

ABSTRAK

VIRTUAL SCREENING BERBASIS FARMAKOFOR MODELLING DAN MOLEKULAR DOCKING UNTUK INHIBITOR HIV-1 INTEGRASE

Oleh:

Agustina Insorakhi Rumbarak

11181148

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang menyerang sel darah putih (limfosit) khususnya CD4, sehingga menyebabkan kekebalan tubuh pada manusia menjadi menurun dan tubuh mudah terkena berbagai gejala penyakit (AIDS). Enzim integrase merupakan salah satu enzim yang sangat penting bagi kemampuan virus untuk bertahan hidup. Penelitian ini dilakukan untuk menyeleksi kandidat senyawa obat baru yang berpotensi aktif menghambat enzim integrase sebagai obat HIV 1. Untuk mendapatkan senyawa obat baru, dilakukan metode virtual screening berbasis *pharmacophore modeling* menggunakan software *LigandScout 4.5* dan *molecular docking* menggunakan software *AutodockTools* terhadap database ZINC Natural Product. Hasil tahapan Pharmacophore modeling didapatkan 9.276 senyawa dari 134.666 senyawa dengan nilai $AUC_{100\%}$ sebesar 0.74 dan $EF_{100\%}$ sebesar 1.3 dengan nilai pharmacophore fit score rata-rata 76.83. Untuk validasi molecular docking menggunakan AutodockTools didapatkan nilai energi ikatan ligan alami yaitu -7.688 kkal/mol dan nilai konstanta inhibisi 357.73 nm dengan nilai RMSD sebesar 1.688 Å. Didapatkan 1 kandidat hits yang diduga berpotensi sebagai inhibitor integrase HIV 1 yaitu ZINC84154372 yang memiliki nilai energi ikatan bebas Gibbs (ΔG) sebesar -7.75 kcal/mol dan konstanta inhibisi (K_i) sebesar 2.75 μM dan memiliki ikatan hidrogen yang berikatan dengan residu asam amino yaitu LYS188 dan HIS183.

Kata Kunci: HIV/AIDS, enzim integrase HIV 1, pharmacophore modeling, molecular docking, screening virtual

ABSTRACT

VIRTUAL SCREENING BASED ON PHARMACOPHORE MODELING AND MOLECULAR DOCKING FOR HIV-1 INTEGRASE INHIBITORS

By:

Agustina Insorakhi Rumbarak

11181148

Human Immunodeficiency Virus (HIV) is a virus that attacks white blood cells (lymphocytes), especially CD4, causing the human immune system to decrease and the body to be susceptible to various symptoms of disease (AIDS). The integrase enzyme is crucial for the virus's survival. This research was conducted to select new drug candidates with the potential to actively inhibit the integrase enzyme as a treatment for HIV 1. To obtain new drug compounds, a virtual screening method based on pharmacophore modeling was carried out using LigandScout 4.5 software and molecular docking using AutodockTools software against the ZINC Natural Product database. The results of the pharmacophore modeling stage obtained 9,276 compounds from 134,666 compounds with an AUC100% value of 0.74 and an EF100% of 1.3 with an average pharmacophore fit score of 76.83. For molecular docking validation using AutodockTools, the natural ligand binding energy value was obtained as -7.688 kcal/mol and the inhibition constant value was 357.73 nM with an RMSD value of 1.688 Å. One candidate hit was found that was suspected to have the potential to be an HIV 1 integrase inhibitor, namely ZINC84154372, which had a Gibbs free binding energy (ΔG) value of -7.75 kcal/mol and an inhibition constant (K_i) of 2.75 μ M and had hydrogen bonds with amino acid residues, namely LYS188 and HIS183.

Keywords: HIV/AIDS, HIV 1 integrase enzyme, pharmacophore modeling, molecular docking, virtual screening