

## Skrining Turunan Flavonoid Sebagai Kandidat Inhibitor Protease nsP2 dari Virus Chikungunya Menggunakan *Molecular Docking*

Khoirul Faqih, Yahmin\*, & Suharti

Jurusan Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Malang, Indonesia.

Corresponding author: [yahmin.fmipa@um.ac.id](mailto:yahmin.fmipa@um.ac.id)

### Article history

Received: 12 Juni 2019

Received in revised form:

5 November 2019

Accepted: 26 November 2019

DOI:

10.17977/um0260v3i12019p034

### Kata-kata kunci:

*flavonoid,*  
*protease nsP2,*  
*virus chikungunya,*  
*molecular docking*

### Abstrak

Penelitian ini bertujuan mendapatkan senyawa turunan flavonoid yang berpotensi sebagai inhibitor protease nsP2 dari virus chikungunya (CHIKV) dengan metode *molecular docking* serta mengkaji interaksi senyawa turunan flavonoid hasil skrining. Hasil penelitian menunjukkan bahwa setelah melalui proses *molecular docking* menggunakan *software PyRx 0.8*, senyawa turunan flavonoid yang berpotensi sebagai inhibitor dari enam kelompok flavonoid, yaitu hesperidin, rhoifolin, myricetin, genistin, peonidin, phlorizin yang mempunyai nilai *root means square deviation* (RMSD) senilai 0Å dengan nilai *binding affinity* berturut-turut -9,4; -8,5; -8,1; -7,9; -7,6; dan -6,9 kkal/mol. Hasil visualisasi molekul secara umum menunjukkan terjadinya interaksi hidrofobik dan terbentuknya ikatan hidrogen.

### Abstract

This study were aims to obtain flavonoid derivative compounds that have the potential as nsP2 protease inhibitors from the chikungunya virus (CHIKV) by molecular docking method and to examined the interaction of flavonoids derived from screening results. The results showed that after going through a molecular docking process using *PyRx 0.8 software*, flavonoid derivative compounds were potential inhibitors of six flavonoid groups, namely hesperidin, rhoifolin, myricetin, genistin, peonidin, phlorizin which had a root means square deviation (RMSD) value of 0Å with binding affinity values respectively -9.4; -8.5; -8.1; -7.9; -7.6; and -6.9 kcal/mol. Molecular visualization results show the occurrence of hydrophobic interactions and the formation of hydrogen bonds

### PENDAHULUAN

Pengembangan studi pemodelan interaksi-interaksi antar senyawa semakin dibutuhkan. Desain obat berbasis konformasi struktur melalui pendekatan *in silico* digunakan untuk menemukan senyawa yang dapat menghambat suatu proses replikasi dari virus (Bora, 2012). Pendekatan *in silico* merupakan istilah untuk melakukan eksperimen dengan menggunakan metode komputasi (Basipogu & Syed, 2015), juga dikenal sebagai *molecular docking*. Metoda ini dapat mereduksi biaya pengeluaran untuk penemuan obat baru hingga 50% (McGee,

2005). *Molecular docking* dilakukan sebagai langkah awal sebelum dilakukan sintesis obat dan pengujian baik secara *in vitro* maupun *in vivo*. Maka metoda ini telah banyak digunakan untuk mencari senyawa yang akan dijadikan sebagai inhibitor pada penyakit yang belum ada obatnya, seperti chikungunya (WHO, 2017).

Penyakit chikungunya disebabkan oleh virus chikungunya (CHIKV). Virus chikungunya pertama kali ditemukan di Tanzania, Afrika pada tahun 1952 (Lumsden, 1955). Virus ini ditularkan antar manusia melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *Aedes albopictus* (Schwartz & Albert, 2010).

Protein non struktural memainkan peranan penting dalam replikasi virus chikungunya. Salah satu protein non struktural yang menjadi target inhibisi potensial dari virus chikungunya adalah protease nsP2. Protease nsP2 adalah protein non struktural pengikat RNA yang terakumulasi dalam inklusi sitoplasma (viroplasma) dan diperlukan dalam replikasi genom (Kattoura, *et al.*, 1994). Protease nsP2 memiliki 798 asam amino dan memiliki muatan positif yang besar (Khan, *et al.*, 2002) serta merupakan enzim multifungsi di dalam virus chikungunya yang diketahui sebagai golongan thiol protease (protease nsP2) (Pastorino, *et al.*, 2008).

Hal ini menjadikan protease nsP2 berpotensi sebagai target yang harus diinhibisi karena peranannya yang sangat penting dalam replikasi genom dari virus chikungunya. Apabila replikasi genom tidak dihentikan, maka virus akan semakin banyak ketika menginfeksi manusia. Struktur kristal protease nsP2 telah diketahui dan tersedia dalam database *Protein Data Bank* dengan kode (PDB ID: 3trk) dalam format *PDB file*. Berdasarkan struktur kristal tersebut dapat dicari inhibitor yang dapat menginhibisi protease nsP2 dari virus chikungunya. Langkah awal yang mungkin dapat digunakan untuk meneliti inhibitor yang potensial untuk virus tersebut adalah pendekatan *in silico* dengan metode *molecular docking*.

Penelitian tentang pencarian sisi aktif protease nsP2 dari virus chikungunya telah banyak dilakukan. *Pocket 4* pada N-terminal protease nsP2 diidentifikasi sebagai sisi aktif yang potensial untuk dijadikan target inhibisi oleh suatu inhibitor dengan adanya residu katalitik Cys1013 dan His1083 (Nguyen, *et al.*, 2015). Residu-residu asam amino Cys1013, Trp1014, Ala1046, Tyr1047, Ser1048, Tyr1084, Asn1082, Leu1205, Gly1206, Mse1238, Gln1241, Mse1242, dan Asp1246 menunjukkan interaksi yang krusial dengan protease nsP2 (Agarwal, *et al.*, 2015).

Berdasarkan hal tersebut, telah banyak dilakukan penelitian tentang senyawa yang dapat dijadikan sebagai inhibitor protease nsP2 virus chikungunya. Senyawa yang

diduga dapat digunakan sebagai inhibitor protease nsP2 adalah senyawa dari golongan flavonoid. Berbagai jenis flavonoid telah menjadi subjek penelitian untuk berbagai manfaat obat seperti, anti oksidan (Procházková, *et al.*, 2011), anti tumor (Martínez-Pérez, *et al.*, 2016), anti inflamasi (Serafini, *et al.*, 2010) dan anti mikroba (Dzoyem, *et al.*, 2013). Senyawa turunan flavonoid dipilih sebagai inhibitor karena telah terbukti sebagai antivirus untuk virus influenza, herpes, dan demam berdarah. Beberapa flavonoid telah dilaporkan sebagai antivirus untuk *Dengue Virus* (DENV) (Moghaddam, *et al.*, 2014), *Herpes Simplex Virus* (HSV) (Lyu, *et al.*, 2005), dan *Human Cytomegalovirus* (HCMV) (Cotin, *et al.*, 2012). Naringenin dan hesperetin yang merupakan salah satu jenis flavonoid pernah diteliti sebagai inhibitor untuk virus chikungunya (Ahmadi, *et al.*, 2016). Flavon dan turunannya pernah diteliti dan dijadikan sebagai inhibitor virus influenza (Gao, *et al.*, 2011). Berdasarkan hal tersebut, perlu dilakukan kajian lebih lanjut tentang potensi senyawa flavonoid lain yang dapat dijadikan sebagai inhibitor protease nsP2 dari virus chikungunya.

Berdasarkan latar belakang tersebut dilakukan penelitian dengan judul “Skrining Turunan Flavonoid sebagai Kandidat Inhibitor Protease nsP2 dari Virus Chikungunya menggunakan *Molecular Docking*”. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa turunan flavonoid yang berpotensi sebagai inhibitor protease nsP2 dari virus chikungunya (CHIKV) dengan metode *molecular docking* dan mengkaji interaksi senyawa turunan flavonoid hasil skrining.

## METODE

Perangkat yang digunakan pada penelitian ini berupa satu set perangkat komputer dengan spesifikasi: *Processor* tipe *Intel(R) Core(TM)2 Quad CPU Q8300 @2.50GHz (4 CPU)*, *RAM 4GB*, dan *harddisk 500GB* serta perangkat lunak sistem operasi *Windows 7 Ultimate 64-bit (6.1, Build 7601)*,

Edu PyMOL v.1.7.4.5., PyRx 0.8, LIGPLOT<sup>+</sup> v.1.4.5.

### Preparasi Struktur Ligan

Masing-masing ligan uji diambil dari *web server database PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) dalam bentuk 3D. Struktur 3D yang telah didapatkan kemudian diminimisasi untuk memperoleh konformasi struktur yang paling stabil dengan menggunakan *software Open Babel* yang terintegrasi dalam *software PyRx 0.8*. Jika proses minimisasi sudah selesai, kemudian klik kanan pada hasil minimisasi, pilih *convert to ligand pdbqt*. File yang mula-mula dalam bentuk SDF akan tersimpan dalam bentuk *file pdbqt*. Format *file pdbqt* berfungsi menunjukkan adanya muatan parsial pada masing-masing atom. Ligan uji yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Ligan Kelompok Flavonoid

No.	Senyawa	Kelompok
1	Sianidin	Antosianin
2	Kation Delpinidin	
3	Malvidin	
4	Peonidin	
5	Arbutin	Kalkon
6	Kalkon Naringenin	
7	Phloretin	
8	Phlorizin	
9	Baicalein	Flavon
10	Galangin	
11	Luteolin	
12	Rhoifolin	
13	Kaempferol	Flavonol
14	Myrisetin	
15	Quersetin	
16	Rutin	
17	Hesperidin	Flavanon
18	Hesperitin	
19	Naringenin	
20	Naringin	
21	Daidzin	Isoflavonoid
22	Genistein	
23	Genistin	
24	Glisitein	

### Preparasi Protease nsP2 dari Virus Chikungunya

Struktur 3D protease nsP2 dari virus chikungunya diperoleh dari *database web server Protein Data Bank (PDB)* (<https://www.rcsb.org>) dalam format PDB *file*. Kemudian dilakukan

proses sterilisasi menggunakan *software Edu PyMOL* yang bertujuan untuk menghilangkan molekul air yang berada pada protease nsP2 dari virus chikungunya.

### Proses Molecular Docking

Proses *molecular docking* Ligan dengan protease nsP2 dari virus chikungunya dilakukan dengan program *Vina Wizard* yang terintegrasi dalam *software PyRx 0.8*. Hasil yang diperoleh berdasarkan proses *molecular docking* berupa nilai afinitas pengikatan ligan dengan protein target. Senyawa kompleks yang dihasilkan antara ligan dengan protein kemudian dianalisis lebih lanjut untuk mengetahui mekanismenya dengan visualisasi molekul.

### Visualisasi Molekul

Visualisasi hasil *molecular docking* antara ligan dan protein dilakukan menggunakan *software Edu PyMOL, LIGPLOT<sup>+</sup>*, dan *Dicsovery Studio*. Visualisasi menggunakan *software Edu PyMOL* dengan bertujuan untuk mengklarifikasi sisi pengikatan ligan dengan protein. *Software LIGPLOT<sup>+</sup>* digunakan untuk mengetahui interaksi jumlah serta jarak ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan residu asam amino yang terlibat dalam interaksi antara ligan dengan protein berdasarkan struktur 3D, dan penggunaan *software Dicsovery Studio* bertujuan untuk mengetahui jarak serta jumlah ikatan hidrogen, interaksi pi-pi, interaksi pi-alkil, interaksi pi-kation.

### Analisis Data

Dilakukan analisis data dari hasil *molecular docking* pada sisi *binding site*, yang meliputi nilai *scoring* energi bebas ikatan yang diprediksi paling dekat dengan protease nsP2 dari virus chikungunya dan hasil dari visualisasi molekul setelah proses *molecular docking*. Nilai *binding affinity* ikatan antara ligan dengan protein target yang digunakan adalah kurang dari 0 (Atkovska, *et al.*, 2014). Data selanjutnya dianalisis secara deskriptif kualitatif dengan cara membandingkan hasil dari masing-masing interaksi ligan dengan protein.

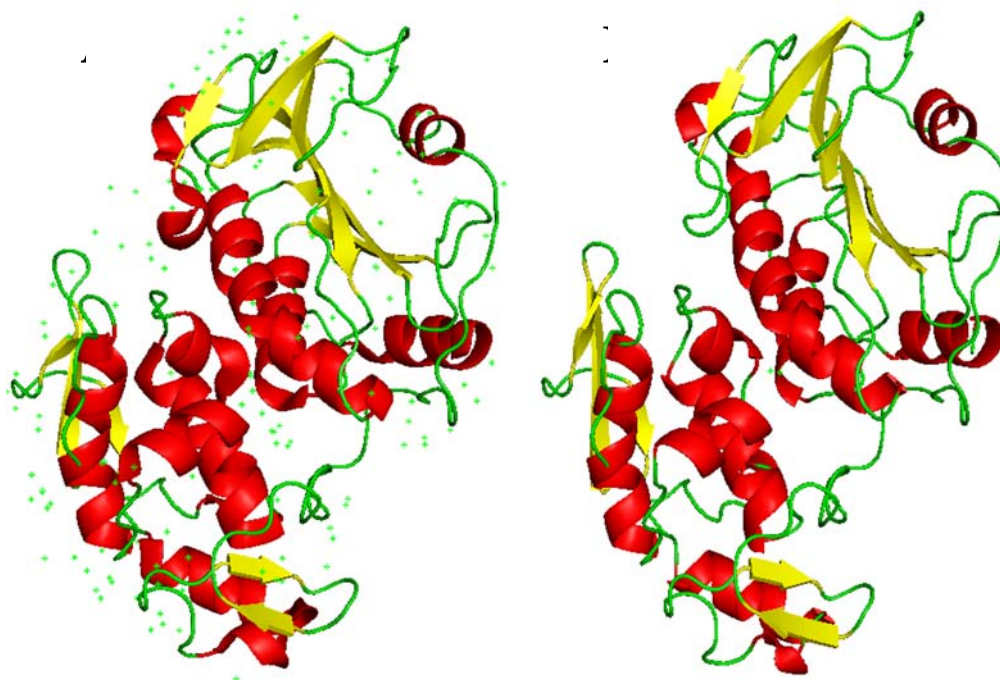
## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Penambatan Molekul (*Molecular Docking*)

Struktur 3D protease nsP2 dari virus chikungunya disterilisasi menggunakan *software*

*Edu PyMOL*. Sterilisasi bertujuan untuk menghilangkan seluruh molekul air dan ligan

yang menempel pada protein. Hasil sterilisasi dapat dilihat pada Gambar 1.



**Gambar 1.** Struktur 3D Protease nsP2 dari Virus Chikungunya (a) sebelum disterilisasi dan (b) sesudah disterilisasi

Struktur 3D protease nsP2 dari virus chikungunya yang sudah disterilisasi kemudian disiapkan beserta ligan dari senyawa kelompok flavonoid untuk dilakukan proses *molecular docking*. Proses *Molecular docking* dilakukan antara ligan dan protein dengan menggunakan software *PyRx* 0.8. Hasil dari *molecular docking* dapat dilihat pada Tabel 2.

Ligan-ligan yang memiliki nilai *binding affinity* paling negatif merupakan ligan terbaik dari setiap kelompok tersaji dalam Tabel 3. Data pada Tabel 3 dikaji lebih lanjut untuk mengetahui interaksi yang terjadi. *Software* yang dapat digunakan untuk memvisualisasikan interaksi yang terjadi antara ligan dengan protein, yaitu *software Edu PyMOL*, *LIGPLOT<sup>+</sup>*, dan *Discovery Studio*.

### Visualisasi Molekul

Hasil visualisasi dengan *software Edu PyMOL*, ligan kelompok flavonoid yang digunakan berada dalam satu sisi pengikatan yang sama dengan ligan kontrol pada penelitian Nguyen, *et al* tahun 2015. Ligan kontrol berada pada *pocket* 4 yang berisi residu-residu asam amino, yaitu Cys1013, Ala1046, Tyr1047, Ser1048, Pro1049, Glu1050, Val1051, Tyr1078, Tyr1079, Asn1082, His1083, Trp1084, Gly1090, Lys1091, Phe1093, Tyr1201, Asn1202, Glu1204, Leu1205, Gly1206, Pro1208, Ala1209, Met1238, Gln1241, Met1242, Gly1245, Asp1246 dan Arg1249 (Nguyen, *et al.*, 2015). Berikut ini merupakan data residu asam amino yang berikatan langsung dengan ligan golongan flavonoid yang disajikan pada Tabel 4.

**Tabel 2.** Hasil Molecular Docking dengan Software PyRx 0.8

No.	Ligan	Binding Affinity (kkal/mol)	Kelompok
1	Sianidin	-7.3	Antosianin
2	Kation delpinidin	-7.3	
3	Malvidin	-6.6	
4	Peonidin	-7.6	
5	Arbutin	-6.3	Kalkon
6	Naringenin chalcone	-6.4	
7	Phlorethin	-6.8	
8	Phlorizin	-6.9	
9	Baicalein	-7.7	Flavon
10	Galangin	-8	
11	Luteolin	-7.6	
12	Rhoifolin	-8.5	
13	Kaempferol	-7.8	Flavonol
14	Myricetin	-8.1	
15	Quercetin	-7.4	
16	Rutin	-7.9	
17	Hesperidin	-9.4	Flavanon
18	Hesperitin	-7.8	
19	Naringenin	-7.7	
20	Naringin	-8.3	
21	Daidzin	-7.5	Isoflavonoid
22	Genistein	-7.3	
23	Genistin	-7.9	
24	Glycitein	-7	

Berdasarkan data yang terdapat pada Tabel 4, terdapat sisi pengikatan yang berbeda antara ligan phlorizin dengan protein. Hal ini dikarenakan teknik yang digunakan dalam metode *molecular docking* adalah teknik *blind docking* sehingga ligan bebas memilih tempat pengikatan yang sesuai dengan konformasinya.

Visualisasi dengan *software LIGPLOT<sup>+</sup>* berfungsi untuk mengetahui interaksi antara ligan dan protein. Hasil visual diperoleh diagram visualisasi interaksi dalam bentuk 2D dan macam interaksi kompleks yang terjadi antara ligan dan protein. Berikut

ini merupakan data hasil visualisasi yang disajikan pada Tabel 5.

**Tabel 3.** Ligan dengan Nilai Binding Affinity Terbaik

No.	Ligan	Binding Affinity (kkal/mol)	Kelompok
1	Hesperidin	-9.4	Flavanon
2	Rhoifolin	-8.5	Flavon
3	Myricetin	-8.1	Flavonol
4	Genistin	-7.9	Isoflavonoid
5	Peonidin	-7.6	Antosianin
6	Phlorizin	-6.9	Kalkon

Selain menunjukkan terbentuknya ikatan hidrogen antara ligan dengan protein. visualisasi dengan dapat menampilkan residu asam amino apa saja yang terlibat dalam interaksi hidrofobik. Berikut ini merupakan data residu asam amino yang berinteraksi hidrofobik dengan ligan yang tersaji dalam Tabel 6.

Visualisasi dengan *software discovery studio* bertujuan untuk mengetahui interaksi yang terjadi antara ligan dan protein. *Discovery studio* memiliki fungsi yang sama dengan *software Edu PyMOL*, yaitu dapat menampilkan interaksi ligan yang terjadi serta residu asam amino apa saja yang terlibat dalam proses pengikatan antara ligan dan protein. Kelebihan dari *software discovery studio* adalah dapat menampilkan hasil interaksi dalam bentuk 3D maupun 2D. Interaksi yang dapat ditampilkan oleh *software discovery studio*, yaitu ikatan hidrogen, ikatan antara C-H, pi-sigma, pi-pi bentuk T, pi-alkil, pi-sulfur, pi-anion, pi-kation. Interaksi-interaksi tersebut berperan dalam hal pengikatan antara ligan dengan protein. Data interaksi antara ligan dengan protein tersaji dalam Tabel 7.

Dari data pada Tabel 7, dapat dihitung jumlah ikatan hidrogen dan jumlah interaksi hidrofobik yang ada. Semakin banyak ikatan hidrogen yang dapat terbentuk dan semakin banyak interaksi hidrofobiknya akan semakin baik digunakan sebagai inhibitor.

**Tabel 6.** Residu Asam Amino yang Terlibat dalam Interaksi Hidrofobik dengan Ligan

No.	Ligan	Residu Asam Amino
1	Hesperidin	Ala1046, Leu1205, Asn1082, Mse1242, Gly1090, Tyr1078, dan Gly1089.
2	Rhoifolin	Ala1046, Leu1205, Mse1242, Gly1090, Tyr1079, dan Ser1048.
3	Myricetin	Trp1014, Ala1046, Mse1242, Cys1013, Tyr1079, dan Asn1082.
4	Genistin	Ala1046, Lys1091, Mse1242, dan Tyr1079.
5	Peonidin	Ala1046, Mse1242, Tyr1079, dan Asn1082.
6	Phlorizin	Cys1274, Phe1311, Arg1278, Glu1270, His1314, dan Asn1317.

## SIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan yang dapat diperoleh dari hasil penelitian, yaitu senyawa turunan flavonoid yang berpotensi sebagai inhibitor protease nsP2 dari virus chikungunya yaitu hesperidin, rhoifolin, myricetin, genistin, peonidin, dan phlorizin yang mempunyai nilai *root means square deviation* (RMSD) senilai 0Å dengan nilai *binding affinity* berturut-turut -9,4; -8,5; -8,1; -7,9; -7,6; dan -6,9 kkal/mol. Berdasarkan hasil skrining dan visualisasi antara ligan dengan protein tersebut maka interaksi umum yang terjadi berupa interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen. Jumlah interaksi ikatan hidrogen antara ligan dan protein agar dapat digunakan sebagai inhibitor yang baik minimal sebanyak tiga. Tetapi masih perlu dikaji parameter lain yang dibutuhkan sebagai syarat menjadi inhibitor yang baik. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengetahui kestabilan ikatan ligan dan protein.

## DAFTAR RUJUKAN

- Agarwal, T., Somya Asthana and A. Bissoyi. 2015. Molecular Modelling and Docking Study to Elucidate Novel Chikungunya Virus nsP2 Protease Inhibitor. *Indian Journal of Pharmaceutical Science*, 77(4), 453
- Ahmadi, A., Hassandarvish, P., Lani, R., Yadollahi, P., Jokar, A., Bakar, S. A., & Zandi, K. 2016. Inhibition of chikungunya virus replication by hesperetin and naringenin. *RSC Advances*, 6(73), 69421–69430.
- Atkovska, K., Samsonov, S.A., & Paszkowski-rogacz, M. 2014. Multipose Binding in Molecular Docking, 2622–2645.
- Basipogu, D. & Syed, N.B. 2015. Computer Aided Molecular Docking Studies on Active Compounds of *Acanthus Ilicifolius* Linn with the Human Histamine Receptor (Hhh2r Proteins). *New Horizons In Biotechnology*, 149-152.
- Bora, L. 2012. Homology Modeling and Docking to Potential Novel Inhibitor for Chikungunya (37997) Protein nsP2 Protease. *Journal of Proteomics and Bioinformatics*, 5(2), 54–59.
- Cotin, S., Calliste, C.A., Mazeron, M.C., Hantz, S., Duroux, J.L., Rawlinson, W.D., & Alain, S. 2012. Eight flavonoids and their potential as inhibitors of human cytomegalovirus replication. *Antiviral Research*, 96(2), 181–186.
- Dzoyem, J.P., Hamamoto, H., Ngameni, B., Ngadjui, B.T., & Sekimizu, K. 2013. Antimicrobial action mechanism of flavonoids from *Dorstenia* species. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 7(2), 66–72.
- Gao, L., Zu, M., Wu, S., Liu, A., & Du, G. 2011. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 3D QSAR and docking study of flavone derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 virus neuraminidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(19), 5964–5970.
- Kattoura, Maha D., Xia Chen and John T. Patton. 1994. The Rotavirus RNA-binding protein NS35 (NSP2) forms 10S multimers and Interacts with The Viral RNA Polymerase. *Virologi*, 202(2), 803-813
- Khan, A.H., Morita, K., del Carmen Parquet, M., Hasebe, F., Mathenge, E.G.M., & Igarashi, A. 2002. Complete nucleotide sequence of chikungunya virus and evidence for an internal polyadenylation site. *Journal of General Virology*, 83(12), 3075–3084.
- Lumsden, W.H. 1955. An epidemic of virus disease in Southern Province, Tanganyika Territory, in 1952-53. II. General description and epidemiology. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine*

- and Hygiene*, 49(1), 33–57.
- Lyu, Su-Yun, Jee-Young Rhim and Won-Bong Park. 2005. Antiherpetic Activities of Flavonoids Against Herpes Simplex Virus Type 1(HSV-1) and type 2 (HSV-2) in vitro, *Archives of Pharmacal Research*, 28(11), 1293-1301
- Martínez-Pérez, C., Ward, C., Turnbull, A.K., Mullen, P., Cook, G., Meehan, J., & Langdon, S. 2016. Antitumour activity of the novel flavonoid Oncamex in preclinical breast cancer models. *British Journal of Cancer*, 114(8), 905–916.
- McGee, P. 2005. Modeling Success with In Silico Tools. *Drug Discov*, 23–28.
- Moghaddam, E., Teoh, B.T., Sam, S.S., Lani, R., Hassandarvish, P., Chik, Z., & Zandi, K. 2014. Baicalin, a metabolite of baicalein with antiviral activity against dengue virus. *Scientific Reports*, 4, 1–8.
- Nguyen, P.T.V, Yu, H., & Keller, P.A. 2015. Identification of chikungunya virus nsP2 protease inhibitors using structure-base approaches. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 57, 1–8.
- Pastorino, B.A M., Peyrefitte, C.N., Almeras, L., Grandadam, M., Rolland, D., Tolou, H.J., & Bessaud, M. 2008. Expression and biochemical characterization of nsP2 cysteine protease of Chikungunya virus. *Virus Research*, 131(2), 293–298.
- Procházková, D., Boušová, I., & Wilhelmová, N. 2011. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*, 82(4), 513–523.
- Schwartz, O., & Albert, M.L. 2010. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nature Reviews Microbiology*.
- Serafini, M., Peluso, I., & Raguzzini, A. 2010. Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 273–278.
- World Health Organization. 2017. Chikungunya. Swiss: WHO Media Centre.

**Lampiran.****Tabel 4.** Residu Asam Amino yang Berinteraksi dengan Ligan

Ligan	Ikatan	Interaksi	Jarak (Å)
Hesperidin	Hesperidin-ASP-1246	Ikatan Hidrogen	2,6
	Hesperidin-GLN-1241	Ikatan Hidrogen	2,4
	Hesperidin-ALA-1046	Ikatan Hidrogen	2,4
	Hesperidin-TYR-1047	Ikatan Hidrogen	2,4
	Hesperidin-TRP-1084	Ikatan Hidrogen	2,0
	Hesperidin-TYR-1079	Ikatan Hidrogen	2,4
	Hesperidin-VAL-1077	Ikatan Hidrogen	2,3
Rhoifolin	Rhoifolin-ASP-1246	Ikatan Hidrogen	2,1
	Rhoifolin-TYR-1079	Ikatan Hidrogen	2,8
	Rhoifolin-GLN-1241	Ikatan Hidrogen	2,5
	Rhoifolin-GLN-1241	Ikatan Hidrogen	2,8
	Rhoifolin-LYS-109	Ikatan Hidrogen	2,4
	Rhoifolin-TRP-1084	Ikatan Hidrogen	2,1
	Rhoifolin-TYR-1047	Ikatan Hidrogen	2,2
Myricetin	Myricetin-TRP-1084	Ikatan Hidrogen	2,1
	Myricetin-TYR-1047	Ikatan Hidrogen	2,3
	Myricetin-LUE-1205	Ikatan Hidrogen	2,2
Genistin	Genistin-ASN-1082	Ikatan Hidrogen	2,6
	Genistin-TRP-1084	Ikatan Hidrogen	2,0
	Genistin-ALA-1046	Ikatan Hidrogen	2,5
	Genistin-TYR-1047	Ikatan Hidrogen	2,1
	Genistin-TYR-1047	Ikatan Hidrogen	2,6
Peonidin	Peonidin-TRP-1084	Ikatan Hidrogen	1,9
	Peonidin-ASP-1246	Ikatan Hidrogen	2,3
	Peonidin-LEU-1205	Ikatan Hidrogen	2,3
Phlorizin-	Phlorizin-ARG-1278	Ikatan Hidrogen	2,8
	Phlorizin-THR-1313	Ikatan Hidrogen	2,4
	Phlorizin-THR-1313	Ikatan Hidrogen	2,4
	Phlorizin-ARG-1142	Ikatan Hidrogen	2,5
	Phlorizin-ARG-1271	Ikatan Hidrogen	2,3
	Phlorizin-ASP-1066	Ikatan Hidrogen	2,1
	Phlorizin-ASP-1066	Ikatan Hidrogen	2,1
	Phlorizin-ARG-1141	Ikatan Hidrogen	2,6



**Tabel 5.** Residu Asam Amino Hasil Visualisasi dengan *software* LIGPLOT<sup>+</sup>

Ligan	Ikatan	Jarak (Å)	Interaksi
Hesperidin	Hesperidin-Tyr1047	2.76	Ikatan H
	Hesperidin-Tyr1047	3.08	Ikatan H
	Hesperidin-Va1077	3.08	Ikatan H
	Hesperidin-Tyr1079	2.7	Ikatan H
	Hesperidin-Ser1048	3.3	Ikatan H
	Hesperidin-Asp1246	3.06	Ikatan H
	Hesperidin-Trp1084	2.97	Ikatan H
	Hesperidin-Gln1241	2.81	Ikatan H
Rhoifolin	Rhoifolin-Asp1246	2.98	Ikatan H
	Rhoifolin-Asn1082	3.08	Ikatan H
	Rhoifolin-Leu1205	3.14	Ikatan H
	Rhoifolin-Glu1204	2.89	Ikatan H
	Rhoifolin-Tyr1047	2.83	Ikatan H
	Rhoifolin-Trp1084	3.08	Ikatan H
	Rhoifolin-Gln1241	3.19	Ikatan H
	Rhoifolin-Lys1091	3.09	Ikatan H
Myricetin	Myricetin-Asp1246	2.7	Ikatan H
	Myricetin-Leu1205	3.04	Ikatan H
	Myricetin-Tyr1047	3.12	Ikatan H
	Myricetin-Tyr1047	3.09	Ikatan H
	Myricetin-Trp1084	3.05	Ikatan H
Genistin	Genistin-Ser1048	3.1	Ikatan H
	Genistin-Asn1082	2.94	Ikatan H
	Genistin-Leu1205	3.31	Ikatan H
	Genistin-Tyr1047	2.9	Ikatan H
	Genistin-Tyr1047	3.13	Ikatan H
	Genistin-Trp1084	2.94	Ikatan H
Peonidin	Peonidin-Asp1246	2.72	Ikatan H
	Peonidin-Cys1013	3.26	Ikatan H
	Peonidin-Leu1205	2.98	Ikatan H
	Peonidin-Tyr1047	2.96	Ikatan H
	Peonidin-Trp1084	2.87	Ikatan H
Phlorizin	Phlorizin-Asp1066	2.95	Ikatan H
	Phlorizin-Asp1066	2.96	Ikatan H
	Phlorizin-Thr1313	2.84	Ikatan H
	Phlorizin-Thr1313	2.89	Ikatan H
	Phlorizin-Thr1313	3.1	Ikatan H
	Phlorizin-Arg1271	3.02	Ikatan H
	Phlorizin-Arg1141	3.12	Ikatan H
Phlorizin-Arg1142	2.99	Ikatan H	

**Tabel 7.** Residu Asam Amino Hasil Visualisasi dengan *Software Discovery Studio*

Ligan	Ikatan	Jarak (Å)	Interaksi
Hesperidin	Hesperidin-ASP1246	2.64	Ikatan H
	Hesperidin-ASN1082	3.44	Ikatan C-H
	Hesperidin-GLN1241	2.42	Ikatan H
	Hesperidin-TYR1047	2.42	Ikatan H
	Hesperidin-SER1048	2.9	Ikatan C-H
	Hesperidin-VAL1077	2.31	Ikatan H
	Hesperidin-TRP1084	2.87	Pi-Sigma
	Hesperidin-TYR1079	2.42	Pi-Sigma
	Hesperidin-TYR1080	4.48	Pi-Alkil
	Hesperidin-TYR1081	5.25	Pi-Pi bentuk T
Rhoifolin	Rhoifolin-TYR1047	2.18	Ikatan H
	Rhoifolin-GLN1241	2.79	Ikatan H
	Rhoifolin-ASP1246	2.13	Ikatan H
	Rhoifolin-LYS1091	2.36	Ikatan H
	Rhoifolin-LYS1091	5.31	Pi-Alkil
	Rhoifolin-TRP1084	5	Pi-Pi bentuk T
	Rhoifolin-TYR1079	2.77	Ikatan H
	Rhoifolin-TYR1079	4.99	Pi-Pi bentuk T
Myricetin	Rhoifolin-TYR1079	5.86	Pi-Pi bentuk T
	Myricetin-TYR1047	2.27	Ikatan H
	Myricetin-TYR1047	2.9	Ikatan H
	Myricetin-CYS1013	2.34	Ikatan H
	Myricetin-CYS1013	2.92	Ikatan H
	Myricetin-ALA1046	3.37	Pi-Alkil
	Myricetin-MSE1242	4.74	Pi-Alkil
	Myricetin-MSE1242	4.35	Pi-Alkil
Genistin	Myricetin-LEU1205	2.18	Ikatan H
	Genistin-LYS1091	5.06	Pi-Alkil
	Genistin-ASN1082	2.58	Ikatan H
	Genistin-TYR1047	2.11	Ikatan H
	Genistin-TYR1047	2.59	Ikatan H
	Genistin-TYR1079	5.18	Pi-Pi bentuk T
	Genistin-TRP1084	4.75	Pi-Pi bentuk T
Peonidin	Genistin-TRP1084	5.3	Pi-Pi bentuk T
	Peonidin-LEU1205	2.33	Ikatan H
	Peonidin-ASP1246	2.31	Ikatan H
	Peonidin-MSE1242	4.2	Pi-Alkil
	Peonidin-MSE1242	4.82	Pi-Alkil

---

	Peonidin-ASN1082	3.03	Ikatan H
	Peonidin-ALA1046	5.48	Pi-Alkil
	Peonidin-ALA1046	3.41	Pi-Alkil
	Peonidin-CYS1013	4.85	Pi-Sulfur
Phlorizin	Phlorizin-ASP1066	2.09	Ikatan H
	Phlorizin-ASP1066	2.07	Ikatan H
	Phlorizin-ARG1271	2.78	Ikatan H
	Phlorizin-ARG1271	2.35	Ikatan H
	Phlorizin-ARG1141	2.94	Ikatan H
	Phlorizin-ARG1141	2.61	Ikatan H
	Phlorizin-ARG1142	2.52	Ikatan H
	Phlorizin-ARG1278	4.56	Ikatan H
	Phlorizin-THR1313	2.39	Ikatan H
	Phlorizin-THR1313	2.45	Ikatan H
	Phlorizin-CYS1274	2.87	Ikatan H
	Phlorizin-CYS1274	4.62	Pi-Alkil
	Phlorizin-GLU1270	3.84	Pi-Anion
	Phlorizin-HIS1314	4.91	Pi-Pi tumpuk
	Phlorizin-HIS1314	2.32	Pi-Donor Ikatan H

---