
2	THR190	Hidrogen	1,84445
3	CYS145	Hidrofobik	3,74514
4	HIS163	Hidrofobik	5,16319

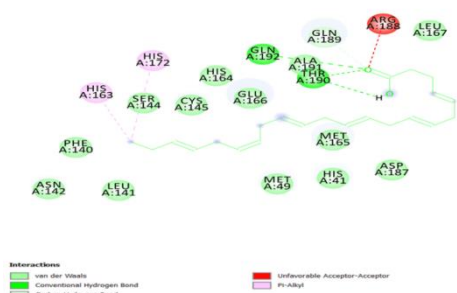
**Tabel 6.** Interaksi Senyawa Docosahexaenoic Acid (DHA) terhadap Reseptor Protease Utama (Mpro)

No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	THR190	Hidrogen	2,20791
2	GLN192	Hidrogen	3,24082
3	THR190	Hidrogen	2,1227
4	GLN189	Hidrogen	2,0814
5	HIS163	Hidrofobik	4,5075
6	HIS172	Hidrofobik	4,64258

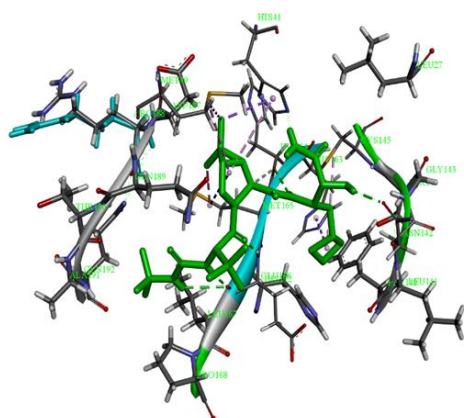
**Tabel 7.** Interaksi Senyawa Boceprevir (ligan alami) terhadap Reseptor Protease Utama (Mpro)

No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	GLU166	Hidrogen	2,04185
2	HIS164	Hidrogen	2,68592
3	ASN142	Hidrogen	2,059
4	GLU166	Hidrogen	2,81072
5	GLU166	Hidrogen	1,82989
6	HIS164	Hidrogen	3,63025
7	HIS41	Hidrofobik	3,49765
8	CYS145	Hidrofobik	5,38946
9	MET49	Hidrofobik	5,29549
10	MET165	Hidrofobik	5,17427
11	MET165	Hidrofobik	3,3309
12	MET49	Hidrofobik	5,23301
13	HIS41	Hidrofobik	5,21665
14	HIS163	Hidrofobik	4,78511

Berdasarkan hasil **Tabel 4.**, **Tabel 5.**, **Tabel 6.**, dan **Tabel 7.**, menunjukkan interaksi senyawa lipid bioaktif (asam arakidonat, *eicosapentaenoic acid* (EPA), *docosahexaenoic acid* (DHA)) dan boceprevir (ligan alami) terhadap reseptor protease utama (Mpro). Interaksi pada senyawa lipid bioaktif *docosahexaenoic acid* (DHA) yang sama pada asam arakidonat dan *eicosapentaenoic acid* (EPA) meliputi masing-masing 1 ikatan hidrogen (dengan Thr190 dan Gln192), 1 interaksi hidrofobik pada semua senyawa (dengan His163) dan juga jarak interaksi <5Å dari posisi senyawa uji *docosahexaenoic acid* (DHA). Berdasarkan



**Gambar 8.** Interaksi Senyawa Docosahexaenoic Acid (DHA) terhadap Reseptor Protease Utama (Mpro) (2 dimensi)



**Gambar 9.** Interaksi Senyawa Boceprevir (ligan alami) terhadap Reseptor Protease Utama (Mpro) (3 dimensi)

Interaksi senyawa lipid bioaktif (asam arakidonat, *eicosapentaenoic acid* (EPA), *docosahexaenoic acid* (DHA)) terhadap sisi aktif reseptor protease utama (Mpro) dilakukan agar mengetahui lebih jauh mengenai karakteristik dari area pengikatan senyawa lipid bioaktif terhadap reseptor protease utama (Mpro). Berikut tabel interaksi senyawa lipid bioaktif terhadap reseptor protease utama (Mpro) yang berisi residu asam amino, tipe ikatan, dan jarak:

**Tabel 4.** Interaksi Senyawa Asam Arakidonat terhadap Reseptor Protease Utama (Mpro)

No	Residu Asam Amino	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
1	GLN192	Hidrogen	2,11062
2	GLN192	Hidrogen	1,87173
3	ALA191	Hidrogen	2,45547
4	HIS163	Hidrofobik	4,78865
5	HIS172	Hidrofobik	5,30539

fenomena tersebut maka diprediksi semua asam amino yang ada pada senyawa lipid bioaktif berperan sebagai penyusun sisi aktif dari reseptor protease utama (Mpro) sebagai makromolekul target.

**Tabel 8.** Parameter toksisitas

No	Parameter	Asam Arakidonat	<i>Eicosapentaenoic Acid</i> (EPA)	<i>Docosahexaenoic Acid</i> (DHA)
1	Cramer Rules	Low (Class I)	Low (Class I)	Low (Class I)
2	Kroes TTC Decision Tree	Substance would not be expected to be a safety concern	Substance would not be expected to be a safety concern	Substance would not be expected to be a safety concern
3	Benigni/Bossa Rulerbase	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity	Negative for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity

Analisis toksisitas senyawa lipid bioaktif (asam arakidonat, *eicosapentaenoic acid* (EPA), *docosahexaenoic acid* (DHA)). Analisis ini menggunakan 3 parameter, yaitu *cramer rules*, *kroes TTC decision tree*, dan *benigni/bossa rulerbase*. *Cramer rules* adalah tingkatan toksisitas yang dapat dilihat dari gugus fungsi senyawa. Dari senyawa lipid bioaktif menunjukkan bahwa ketiganya termasuk kedalam *Class I*, yang diprediksi bahwa memiliki potensi toksisitas yang rendah. *Kroes TTC decision tree* adalah untuk memperkirakan ambang batas paparan dari senyawa obat terhadap manusia. Jika dilihat berdasarkan **Tabel V.8.**, ketiga senyawa lipid bioaktif masih berada di ambang batas paparan, dengan resiko paparan yang masih rendah. Selanjutnya, parameter *benigni/bossa rulerbase* adalah parameter untuk melihat apakah senyawa dapat menyebabkan karsinogenitas dan mutagenisitas. Berdasarkan **Tabel V.8.**, ketiga senyawa lipid bioaktif menunjukkan hasil yang *negative* dan tidak dapat menyebabkan karsinogenik atau mutagenisitas, sehingga diprediksikan aman untuk digunakan (Benigni *et al.*, 2008).

#### 4 KESIMPULAN

Pada penelitian ini telah berhasil dilakukan uji aktivitas senyawa lipid bioaktif (asam arakidonat, *eicosapentaenoic acid* (EPA), *docosahexaenoic acid* (DHA)) terhadap sars-cov-2. Penentuan sifat fisikokimia senyawa lipid bioaktif didapatkan nilai

refraksi molar dan bobot molekul cukup baik yang memenuhi persyaratan lipinski. Kemudian optimasi geometri diperoleh energi total dan selisih HOMO-LUMO cukup baik yang ditunjukkan konformasi struktur yang paling stabil pada senyawa lipid bioaktif. Lalu hasil validasi diperoleh nilai RMSD <2 sehingga baik digunakan untuk simulasi penambatan molekuler.

Simulasi penambatan molekuler antara senyawa lipid bioaktif dengan reseptor protease utama (Mpro), diprediksi senyawa *docosahexaenoic acid* (DHA) memiliki afinitas ikatan yang lebih baik terhadap reseptor protease utama (Mpro) karena secara kuantitatif dari hasil penambatan molekuler didapat energi bebas ikatan ( $\Delta G$ ) dan konstanta inhibisi (KI) yang rendah yaitu ( $\Delta G$ ) -6,21 kcal/mol dengan (KI) 28.07  $\mu M$  dibanding *eicosapentaenoic acid* (EPA) yaitu ( $\Delta G$ ) -5,88 kcal/mol dengan (KI) 49.33  $\mu M$  serta asam arakidonat yaitu ( $\Delta G$ ) -5,53 kcal/mol dengan (KI) 88.19  $\mu M$ . Namun berdasarkan hasil yang diperoleh untuk senyawa *docosahexaenoic acid* (DHA) tidak lebih baik dibandingkan ligan alaminya terhadap reseptor protease utama (Mpro).

#### ACKNOWLEDGE

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen-dosen farmasi unisba, keluarga penulis, teman-teman, dan semua pihak yang telah membantu penelitian ini

#### DAFTAR PUSTAKA

- Amahorseja, A. L. (2018). Profil Asam Lemak Ikan Tuna (*Thunnus*, Sp.) Asap. Hibualamo: Seri Ilmu-Ilmu Alam Dan Kesehatan, 2(1), 47–57.
- Anson, B., Mesecar, A. (2020). X-ray Structure of SARS-CoV-2 main protease bound to Boceprevir at 1.45 Å. Center for Structural Genomics of Infectious Diseases (CSGID). DOI: 10.2210/pdb6wnp/pdb.
- Benigni, R., Bossa, C., Jeliaskova, N., Netzeva, T., dan Worth, A. 2008. The Benigni/Bossa rulebase for mutagenicity and carcinogenicity: a module of toxtree. Luxembourg: European Commission report EUR 23241 ENI.
- Bi H.M., J. P. Hu, F. Y. You, M. M. Gao, C. H.

- Dong, (2014), QSAR Studies of Biological Activity with Phenylpropyl Aldehyde Thiosemicarbazone Compounds, *Asian Journal of Chemistry*, 26, 18, 5947-5950.
- Das Undurti N., 2020. (2020). Bisakah Lipid Bioaktif Menonaktifkan Coronavirus (COVID-19)?. *UND Life Sciences, Battle Ground, WA*.  
<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.03.004>.
- Fakih, T. M., Dewi, M. L. (2020). Identifikasi Protease Utama (Mpro) Sebagai Makromolekul Target Dalam Pengembangan Kandidat Inhibitor Novel Coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) Secara In Silico. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 3(2), 84–91.  
<https://doi.org/10.29313/jiff.v3i2.5913>
- Ferreira, L. G. (2015). Docking Molekuler dan Strategi Desain Obat Berbasis Struktur. *Molekul* 2015, 20, 13384-13421; doi: 10.3390 / molekul200713384.
- Fontaine, H., Pol, S. (2011). Antiviral activity of telaprevir and boceprevir for the treatment of hepatitis C virus infection in treatment-experienced patients. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 35, S59–S63. [https://doi.org/10.1016/S2210-7401\(11\)70009-2](https://doi.org/10.1016/S2210-7401(11)70009-2).
- Kartasmita, Emran, Rahmana., Herowati, Rina., Harmastuti, Nuraeni., Gusdiar, Tutus. (2009). Quercetin Derivatives Docking Based on Study Of Flavonoids Interaction To Cyclooxygenase-2. *Indo. J. Chem*, 9 (2): 297- 302.
- Kontoyianni, M., McClellan, L.M., Sokol, G.S. (2004). Evaluation of docking performance: comparative data on docking algorithm. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47:558-565.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 23, 3-25.
- Ngo, S. T., Quynh Anh Pham, N., Thi Le, L., Pham, D.-H., & Vu, V. V. (2020). Computational Determination of Potential Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease. *Journal of Chemical Information and Modeling*.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00491>.
- Putri, P.V.P., Susanti, N. M. P., Laksmiani, N. P. L. (2019). Senyawa Kuersetin Sebagai Agen Antikanker Kolorektal Secara In Silico. *Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana*.  
OI:[doi.org/10.24843/JCHEM.2019.v13.i02.p07](https://doi.org/10.24843/JCHEM.2019.v13.i02.p07).
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(18), 1824–1836.
- Septiana, E. (2020). Prospek Senyawa Bahan Alam Sebagai Antivirus Dalam Menghambat SARS-CoV-2. *BioTrends*, 11(1).
- Syamsuri, Lina Marlina, Sri Usmiati Christina Winarti, Sri Widowati, Setyadjit, S. Y. (2020). Bahan Pangan Potensial untuk Anti Virus dan Imun Booster.
- Walls, A. C., Park, Y. J., Tortorici, M. A., Wall, A., McGuire, A. T., & Velesler, D. (2020). Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 181(2), 281292.e6. doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 30(3), 269–271.  
<https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
- Zu, Zi Yue, D., J. Meng Di, Xu Peng Peng, C. Wen, Ni Qian Qian, Lu Guang Ming, Z. Long Jiang. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*, 296(2), 15–25.  
[radiology.rsna.org](http://radiology.rsna.org).
- Fauzi, Nur Muhammad. (2021). *Uji Kualitatif dan Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanolik Buah Maja (Aegle Marmelos (L.)Correa) dengan Metode DPPH*. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 1-8.