

Penambatan Molekuler Senyawa Bioaktif dari Ekstrak Etanol Daun Pangi (*Pangium edule*) Terhadap Reseptor Protease HIV-1

Sefren Geiner Tumilaar¹⁾, Jainer Pasca Siampa¹⁾, Trina Ekawati Tallei²⁾

¹⁾Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Sam Ratulangi, Manado, 95115

²⁾Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam,
Universitas Sam Ratulangi, Manado, 95115

E-mail: sefrentumilaar1@gmail.com; jainerpsampa@unsrat.ac.id; trina_tallei@unsrat.ac.id

ABSTRAK

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang menyerang sistem kekebalan tubuh, dan pada akhirnya dapat menyebabkan *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS). Daun Pangi (*Pangium edule*) yang sering digunakan sebagai sayuran oleh masyarakat di Sulawesi Utara, telah diteliti memiliki efek penghambatan pada enzim protease HIV-1. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi senyawa bioaktif yang terkandung dalam daun Pangi dalam menghambat protease HIV-1 secara *in silico*. Senyawa ini diekstraksi menggunakan etanol dan ditentukan menggunakan *Gas Chromatography-Mass Spectrometer* (GC-MS). Penambatan molekul dilakukan menggunakan program Autodock Vina dengan menambatkan senyawa yang telah ditentukan pada situs aktif reseptor protease HIV-1 (PDB ID: 3NU3). Hasil GC-MS dari ekstrak etanol daun Pangi menunjukkan 12 komponen senyawa. Senyawa-senyawa ini digunakan sebagai ligan untuk ditambatkan pada protease HIV-1. Hasil penambatan senyawa-senyawa tersebut dibandingkan dengan hasil penambatan amprenavir yang digunakan sebagai ligan kontrol. Studi penambatan molekul menunjukkan bahwa Phytol merupakan ligan dengan nilai afinitas pengikatan terendah (-8,8 kkal / mol).

Kata kunci: Pangi; penambatan molekul; protease HIV-1

Molecular Docking of Bioactive Compounds from Pangi (*Pangium edule*) Leaves Ethanol Extract Against HIV-1 Protease

ABSTRACT

Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a virus that attacks the immune system and can eventually cause Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). The leaf of Pangi (*Pangium edule*), which is often used as a vegetable by people in North Sulawesi, has been investigated to have an inhibitory effect on the HIV-1 protease enzyme. This study aimed to evaluate the potential of bioactive compounds contained in Pangi leaves in inhibiting HIV-1 protease by using *in silico* analysis. These compounds were extracted using ethanol and determined using a Gas Chromatography-Mass Spectrometer (GC-MS). The evaluation was carried out using the Autodock Vina program by docking the determined compounds on the active site of the HIV-1 protease receptor (PDB ID: 3NU3). There were 12 compounds detected in the ethanol extract of Pangi leaves, which were then used as ligands, and the results were compared with amprenavir as a control ligand. Molecular docking study showed that Phytol was the ligand with the lowest binding affinity value (-8.8 kcal/mol).

Keywords: Pangi; molecular docking; HIV-1 protease

(Article History: Received 16-09-2020; Accepted 28-01-2021; Published 31-01-2021)

PENDAHULUAN

Human Immunodeficiency Virus (HIV) masih menjadi perhatian utama di bidang kesehatan dunia. Infeksi virus ini

menyebabkan terjadinya penurunan sistem kekebalan tubuh secara terus menerus dan bisa berkembang menjadi *Acquired Immuno-deficiency Syndrome* (AIDS) (Yanuar *et al.*, 2014). Virus ini dibagi dalam dua klasifikasi

utama yaitu HIV tipe 1 (HIV-1) dan HIV tipe 2 (HIV-2). Tetapi HIV-1 yang dapat ditemukan diseluruh dunia dan memiliki tingkat resiko bahaya yang lebih tinggi dibandingkan dengan HIV-2 (Eurtivong *et al.*, 2019; Sillapachaiyaporn & Chuchawankul 2019; Vijayan *et al.*, 2017). Pada tahun 1987, kasus HIV pertama kali ditemukan di Indonesia, dan pada tahun 2017 jumlah infeksi HIV secara nasional mencapai 48.300 orang, sedangkan kasus AIDS terjadi sebanyak 9.280 orang (Kemenkes, 2018). Pada rentang tahun 1987 sampai 2014, provinsi Sulawesi Utara menempati urutan ke-6 tertinggi sebagai provinsi yang paling banyak angka kejadian kasus AIDS (AIDS Case Rate), yaitu sebesar 27.3% (Kemenkes, 2014).

Pengobatan infeksi HIV menggunakan minimal tiga kombinasi obat antiretroviral (ART) (Bhatti *et al.*, 2016). Kombinasi jenis obat *protease inhibitors* (PI's), *reverse transferase inhibitors* dan *integrase inhibitor* merupakan kombinasi obat yang paling efektif untuk terapi AIDS (Lv *et al.*, 2015). Protease HIV-1 bekerja pada tahap akhir pematangan virus sebelum keluar meninggalkan inang (Hughes *et al.*, 2011). Dalam siklus virus ini, enzim protease HIV-1 bertanggung jawab untuk menjadi katalisator produksi enzim dan kebutuhan struktural protein untuk menghasilkan virion yang matang dan mematikan (Ghosh *et al.*, 2016). Apabila enzim protease HIV-1 dihambat, maka akan berdampak pada virus yang belum matang, sehingga virus tidak dapat melakukan kinerja dengan baik, atau menjadi bentuk yang non infeksius (Pandey *et al.*, 2017). Oleh karena itu, enzim protease HIV-1 penting untuk dijadikan sebagai target ideal untuk pengobatan penyakit HIV (Yilmaz *et al.*, 2016).

Ada komponen senyawa bioaktif dari bahan alam yang memiliki potensi untuk dijadikan kandidat obat baru yang menghambat kinerja dari HIV (Mapanawang & Elim, 2019). Salah satu tumbuhan yang sering digunakan masyarakat Sulawesi Utara sebagai bahan pangan yaitu Pangi (*Pangium edule*) (Hu *et al.*, 2013; Rahmad *et al.*, 2019). Menurut Mapanawang & Elim (2019) daun Pangi memiliki aktivitas menghambat pematangan enzim HIV. Selain itu juga tanaman ini memiliki zat aktif yang dapat digunakan sebagai zat antibakteri dan antifungi (Kasim & David, 2013; Membalik *et*

al., 2018). Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi secara *in silico* senyawa-senyawa anti protease HIV-1 dari tumbuhan Pangi menggunakan metode penambatan molekuler.

METODE PENELITIAN

Penyiapan Sampel

Sampel yang digunakan yaitu daun Pangi yang diperoleh dari Desa Tempang Dua, Kecamatan Langowan Utara, Kabupaten Minahasa. Daun tersebut dibersihkan dari pengotor dan dicuci di bawah air mengalir sampai bersih. Setelah itu sampel dikeringkan dengan cara diangin-anginkan. Selanjutnya, sampel yang telah kering dihaluskan sampai menjadi serbuk menggunakan mix grinder.

Ekstraksi Senyawa Bioaktif

Ekstrak daun Pangi dibuat dengan cara maserasi. Sebanyak 0.5 g serbuk simplisia daun Pangi dimasukkan ke dalam *microtube*, kemudian ditambahkan larutan etanol 1,5 mL. Setelah itu *microtube* yang telah berisi sampel tersebut divortex selama 3 menit kemudian didiamkan selama 24 jam. Selanjutnya, larutan divortex kembali selama 1 menit dan disentrifugasi dengan kecepatan 9000 rpm selama 3 menit sampai terbentuk supernatan larutan etanol yang digunakan dalam proses GCMS.

Analisis GCMS

Pada tahap ini, supernatan yang terbentuk dimasukkan dalam *vial* untuk diinjeksi ke dalam GCMS. GCMS ini menggunakan sistem ionisasi elektron dengan Helium sebagai gas pembawa pada laju aliran konstan 1 ml/menit. Sebanyak 1 ml supernatan dimasukkan secara manual dalam mode *splitless*, dengan rasio *split* 1:50. Suhu injeksi dan jalur perpindahan massa diatur pada 250°C. Total waktu berjalan GCMS adalah 60 menit.

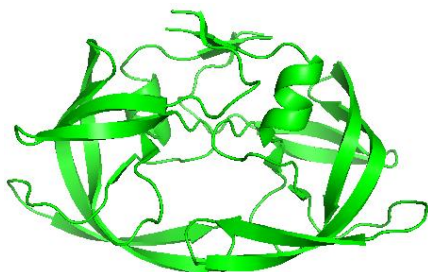
Penentuan Sisi Aktif Reseptor

Potensi tempat pengikatan ligan atau kantung (sisi aktif) pada struktur 3D HIV-1 reseptor diidentifikasi oleh server web *Computed Atlas of Surface Topography of proteins* (CASTp) (<http://sts.bioe.uic.edu/castp/>) (Volkamer *et al.*, 2012). CASTp menggunakan algoritma terbaru dan analisis

geometris kimia komputasi untuk memvalidasi sisi aktif reseptor.

Penyiapan Reseptor

Analisis penambatan yang digunakan dalam penelitian ini mengikuti metodologi yang digunakan dalam Tallei *et al.* (2020). Struktur 3D makromolekul protease HIV-1 yang dipilih dari Bank Data Protein (<http://www.rcsb.org/pdb>) merupakan reseptor yang memiliki kode PDB ID: 3NU3 (Gambar 1). File protease HIV-1 yang diunduh dibuka menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020. Molekul air dan ligan yang menempel pada reseptor dihilangkan dan reseptor disimpan dalam format pdb (nama: reseptor.pdb). Selanjutnya, menggunakan Autodock Tools (Morris *et al.*, 2009), atom hidrogen polar ditambahkan pada reseptor. File disimpan dalam format pdbqt (nama: reseptor.pdbqt).



Gambar 1. Struktur 3D makromolekul protease HIV-1 (PDB ID:3NU3)

Penyiapan Ligan

Struktur senyawa yang teridentifikasi dihasil GCMS dari daun pangi diperoleh dari server online PubChem (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). Pencarian dilakukan dengan memasukkan nama ligan dalam opsi pencarian. File masing-masing ligan diunduh dan disimpan. File diunduh dalam format sdf kemudian disimpan dalam folder khusus untuk perlakuan penambatan. File dikonversi ke format .pdb menggunakan Open Babel (O'Boyle *et al.*, 2011) dan tersimpan dalam format .pdb (nama: ligan). Ligan format .pdb dibuka menggunakan Autodock Tools. Penyesuaian torsi dilakukan dengan mendeteksi root dan menyesuaikan sesuai keinginan. File disimpan dalam format .pdbqt (nama: ligan.pdbqt).

Penambatan Reseptor-Ligan

Ligan standar dan reseptor yang telah disiapkan selanjutnya ditambatkan berdasarkan titik koordinat pengujian penambatan. Posisi dan orientasi ligan standar pada enzim yang berinteraksi dengan asam amino divisualisasikan dengan perangkat lunak Pymol. Kemudian, diperoleh nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Bila hasil $RMSD < 2 \text{ \AA}$, maka protokol penambatan dapat diterima atau dinyatakan valid (Zubair *et al.*, 2016)

Setelah itu, Autodock Tools (Morris *et al.*, 2009) digunakan untuk mengatur pengikatan ligan dan reseptor protease HIV-1. Pengujian penambatan dilakukan pada titik koordinat X: 13.908, Y: 24.363, Z: 20.318 (*blind docking*) dengan ukuran *grid box* sebesar $38 \times 54 \times 64 \text{ \AA}$ dimana jarak antara grid yaitu 1 \AA . File konfigurasi ini diketik di notepad, kemudian disimpan dengan format .txt (nama:conf.txt). Selanjutnya penambatan molekul dilakukan menggunakan Autodock vina (Trott & Olson, 2009). Program Vina dijalankan melalui command prompt yang diarahkan ke folder yang akan ditambatkan dengan menggunakan rumus : vina -config conf.txt -log log.txt. Selanjutnya hasil perhitungan penambatan diperoleh dari *output* dalam format notepad (nama: log.txt) dan format .pdbqt (nama: out.pdbqt).

Analisis dan Visualisasi

Pemilihan afinitas terendah dilakukan dengan menggunakan program Vina yang dijalankan melalui *command prompt* yang diarahkan ke folder hasil perhitungan docking, dengan menggunakan rumus : vina_split -input out.pdbqt. Selanjutnya hasil masing-masing nilai afinitas diperoleh dari *output* ligan tersebut dalam format .pdbqt. File reseptor dan ligan dengan afinitas terendah dalam format pdbqt dibuka dengan menggunakan Pymol untuk melihat interaksi ligan dan reseptor dalam bentuk struktur tiga dimensi (3D), dan menggunakan BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020 dalam bentuk struktur dua dimensi (2D). Kedua file disimpan dalam format image files.

Penentuan Lipinski's Rule of Five

Kriteria Lipinski's rule of five (RO5) terdiri atas berat molekul ligan, donor ikatan hidrogen, akseptor ikatan hidrogen dan

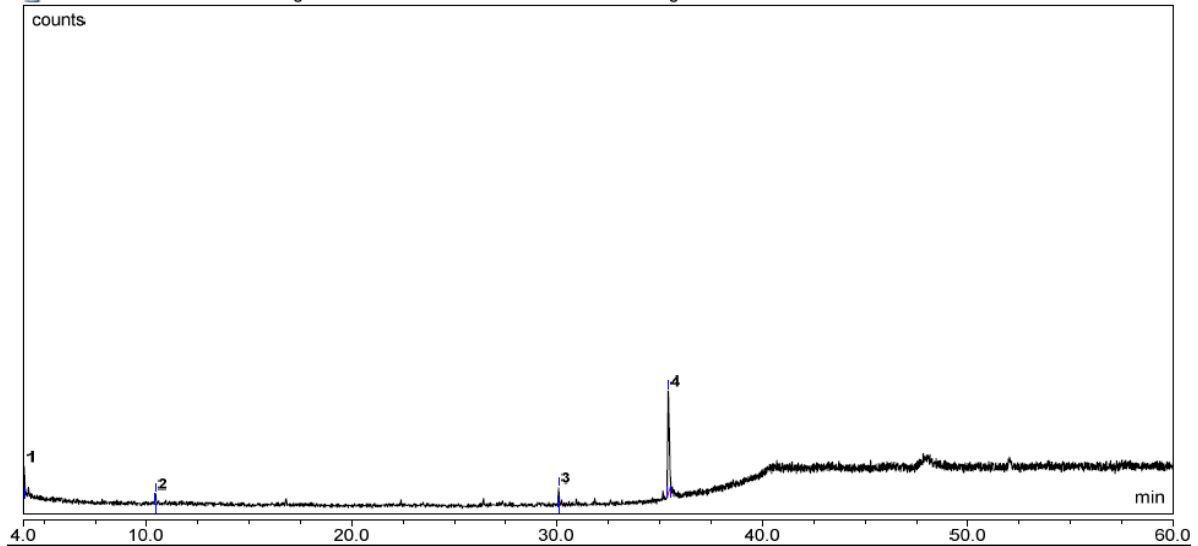
koefisien partisi oktanol-air (log P). Penentuan RO5 ini dilakukan menggunakan situs online SCFBIO prediction (<http://www.scfbio-iitd.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>).

GC-MS (Gambar 2). Senyawa yang diekstraksi dari daun Pangi menggunakan pelarut etanol digunakan sebagai ligan seperti yang ditampilkan pada Tabel 1.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis GCMS

Pelarut etanol dapat mengekstraksi 12 senyawa polar yang terdeteksi menggunakan



Gambar 2. Hasil kromatogram GCMS dari ekstrak etanol daun Pangi

Tabel 1. Senyawa yang diidentifikasi menggunakan analisis GCMS dari ekstrak etanol daun Pangi.

| Pe- ak | RT | Compound Name #Hit1 | Compound Name #Hit2 | Compound Name #Hit3 | Ret. Area (%) |
|-----------|-------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------|
| 1 | 4.03 | Formamide, N-methoxy- | 1,3-Butanediol, (S)- | Acetic acid--1-ethoxyethen-1-ol | 7.83 |
| 2 | 10.43 | 3-Trifluoroacetoxy-pentadecane | 3-Trifluoroacetoxy-dodecane | 3-(Prop-2-enoyloxy)dodecane | 3.46 |
| 3 | 30.07 | 3-Decen-1-ol, (Z)- | 2-Tridecen-1-ol, (E)- | 3-Decen-1-ol, (E)- | 8.72 |
| 4 | 35.41 | Phytol | Oxirane, dodecyl- | Octadecanal | 79.98 |

GCMS memiliki fungsi yang cukup lengkap karena dapat memisahkan senyawa yang mudah menguap dan susah untuk menguap dengan resolusi tinggi. (Hussain & Maqbool, 2014). GCMS merupakan instrumen yang digunakan untuk pemisahan dan identifikasi. Hasil GC berupa puncak kromatogram, dan MS berupa spektrum massa (Earlia *et al.*, 2019). Setidaknya terdapat 4 peak yang dibagi kedalam 12 kemungkinan komponen berbeda dengan Similarity Index (SI) yang berbeda yang dapat dilihat pada

kromatogram GCMS. Beberapa senyawa bioaktif yang terdapat dalam tanaman ini memiliki aktivitas antivirus (Mapanawang & Elim, 2019).

Penentuan Sisi Aktif Reseptor

Kantong sisi aktif reseptor protease HIV-1 diidentifikasi menggunakan *web server* CASTp. Sebanyak 35 residu sisi aktif dapat diidentifikasi oleh server CASTp yaitu Arg-A:8, Leu-A:23, Asp-A:25, Gly-A:27, Ala-

A:28, Asp-A:29, Asp-A:30, Val-A:32, Lys-A:45, Ile-A:47, Gly-A:48, Gly-A:49, Ile-A:50, Leu-A:76, Thr-A:80, Pro-A:81, Val-A:82, Ile-A:84, Arg-B:108, Leu-B:125, Asp-B:125, Gly-B:127, Ala-B:128, Asp-B:129, Asp-B:130, Val-B:132, Ile-B:147, Gly-B:148, Gly-B:149, Ile-B:150, Gly-B:152, Phe-B:153, Pro-B:181, Val-B:182, dan Ile-B:184

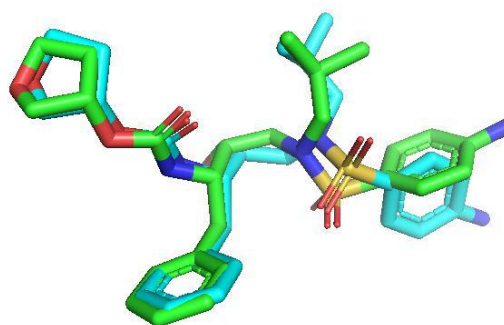
Menurut Zhang *et al.*, (2011) HIV-1 protease yang masuk golongan retrovirus memiliki struktur dimer protein dimana protein tersebut memiliki 2 sub unit asam amino tunggal yang membentuk dimer protein secara simetri berantai. Setiap ligan akan berinteraksi dengan 2 rantai asam amino tersebut. Oleh karena itu, setiap residu asam amino yang terlibat dalam interaksi ditandai dengan kode A dan B.

Penambatan Molekuler

Perancangan obat baru dengan berbagai alat bioinformatika terbukti memiliki metode yang sangat inovatif dikarenakan hasilnya yang lebih akurat dengan biaya yang rendah (Chen & Chen, 2008). Penambatan molekul merupakan teknik bioinformatika untuk menganalisis adanya ikatan molekul ligan dan reseptor secara spesifik (Ahmed *et al.*, 2019;

Brooijmans & Kuntz, 2003; Rakib, Sami, *et al.*, 2020).

Penambatan molekul divalidasi dengan menambatkan ligan standar sebagai protokol *redocking* dengan enzim protease HIV-1 yang telah dipersiapkan sebelumnya. Selanjutnya, dilihat nilai RMSD dimana RMSD ini digunakan untuk mengukur kemiripan koordinat (pose) antara dua atom (Kufareva & Abagyan, 2012). Pada gambar 3 menunjukkan bahwa hasil redocking ligan standar pada penelitian ini memiliki RMSD sebesar 1,620 Å. Hal ini menunjukkan bahwa penelitian dapat dilanjutkan karena hasil validasi penambatan berada dibawah 2 Å.



Gambar 3. Hasil RMSD dari ligan standar (nilai RMSD = 1,620 Å)

Tabel 2. *Binding affinity* ligan yang diekstrak dari etanol daun Pangli dan amprenavir terhadap protease HIV-1 (3NU3).

| PubChem ID | Ligan | <i>Binding affinity</i> (kcal/mol) |
|------------|---------------------------------|------------------------------------|
| 65016 | Amprenavir | -12.0 |
| 5280435 | Phytol | -8.8 |
| 12533 | Octadecanal | -8.4 |
| 534406 | 3-Trifluoroacetoxypentadecane | -8.3 |
| 543279 | 3-(Prop-2-enoyloxy)dodecane | -8.1 |
| 534402 | 3-Trifluoroacetoxydodecane | -8.0 |
| 5364949 | 2-Tridecen-1-ol, (E)- | -7.6 |
| 18604 | Oxirane, dodecyl- | -7.2 |
| 5352846 | 3-Decen-1-ol, (Z)- | -6.9 |
| 5352493 | 3-Decen-1-ol, (E)- | -6.8 |
| 7896 | 1,3-Butanediol, (S)- | -4.7 |
| 71365992 | Acetic acid--1-ethoxyethen-1-ol | -4.6 |
| 542733 | Formamide, N-methoxy- | -3.8 |

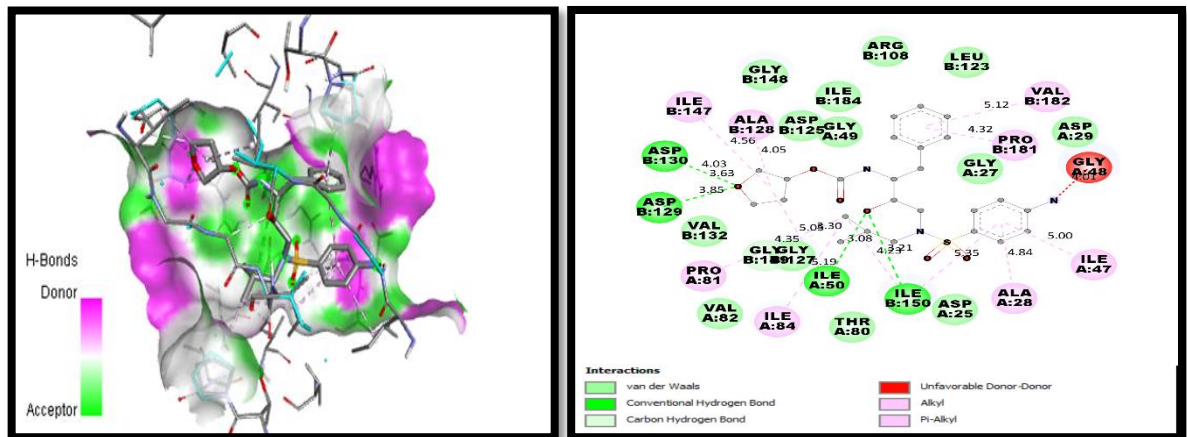
Hasil penelitian ini menunjukkan adanya interaksi antara beberapa senyawa

yang diidentifikasi dari daun Pangli dengan enzim protease HIV-1 (PDB ID: 3NU3). Dua

belas senyawa yang diidentifikasi memiliki hasil binding affinity yang lebih rendah jika dibandingkan dengan ligan kontrol yakni amprenavir (Tabel 2).

Pengikatan ligan dan reseptor dengan energi ikatan paling rendah dianggap sebagai senyawa dengan afinitas pengikatan (binding affinity) tertinggi (Chella-Perumal *et al.*, 2014). Selain ligan kontrol podsitif, ligan

yang memiliki binding affinity tertinggi yaitu phytol dengan nilai -8.8 Kkal/mol. Dilihat dari hasil GCMS, phytol memiliki kadar tertinggi dalam ekstrak etanol daun Pangi yang ditandai dengan presentase peak area sebesar 79.98%. Menurut Mapanawang & Elim (2019), phytol merupakan salah satu senyawa yang dapat berkontribusi besar dalam penemuan obat khususnya dalam penanganan HIV.



Gambar 4. (A) *Output* Autodock Vina yang menunjukkan interaksi reseptor protease HIV-1 dengan ligan amprenavir. (B) Diagram 2D yang menunjukkan jenis residu asam amino yang terbentuk antara ligan dan reseptor.

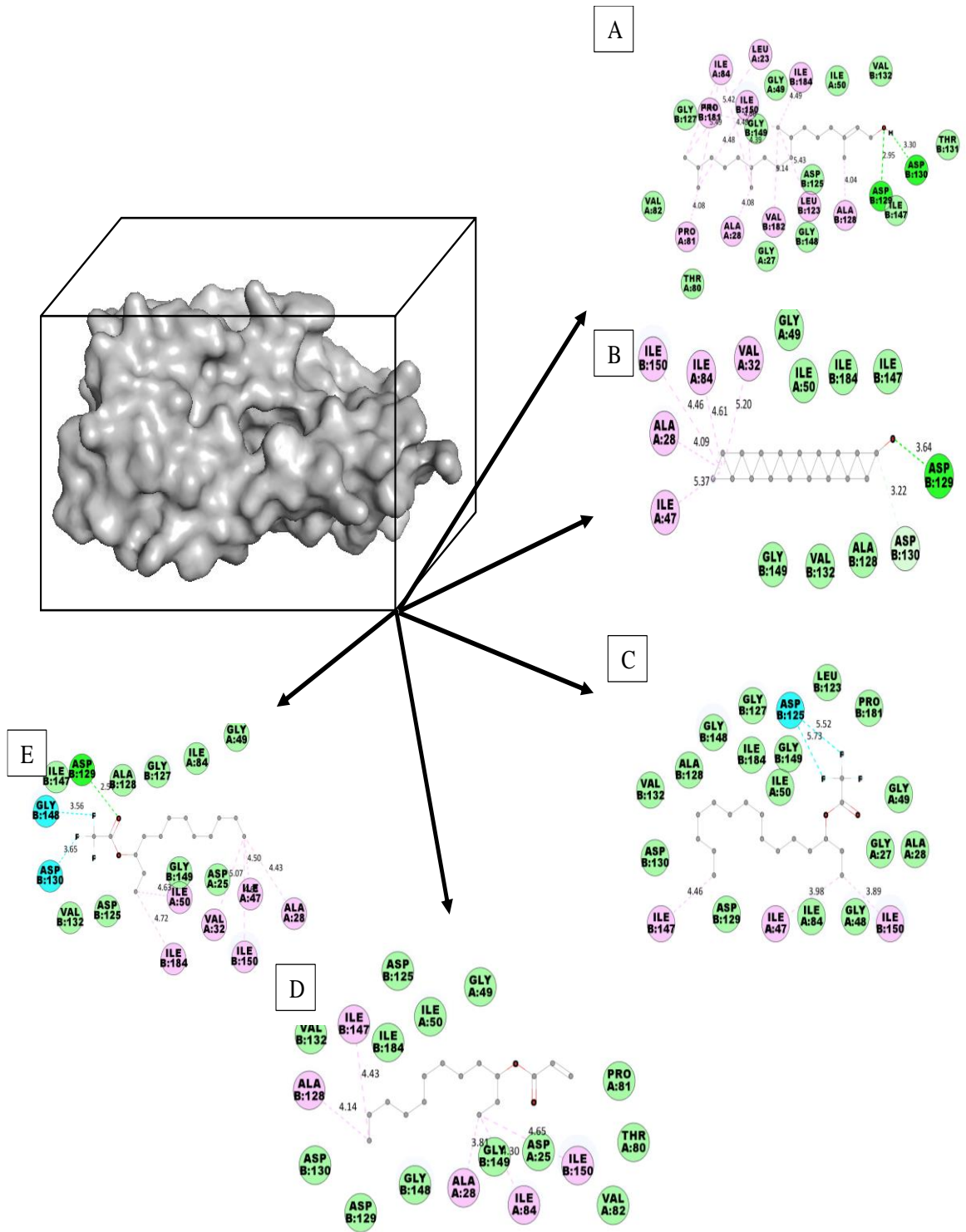
Ketepatan ligan berikatan dengan reseptor dilihat dari residu asam amino yang berinteraksi dalam pengikatan ligan dan reseptor (Rakib, Paul, *et al.*, 2020). Ikatan phytol dan reseptor menunjukkan bahwa terdapat 17 dari 18 residu asam amino yang terlibat dalam penambatan, sehingga menunjukkan hasil yang sama dengan residu asam amino yang diidentifikasi menggunakan CASTp. Sementara itu, semua residu asam amino dari ligan octadecanal, 3-Trifluoroacetoxypentadecane, 3-(Prop-2-enoyloxy)dodecane, 3-Trifluoroacetoxydodecane tepat berikatan dengan sisi aktif reseptor seperti yang diidentifikasi melalui server CASTp.

Penelitian sebelumnya dari Brik & Wong (2003) menunjukkan bahwa sisi aktif enzim protease HIV-1 ini terletak di antara dimer yang mengandung residu katalitik aspartate di mana mengandung sub-unit penunjang yang lain. Residu tersebut terletak pada Asp-A:25 dan Gly-A:27, sehingga hal ini membuktikan pula bahwa ligan ini tepat berikatan dengan reseptor protease HIV-1. Phytol dan 3-Trifluoroacetoxypentadecane berikatan dengan sisi aktif enzim dengan residu Gly-A:27, sedangkan ligan 3-(Prop-2-

enoyloxy)dodecane dan 3-Trifluoroacetoxydodecane berikatan dengan sisi aktif enzim pada residu Asp-A:25.

Visualisasi hasil ikatan dari 5 ligan terbaik dan residu asam amino yang terlibat dalam penambatan molekuler dapat dilihat dalam Gambar 4 dan 5.

Pengikatan ligan dan reseptor akan semakin kuat apabila memiliki ikatan hidrogen. Semakin banyak ikatan hidrogen yang terbentuk dengan residu asam amino, maka ikatan akan semakin kuat dan sabul, dan skor *binding energy* akan semakin rendah. Ikatan hidrogen merupakan interaksi antara atom hidrogen (H) yang terikat secara kovalen dengan atom seperti flour (F), nitrogen (N), dan oksigen (O) (Głowacki *et al.*, 2013). Kekuatan ikatan phytol dan reseptor semakin kuat karena terdapat residu asam amino dengan jenis ikatan hidrogen yang terletak pada residu asam amino Asp-B:129 dan Asp-B:130. Begitu pula dengan octadecanal, yang memiliki ikatan hidrogen pada residu asam amino Asp-B:129 dan Asp-B:130. Sedangkan 3-Trifluoroacetoxydodecane hanya memiliki ikatan hidrogen pada residu asam amino Asp-B:129.



Gambar 5. Posisi penambatan molekuler dan jenis residu asam amino yang terbentuk: Phytol (A), Octadecanal (B), 3-Trifluoroacetoxy-pentadecane (C), 3-(Prop-2-enoyloxy) dodecane (D), 3-Trifluoroacetoxydodecane (E) terhadap reseptor protease HIV-1.

Tabel 3. *Lipinski's rule of five* dari ligan yang diprediksi sebagai penghambat kinerja enzim protease HIV-1.

| Ligan | Berat Molekul <500 | H-Donor <5 | H-Aksept or<10 | Log P <5 | Penyimpangan |
|---------------------------------|--------------------|------------|----------------|----------|--------------|
| Phytol | 296 | 1 | 1 | 6.36 | 1 |
| Octadecanal | 268 | 0 | 1 | 5.50 | 1 |
| 3-Trifluoroacetoxypentadecane | 324 | 0 | 2 | 6.18 | 1 |
| 3-(Prop-2-enoyloxy) dodecane | 240 | 0 | 2 | 4.63 | 0 |
| 3-Trifluoroacetoxydodecane | 282 | 0 | 2 | 5.01 | 1 |
| 2-Tridecen-1-ol, (E)- | 198 | 1 | 1 | 4.06 | 0 |
| Oxirane, dodecyl- | 212 | 0 | 1 | 4.70 | 0 |
| 3-Decen-1-ol, (Z)- | 156 | 1 | 1 | 2.89 | 0 |
| 3-Decen-1-ol, (E)- | 156 | 1 | 1 | 2.90 | 0 |
| 1,3-Butanediol, (S)- | 90 | 2 | 2 | -0.25 | 0 |
| Acetic acid--1-ethoxyethen-1-ol | 148 | 2 | 4 | 0.08 | 0 |
| Formamide, N-methoxy- | 75 | 1 | 3 | -0.71 | 0 |

Lipinski's Rule of Five digunakan untuk mengevaluasi *drug likeness* suatu senyawa kimia. Ada beberapa kriteria *Lipinski's Rule of Five*, yaitu: (1) donor ikatan hidrogen kurang dari 5, (2) akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10, (3) massa molekul kurang dari 500 Dalton, dan (4) log P tidak lebih dari 5 (Lipinski, 2004). Oleh karena itu, setiap penambatan senyawa diperiksa apakah memenuhi aturan ini atau tidak. Aturan ini digunakan untuk mengetahui ada tidaknya senyawa kimia tertentu yang memiliki sifat kimiawi dan fisik untuk digunakan sebagai obat aktif yang dapat dikonsumsi secara oral pada manusia dan untuk mengevaluasi kemiripan obat (Lipinski, 2004). Tabel 3 menunjukkan bahwa 12 ligan memiliki bioavailabilitas yang sangat tinggi karena pelanggaran tertinggi hanya satu. Secara keseluruhan, senyawa tersebut menunjukkan kompatibilitas yang baik karena memenuhi aturan ini, yang menunjukkan bahwa senyawa ini mungkin menunjukkan kemiripan obat yang aktif secara oral. Hal ini berarti senyawa

tersebut mudah mengikat reseptor dan menunjukkan seberapa baik permeabilitas senyawa tersebut melintasi membran sel (Singh *et al.*, 2013).

KESIMPULAN

Esktrak etanol daun pangi memiliki beberapa senyawa yang cukup potensial untuk menghambat aktivitas enzim protease HIV-1. Lima ligan terbaik yang tersebut yakni phytol, octadecanal, 3-Trifluoroacetoxypentadecane, 3-(Prop-2-enoyloxy)dodecane, 3-Trifluoroacetoxydodecane memiliki nilai *binding affinity* yang lebih rendah dari ligan kontrol. Hal ini memberi gambaran bahwa pembentukan ikatan ini menjanjikan target dari ligan untuk melawan enzim protease HIV-1. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut secara *in vitro* dan *in vitro* direkomendasikan untuk menjelaskan mekanisme molekuler senyawa ini untuk bertindak sebagai senyawa target yang kuat untuk pengembangan anti-HIV-1.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmed, S., A. Rakib, M. Islam, B. Khanam, F. Faiz, A. Paul, M. Chy, N. Bhuiya, M. Uddin, S. Ullah, M. Rahman, & T. Emran. 2019. In Vivo and In Vitro Pharmacological Activities of *Tacca integrifolia* Rhizome and Investigation of Possible Lead Compounds Against Breast Cancer Through in Silico Approaches. *Clinical Phytoscience*, **5(1)**.
- Bhatti, A., M. Usman & V. Kandi. 2016. Current Scenario of HIV/AIDS, Treatment Options, and Major Challenges with Compliance to Antiretroviral Therapy. *Cureus*, **8(3)**:1–12.
- Brik, A. & C. Wong. 2003. HIV-1 Protease: Mechanism and Drug Discovery. *Organic and Biomolecular Chemistry*, **1**: 5–14.
- Brooijmans, N. & I. Kuntz. 2003. Molecular Recognition and Docking Algorithms. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, **32**:335–373.
- Chella Perumal, P., S. Sowmya, P. Pratibha, B. Vidya, P. Anusooriya, T. Starlin, R. Vasanth, D. Jeya Sundra Sharmila & V. Gopalakrishnan. 2014. Identification of novel PPAR γ Agonist from GC-MS Analysis of Ethanolic Extract of *Cayratia trifolia* (L.): A Computational Molecular Simulation Studies. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, **4(9)**: 6–11.
- Chen, Y. & F. Chen. 2008. Identifying Targets for Drug Discovery Using Bioinformatics. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **12(4)**: 383–389.
- Earlia, N., Muslem, R. Suhendra, M. Amin, C. Prakoeswa, Khairan, & R. Idroes. 2019. GC/MS Analysis of Fatty Acids on Pliek U Oil and Its Pharmacological Study by Molecular Docking to Filaggrin as a Drug Candidate in Atopic Dermatitis Treatment. *Scientific World Journal*. 1–7.
- Eurtivong, C., K. Choowongkomon, P. Ploypradith & S. Ruchirawat. 2019. Molecular Docking Study of Lamellarin Analogues and Identification of Potential Inhibitors of HIV-1 Integrase Strand Transfer Complex by Virtual Screening, *Heliyon*. **5(11)**: 4–11.
- Fung, H.B., H. Kirschenbaum & R. Hameed. 2000. Amprenavir: A New Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Inhibitor. *Clinical Therapeutics*, **22(5)**: 549–572.
- Ghosh, A.K., H.L. Osswald & G. Prato. 2016. Recent Progress in the Development of HIV-1 Protease Inhibitors for the Treatment of HIV/AIDS. *Journal of Medicinal Chemistry*, **59(11)**: 5172–5208.
- Głowacki, E. D., M. Irimia-Vladu, S. Bauer, & N. Sariciftci. 2013. Hydrogen-Bonds in Molecular solids-From Biological Systems To Organic Electronics. *Journal of Materials Chemistry B*. **1(31)**: 3742–3753.
- Hu, Q. F., B. Zhou, J. Huang, X. Gao, L. Shu, G. Yang & C. Che. 2013. Antiviral Phenolic Compounds From *Arundina graminifolia*. *Journal of Natural Products*. 292–296.
- Hughes, P. J., E.Cretton-Scott, A. Teague & T. Wensel. 2011. Protease Inhibitors for Patients with HIV-1 Infection a Comparative Overview. In *P and T*, **36(6)**: 332-345.
- Kasim, A. & W. David. 2013. Characteristic of *Pangium edule* Reinw as Food Preservative from Different Geographical Sites. *Asia Pasific Journal of Sustainable Agriculture Food Dan Energy*, **1(1)**: 6–9.
- Kemenkes, R.I. 2014. Infodatin AIDS. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes, R.I. 2018. Infodatin AIDS. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kufareva, I. & R. Abagyan. 2012. Methods of protein structure comparison. *Methods Mol Biol*, **857**:231–257.

- Lipinski, C.A. 2004. Lead- and Drug-Like Compounds: The Rule-of-Five Revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, **1(4)**: 337–341.
- Lv, Z., Y. Chu & Y. Wang. 2015. HIV Protease Inhibitors: A Review of Molecular Selectivity and Toxicity. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*, **7**: 95–104.
- Mapanawang, A. L. & H. Elim. 2019. Pangi Leaf (*Pangium edule* Reinw) Herbal Medicine: A Marvelous Candidate for the Prominent HIV Herbal Medicine. *Science Nature*, **2(2)**: 97–104.
- Membalik, V., Y. George, A. Rahman & A. Asman. 2018. Antifungal Activities of *Pangium edule* Reinhw Seed Extracts Inhibits The Growth of *Aspergillus flavus*, Producer of Aflatoxin, Through The In-Vitro Test. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences And Research*, **10(6)**: 2718–2722.
- Morris, G., R. Huey, W. Lindstrom, M. Sanner, Belew, K. Ri, D. Goodsell & A. Olson. 2009. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, **30(16)**: 2785–2791.
- O'Boyle, N. M., M. Banck, C. James, C. Morley, T. Vandermeersch & G. Hutchison. 2011. Open Babel: An Open Chemical Toolbox. *Journal of Cheminformatics*, **3(33)**: 1–14.
- Pandey, D., U. Chouhan & N. Verma. 2017. HIV Infection: A Review of Their Inhibitors Progression. *Biomedical and Pharmacology Journal*, **10(2)**: 749–758.
- Patick, A.K. & K. Potts. 1998. Protease Inhibitors as Antiviral Agents. *Clinical Microbiology Reviews*, **11(4)**: 614–627.
- Rahmad, R., N. Earlia, C. Nabila, L. Inayati, M. Amin, C. Prakoeswa, K. Khairan & R. Idroes. 2019. Antibacterial Cream Formulation of Ethanolic Pliek U Extracts and Ethanolic Residue Hexane Pliek U Extracts Against *Staphylococcus aureus*. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*.
- Rakib, A., A. Paul, N. Chy, S. Sami, S. Baral, M. Majumder, A. Tareq, M. Amin, A. Shariar, M. Uddin, M. Dulta, T. Tallei, T. Bin Emran & J. Simal-Gandara. 2020. Biochemical and Computational Approach of Selected Phytocompounds from *Tinospora crispa* in the Management of COVID-19. *Molecules*, **25**: 1–16.
- Rakib, A., S. Sami, N. Mimi, M. Chowdhury, T. Eva, F. Nainu, A. Paul, A. Shahriar, A. Tareq, N. Emon, S. Chakraborty, S. Shil, S. Mily, T. Hadda, F. Almalki & T. Bin Emran. 2020. Immunoinformatics-Guided Design of an Epitope-Based Vaccine Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Glycoprotein. *Computers in Biology and Medicine*. **124**.
- Razzaghi-Asl, N., S. Sepehri, A. Ebadi, R. Miri & S. Shahabipoura. 2015. Effect of Biomolecular Conformation on Docking Simulation: A Case Study on A Potent HIV-1 Protease Inhibitor. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. **14(3)**: 785–802.
- Sadler, B. M., C. Hanson, G. Chittick, W. Symonds & N. Roskell. 1999. Safety and Pharmacokinetics of Amprenavir (141W94), a Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 1 Protease Inhibitor, Following Oral Administration of Single Doses to HIV-Infected Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **43(7)**: 1686–1692.
- Sillapachaiyaporn, C. & S. Chuchawankul. 2019. HIV-1 Protease and Reverse Transcriptase Inhibition by Tiger Milk Mushroom (*Lignosus rhinocerus*) *Sclerotium* Extracts: In vitro and In Silico Studies. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 4–12.
- Singh, S., A. Gupta & A. Verma. 2013. Molecular Properties and Bioactivity Score of The Aloe vera Antioxidant Compounds - in Order to Lead Fnding. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, **4(2)**: 876–881.

- Tallei, T.E., S. Tumilaar, N. Niode, Fatimawali, B. Kepel, R. Idroes & Y. Effendi. 2020. Potential of Plant Bioactive Compounds as SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro) and Spike (S) Glycoprotein Inhibitors: A Molecular Docking Study. *Preprints*. 1–18.
- Trott, O. & A. Olson. 2009. 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.
- Vijayan, K.V., K.P. Karthigeyan, S.P. Tripathi, & L.E. Hanna. 2017. Pathophysiology of CD4+ T-Cell Depletion in HIV-1 and HIV-2 Infections. *Frontiers in Immunology*, **8**: 1–8.
- Volkamer, A., D. Kuhn, F. Rippmann & M. Rarey. 2012. Dogsitescorer: A Web Server for Automatic Binding Site Prediction, Analysis and Druggability Assessment. *Bioinformatics*, **28(15)**: 2074–2075.
- Yanuar, A., H. Suhartanto, A. Mun'im, B. Nugraha & R. Syahdi. 2014. Virtual Screening of Indonesian Herbal Database as HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor. *Bioinformation*, **8(24)**: 1206–1210.
- Yilmaz, N., R. Swanstrom & C. Schiffer. 2016. Improving Viral Protease Inhibitors to Counter Drug Resistance. *Trends in Microbiology*, **24(7)**: 547–557.
- Zhang, S., A.H. Kaplan & A. Tropsha. 2011. HIV-1 Protease Function and Structure Studies with The Simplicial Neighborhood Analysis of Protein Packing Method. *Proteins Structure Function Genetics*, **73(3)**:742–53.
- Zubair, M.S., S. Anam, A. Khumaidi, Y. Susanto, M. Hidayat & A. Ridhay. 2016. Molecular Docking Approach to Identify Potential Anticancer Compounds from Begonia (*Begonia* sp). *Advances of Science and Technology for Society*. 1-7.