

Profil Metabolit dan Uji Aktivitas Antimalaria Ekstrak Spons *Hyrtios* sp. Asal Sulawesi Selatan Melalui Pendekatan *Bioassay-guided* dan Studi *In silico* Terhadap Enzim Target PfDHFR

Maria Ludya Pulung
21/489533/SPA/00827

INTISARI

Tingginya angka kematian akibat malaria yang semakin diperburuk oleh resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap obat konvensional menegaskan urgensi pencarian agen antimalaria baru yang lebih efektif. Upaya ini bertujuan mengisi kesenjangan pengetahuan mengenai potensi bioaktif spons laut Indonesia, khususnya karena belum terdapat laporan ilmiah yang mengeksplorasi senyawa dari spons *Hyrtios* sp. asal kepulauan Podang-podang, Sulawesi Selatan. Penelitian ini berfokus pada eksplorasi profil metabolit sekunder dan identifikasi struktur kimia senyawa antimalaria dari spons *Hyrtios* sp., disertai pengujian aktivitasnya terhadap *P. falciparum* dan analisis model interaksi dengan enzim target PfDHFR melalui pendekatan *in silico* untuk memperoleh pemahaman komprehensif mengenai potensi farmakologisnya.

Penelitian ini menggunakan pendekatan *bioassay-guided* yang meliputi tahapan utama: ekstraksi spons *Hyrtios* sp. asal Sulawesi Selatan, pengujian aktivitas antiplasmodium secara *in vitro* terhadap *P. falciparum* strain FCR3 resisten klorokuin, identifikasi metabolit sekunder dengan LC-HRMS, dan validasi potensi bioaktif melalui studi *in silico* mencakup *molecular docking*, prediksi farmakokinetik (ADME), kemiripan obat (*drug-likeness*), toksisitas, dan simulasi dinamika molekul. Hasil penelitian menunjukkan: (1) Ekstrak etil asetat (EtOAc) dan metanol (MeOH) dari spons *Hyrtios* sp. asal Sulawesi Selatan menunjukkan kemampuan penghambatan yang sangat kuat terhadap pertumbuhan *P. falciparum* strain FCR3 resisten klorokuin. (2) Analisis LC-HRMS mengungkap keberadaan sejumlah metabolit sekunder dominan, termasuk *Hyrtiosin* E dari golongan alkaloid, *Zoanthusterone* dan *Contignasterol* dari golongan terpenoid, serta *Kushenol* N dari kelompok flavonoid. (3) Studi *molecular docking* memperlihatkan bahwa senyawa-senyawa tersebut memiliki afinitas pengikatan terhadap enzim PfDHFR yang lebih tinggi dibandingkan ligan kontrol pirimetamin, dengan kompleks yang distabilkan oleh ikatan hidrogen pada residu aktif enzim. Hasil simulasi dinamika molekul menunjukkan kestabilan interaksi protein-ligan yang konsisten selama proses simulasi, disertai profil farmakokinetik dan toksisitas yang mengindikasikan bioavailabilitas baik dan tingkat keamanan tinggi. Secara keseluruhan, senyawa *Hyrtiosin* E, *Zoanthusterone* dan *Contignasterol* dari spons *Hyrtios* sp. menempati posisi lebih unggul dibandingkan pirimetamin dalam menghambat PfDHFR, sehingga berpotensi kuat sebagai kandidat inhibitor antimalaria baru yang prospektif.

Kata kunci: Spons, *Hyrtios*, Antimalaria, PfDHFR, *in silico*

Metabolite Profiling and Antimalarial Activity Assay of *Hyrtios* sp. Sponge Extract from South Sulawesi Using a Bioassay-Guided Approach and *In silico* Study Against the Target Enzyme PfDHFR

Maria Ludya Pulung
21/489533/SPA/00827

ABSTRACT

The high mortality rate caused by malaria, exacerbated by *Plasmodium falciparum* resistance to conventional drugs, highlights the urgent need to discover new and more effective antimalarial agents. This study aims to address the existing knowledge gap regarding the bioactive potential of Indonesian marine sponges, particularly due to the lack of scientific reports exploring compounds derived from the sponge *Hyrtios* sp. collected from the Podang-podang Islands, South Sulawesi. The research focuses on profiling secondary metabolites and identifying the chemical structures of antimalarial compounds from *Hyrtios* sp., combined with biological activity assays against *P. falciparum* and *in silico* interaction modeling with the target enzyme PfDHFR, to provide a comprehensive understanding of their pharmacological potential.

This study employed a bioassay-guided approach comprising four main stages: extraction of the marine sponge *Hyrtios* sp. collected from South Sulawesi, *in vitro* antiplasmodial testing against *P. falciparum* FCR3 chloroquine-resistant strain, identification of secondary metabolites using LC–HRMS, and validation of bioactive potential through *in silico* studies, including molecular docking, pharmacokinetic (ADME) prediction, drug-likeness, toxicity assessment, and molecular dynamics simulation. The results demonstrated that: (1) The ethyl acetate (EtOAc) and methanol (MeOH) extracts of the marine sponge *Hyrtios* sp. from South Sulawesi exhibited strong inhibitory activity against the chloroquine-resistant strain of *P. falciparum* (FCR3). (2) LC–HRMS analysis revealed several dominant secondary metabolites, including *Hyrtiosin* E (alkaloid), *Zoanthusterone* and *Contignasterol* (terpenoids), and *Kushenol* N (flavonoid). (3) The molecular docking results demonstrated that these compounds possessed higher binding affinities toward the PfDHFR enzyme compared to the control ligand pyrimethamine, with the complexes stabilized by hydrogen bonding at key active residues. Molecular dynamics simulations further confirmed the stability of the ligand–protein interactions throughout the simulation period, supported by favorable pharmacokinetic and toxicity profiles indicating good oral bioavailability and low toxicity. Overall, *Hyrtiosin* E, *Zoanthusterone*, and *Contignasterol* from *Hyrtios* sp. showed superior interaction performance relative to pyrimethamine in inhibiting PfDHFR, highlighting their potential as promising new antimalarial lead compounds.

Keywords: Sponge, *Hyrtios*, Antiplasmodial, PfDHFR, *in silico*