

MOLECULAR DOCKING SENYAWA GOLONGAN FLAVONOID BUAH TIN (*Ficus carica* L.) TERHADAP ENZIM HIV-1 REVERSE TRANSCRIPTASE

Raysha Tryfhatya Nurhaidha, *Musa'adah, Ayuni Adawiyah

¹Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, UIN Sunan Gunung Djati, Bandung, Jl. A.H. Nasution No. 105, Cibiru Bandung 40614, Indonesia.

*e-mail korespondensi:

[*musaadah@uinsgd.ac.id](mailto:musaadah@uinsgd.ac.id)

rayshatryfhatya@gmail.com

ayuniadawiyah@uinsgd.ac.id

Abstrak. HIV (Human Immunodeficiency Virus) merupakan virus yang menyerang sel darah putih terutama sel CD4 (cluster of differentiation 4). Infeksi HIV menyebabkan penurunan kekebalan tubuh, sehingga penderita menjadi rentan terhadap berbagai infeksi oportunistik. Penggunaan obat antiretroviral saat ini dinilai belum sepenuhnya efektif, karena dapat menimbulkan resistensi virus terhadap obat. Kandungan senyawa aktif pada buah tin dilaporkan dapat berfungsi sebagai antivirus. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa metabolit dari buah tin, berupa senyawa golongan flavonoid yang berpotensi sebagai kandidat antivirus HIV. Penelitian ini dilakukan secara *in silico* melalui metode molecular docking, dengan menambatkan enam senyawa golongan flavonoid terhadap enzim HIV-1 reverse transcriptase. Penambatan menggunakan software PyRx dengan analisis berdasarkan nilai energi afinitas, konstanta inhibisi, dan interaksi molekuler. Hasil menunjukkan bahwa keenam senyawa golongan flavonoid pada buah tin berpotensi sebagai inhibitor enzim HIV-1 reverse transcriptase. Dari keenam senyawa tersebut, luteolin merupakan kandidat senyawa paling potensial dalam menghambat enzim HIV-1 reverse transcriptase dengan nilai energi afinitas dan konstanta inhibisi terendah (-8,8 kcal/mol dan 0,369 μ M) serta memiliki interaksi yang kuat dengan 7 residu asam amino yang berikatan pada sisi aktif enzim HIV-1 reverse transcriptase.

Kata kunci: antivirus, buah tin, flavonoid, HIV-1, molecular docking

Abstract. HIV (Human Immunodeficiency Virus) is a virus that attacks white blood cells, particularly CD4 cells (cluster of differentiation 4). HIV infection causes a decline in immune function, rendering patients more susceptible to various opportunistic infections. The current use of antiretroviral drugs is currently considered not fully effective, as it may induce viral resistance to treatment. The bioactive compounds present in *Ficus carica* L. (fig) have been reported to exhibit antiviral activity. This study aims to identify the metabolites from fig fruit, specifically flavonoid compounds, as potential antiviral candidates against HIV. This study was conducted *in silico* using molecular docking methods, in which six flavonoid compounds were docked against the HIV-1 reverse transcriptase enzyme. The binding was performed using PyRx software, with analysis based on affinity energy values, inhibition constants, and molecular interactions. The results showed that all six flavonoid compounds in fig fruit have the potential as inhibitor of HIV-1 reverse transcriptase. Among them, luteolin was identified as the most promising candidate, exhibiting the lowest binding affinity (-8.8 kcal/mol) and inhibition constant (0.369 μ M), along with strong interactions involving seven amino acid residues bound to the active site of the HIV-1 reverse transcriptase enzyme.

Keywords: antivirals, fig fruit, flavonoids, HIV-1, molecular docking

PENDAHULUAN

HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) merupakan virus yang menyerang sistem imun tubuh manusia, terutama menargetkan sel darah putih, khususnya sel *cluster of differentiation* 4 (CD4), sehingga dapat menyebabkan penurunan sistem kekebalan tubuh serta meningkatkan resiko infeksi oportunistik pada orang yang terinfeksi (Prasetyo et al., 2024). Berdasarkan perbedaan struktur antigen dan karakteristik genetiknya, HIV dapat digolongkan menjadi dua, yaitu HIV-1 dan HIV-2. HIV-1 merupakan tipe yang paling luas penyebarannya secara global, sementara HIV-2 endemik di wilayah Afrika Barat. Dibandingkan dengan HIV-2, HIV-1 cenderung lebih virulen dan memiliki tingkat penularan yang lebih tinggi (Hokello et al., 2024). Infeksi virus HIV masih menjadi permasalahan atau tantangan kesehatan yang sampai saat ini belum teratasi di banyak negara, termasuk Indonesia. Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan (Kemenkes), jumlah kasus HIV di Indonesia pada tahun 2024 tercatat mencapai sekitar 570.000 kasus dengan mayoritas pada kelompok usia 25-49 tahun sebanyak 60% dari total kasus tersebut.

Saat ini, pengobatan infeksi HIV umumnya dilakukan dengan terapi antiretroviral, seperti penggunaan efavirenz dan amprenavir. Namun pengobatan tersebut masih belum efektif dalam membunuh virus. Pemberian obat antiretroviral (ARV) hanya dapat memperlambat pertumbuhan virus (Zubair et al., 2020). Ketidakefektifan terapi ini berisiko menimbulkan resistensi virus terhadap obat yang digunakan. Resistensi tersebut dapat terjadi akibat mutasi yang menyebabkan variasi genetik. Perubahan struktur dan keragaman genetik tersebut berdampak pada menurunnya efektivitas obat dalam menghambat replikasi virus (Nadia et al., 2022). Oleh karena itu, diperlukan terapi berbasis bahan alam sebagai *adjuvant therapy* (terapi pendamping) maupun sebagai

kandidat terapi komplementer, guna meningkatkan efektivitas pengobatan HIV. Pemanfaatan senyawa bioaktif tumbuhan berpotensi menjadi solusi, salah satunya adalah dari buah tin (*Ficus carica* L.).

Buah tin (*Ficus carica* L.) mengandung berbagai golongan senyawa seperti flavonoid, fitosterol, antosianin, terpenoid, kumarin, serta senyawa volatil seperti hidrokarbon, alkohol alifatik, dan senyawa lainnya (Fajar & Mulyani, 2020). Senyawa flavanoid pada *Ficus carica* L. sudah terbukti memiliki beberapa aktivitas biologis termasuk antivirus. Penelitian secara *in silico* yang dilakukan oleh Fayyaz et al (2024), menunjukkan bahwa senyawa quercetin, epichatechin, dan catechin yang termasuk golongan flavonoid, berpotensi sebagai agen antihiperlipidemia melalui mekanisme penghambatan enzim lipase pankreas. Selain itu, luteolin yang terkandung dalam buah tin juga menunjukkan potensi sebagai agen antivirus terhadap SARS-CoV-2 melalui penghambatan enzim protease (Ali et al., 2020).

Dalam siklus hidup HIV, enzim HIV-1 *reverse transcriptase* memiliki peran penting dalam mensintesis DNA komplementer (cDNA) dari RNA virus, sehingga memungkinkan materi genetik virus menyatu dengan genom sel inang (Hsieh et al., 2023). Apabila enzim ini dihambat maka proses replikasi virus terhenti sehingga virus tidak dapat bereplikasi. Oleh sebab itu, enzim HIV-1 *reverse transcriptase* merupakan enzim penting yang dapat dijadikan sebagai target dalam pengembangan obat alternatif HIV.

Studi awal dalam pengembangan obat antivirus HIV dapat dilakukan melalui pendekatan *in silico* menggunakan metode *molecular docking* (penambatan molekul). Metode tersebut memungkinkan prediksi konformasi dan orientasi ligan (senyawa) saat berinteraksi dengan situs pengikatan pada protein target dengan bantuan perangkat lunak, sehingga dapat memperkirakan

aktivitas biologisnya (Darmayanti et al., 2021). Melalui pendekatan ini, potensi senyawa aktif yang terkandung dalam buah tin sebagai kandidat antivirus HIV khususnya dalam menghambat enzim HIV-1 *reverse transcriptase* dapat dianalisis. Mengingat studi *in silico* mengenai aktivitas senyawa dalam buah tin sebagai antivirus HIV masih jarang dilaporkan, oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk memprediksi potensi serta kemampuan inhibisi senyawa-senyawa golongan flavonoid yang terdapat dalam buah tin sebagai antivirus HIV melalui pendekatan *in silico*.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan perangkat keras berupa laptop Hp dengan spesifikasi prosesor AMD Athlon Silver 3050U with Radeon Graphics 2.30 GHz yang dilengkapi dengan 8 GB RAM dan sistem operasi Windows 11 64 bit serta terkoneksi jaringan internet. Perangkat lunak yang digunakan yaitu PyRX, PyMOL, dan *Discovery Studio Visualizer 2024*. Sedangkan bahan dalam penelitian ini berupa struktur tiga dimensi enzim HIV-1 *reverse transcriptase* yang diperoleh dari basis data RSCB Protein Data Bank dengan kode ID: 1FK9. Ligan uji yang digunakan berupa enam turunan senyawa flavonoid pada buah tin yaitu apigenin, catechin, epicatechin, kaempferol, luteolin, dan myricetin. Struktur tiga dimensi dari ligan uji tersebut diperoleh dari database PubChem. Adapun ligan asli yang digunakan yaitu efavirenz yang tertambat pada enzim HIV-1 *reverse transcriptase* 1FK9.

Preparasi Reseptor

Struktur tiga dimensi enzim HIV-1 *reverse transcriptase* yang telah diunduh dari basis data RSCB PDB (Protein Data Bank) pada situs <https://www.rcsb.org/>, dipreparasi menggunakan *software* PyMOL dengan menghilangkan molekul air kemudian

pisahkan dari ligan aslinya. Molekul air pada protein target perlu dihilangkan karena molekul air dapat mempengaruhi hasil penambatan, selain itu agar ligan dan protein target dapat benar-benar berinteraksi. Sedangkan pemisahan dengan ligan asli bertujuan agar senyawa uji dapat berikatan pada sisi aktif protein, karena ligan asli berada di sisi aktif suatu protein (Sari et al., 2020)

Preparasi Ligan Uji

Preparasi ligan uji dilakukan menggunakan *software* PyRx. Struktur tiga dimensi ligan uji yang telah diunduh melalui database PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) dengan format (.sdf) diminimisasi energinya lalu disimpan dalam format (.pdb). Optimasi yang dilakukan melalui minimisasi energi dapat meningkatkan presisi dan kinerja hasil penambatan molekular (Hanif et al., 2020).

Validasi Metode

Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan cara melakukan *re-docking* terhadap ligan asli pada reseptor yang sebelumnya telah dihilangkan ligan aslinya. Proses ini menggunakan parameter *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Validasi metode dikatakan valid jika nilai RMSD < 2 Å (Susanti et al., 2019).

Penambatan Molekul

Ligan uji yang telah dipreparasi dan diminimisasi energinya kemudian ditambatkan dengan reseptor target menggunakan perangkat lunak PyRx dengan ukuran grid dan parameter *docking* yang disesuaikan dengan proses validasi metode. Hasil prediksi selanjutnya dipilih berdasarkan besarnya nilai energi afinitas (ΔG) dan konstanta inhibisi (KI) dari ligan terhadap reseptor yang diperoleh dari rumus $K_i = \exp(\Delta G/RT)$, di mana R adalah konstanta gas universal ($1,985 \times 10^{-3}$ kkal mol⁻¹ K⁻¹) dan T adalah suhu (298,15 K) (Ortiz et al., 2019).

Visualisasi Data

Data yang diperoleh dari proses penambatan molekul divisualisasikan dengan perangkat lunak seperti *Discovery Studio Visualizer*. Hasil visualisasi menunjukkan interaksi antara ligan dan residu asam amino pada reseptor enzim HIV-1 *reverse transcriptase*. Residu asam amino yang berinteraksi dengan ligan berperan dalam menentukan jenis ikatan yang terbentuk antara ligan dan protein target.

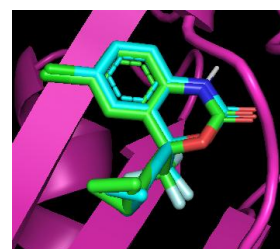
HASIL DAN PEMBAHASAN

Validasi Metode

Validasi metode dalam penambatan molekul dilakukan dengan menambatkan ulang ligan asli (*native ligand*) dengan reseptornya, guna mengevaluasi akurasi hasil docking serta memastikan bahwa ukuran *grid box* yang digunakan sudah tepat (Thahara et al., 2022). Dalam validasi metode, koordinat disesuaikan menggunakan perangkat lunak PyRx dengan mengatur pusat grid (*grid center*) dan ukuran grid (*grid size*). Parameter utama yang digunakan untuk menilai validitas metode ini adalah nilai RMSD, yang menunjukkan sejauh mana posisi ligan hasil penambatan ulang menyimpang dari posisi ligan asli dalam keadaan sebenarnya.

Nilai RMSD hasil penambatan ulang ligan asli efavirenz sebesar 0.872 Å diperoleh

dengan koordinat *center* X= 1.406, Y= - 37.006 dan Z= 20.378 serta *size* X= 10.087 Y= 9.536 dan Z=10.522. Hasil tersebut menunjukkan bahwa validasi metode memenuhi syarat (RMSD < 2 Å) (Susanti et al., 2019). Hasil visualisasi ligan asli efavirenz sebelum dan setelah ditambatkan ulang (*redocking*) ditunjukkan oleh Gambar 1.



Gambar 1. Visualisasi ligan asli efavirenz sebelum dan setelah ditambatkan ulang (RMSD =0.872 Å)

= Pra *docking*
 = Re-*docking*

Penambatan Molekul

Ligan uji ditambatkan pada reseptor enzim HIV-1 *reverse transcriptase* menggunakan program PyRx dengan koordinat yang sesuai dengan koordinat dalam validasi metode. Hasil penambatan senyawa golongan flavonoid dari buah tin dengan enzim HIV-1 *reverse transcriptase* berupa nilai energi afinitas dan konstanta inhibisi. Hasil penambatan tersebut ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Hasil penambatan molekul ligan dengan enzim HIV-1 *reverse transcriptase*.

Ligan	Energi Afinitas (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (μM)
Efavirenz*	-12,2	0,001
Apigenin	-8,5	0,579
Catechin	-8,2	0,961
Epicatechin	-8,7	0,413
Kaempferol	-8,5	0,579
Luteolin	-8,8	0,369
Myricetin	-8,1	1,138

Keterangan:

* = ligan asli

= ligan dengan hasil penambatan terbaik

Hasil penambatan molekul ligan uji terhadap enzim HIV-1 *reverse transcriptase* pada Tabel 1, didapatkan bahwa semua ligan uji memiliki potensi dalam menghambat kerja enzim HIV-1 *reverse transcriptase* karena memiliki nilai energi afinitas dan konstanta inhibisi yang rendah. Energi afinitas (*binding affinity*) menggambarkan seberapa kuat suatu ligan dapat berikatan dengan protein target yang ditandai dengan nilai negatif. Semakin kecil (negatif) nilai tersebut maka semakin kuat ikatan yang terbentuk, yang berarti interaksi antara ligan dan protein menjadi lebih stabil (Susanti et al., 2019). Sedangkan konstanta inhibisi (K_i) menggambarkan kemampuan ligan untuk bertindak sebagai inhibitor dalam menghambat aktivitas atau interaksi dengan protein target (Puspita et al., 2022).

Nilai energi afinitas digunakan dalam menghitung nilai konstanta inhibisi (K_i) dari ligan uji. Nilai konstanta inhibisi berbanding lurus dengan energi afinitas. Semakin rendah nilai K_i , maka semakin kecil jumlah ligan yang dibutuhkan untuk menghambat kerja enzim atau reseptor. Dengan kata lain, semakin rendah nilai K_i , semakin kuat interaksi atau ikatan antara ligan dengan reseptor (Puspita et al., 2022).

Penambatan antara ligan dan reseptor yang menghasilkan energi afinitas paling rendah menunjukkan afinitas pengikatan (*binding affinity*) yang paling baik (Tumilaar

et al., 2021). Oleh sebab itu, diantara 5 senyawa uji lainnya, luteolin merupakan ligan uji paling potensial sebagai inhibitor enzim HIV-1 *reverse transcriptase* dengan nilai energi afinitas dan konstanta inhibisi terendah serta paling mendekati ligan asli efavirenz. Luteolin memiliki nilai energi afinitas sebesar -8,8 kcal/mol sedangkan konstanta inhibisinya sebesar 0,369 μ M. Pada penelitian yang dilakukan oleh Tumilaar et al (2021), juga menunjukkan bahwa senyawa phytol dari ekstrak daun pangi memiliki potensi dalam menghambat reseptor HIV-1 protease dengan nilai energi afinitas yang sama yaitu sebesar -8,8 kcal/mol.

Visualisasi Interaksi Molekuler

Untuk mengetahui interaksi molekuler yang terjadi antara ligan uji dengan enzim HIV-1 *reverse transcriptase* dilakukan visualisasi terhadap hasil penambatan. Dalam penelitian ini, visualisasi hasil *docking* dilakukan menggunakan program *Discovery Studio Visualizer*. Setiap interaksi yang terjadi pada ligan uji dan reseptor melibatkan residu-residu asam amino pada area situs pengikatan (*binding site*) yang selanjutnya akan mempengaruhi konformasi struktur protein (Prasetyo et al., 2024). Hasil interaksi yang terbentuk antara ligan dan enzim HIV-1 *reverse transcriptase* dipaparkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Interaksi molekuler ligan dengan enzim HIV-1 *reverse transcriptase*.

Ligan	Ikatan Hidrogen	Interaksi Hidrofobik	Ikatan Van Der Waals	Jumlah	
				Total Ikatan	Kesamaan Residu AA
Efavirenz	Lys 101, Tyr 181	Trp 229, Pro 95, Leu 100, Phe227, Leu 234, Lys 103, Val 106	Val 189, Gly 190, Ile 180, Pro 236, Tyr 318, His 235	15	-
Apigenin	His 235, Lys 101*	Val 179, Leu 100*, Lys 103*, Val 106*, Leu 234*	Tyr 181, Pro 236*, Tyr 318*, Phe 227, Tyr 188, Trp 229	13	7

Ligan	Ikatan Hidrogen	Interaksi Hidrofobik	Ikatan Van Der Waals	Jumlah	
				Total Ikatan	Kesamaan Residu AA
Catechin	His 235, Leu 234	Lys 101, Val 179, Leu 100*, Val 106*	Tyr 181, Tyr 188, Pro 236, Lys 238, Asp 237, Tyr 318*, Phe 227, Lys 103	15	3
Epicatechin	Leu 234, Lys 101*	Val 179, Leu 100*, Val 106*	Tyr 181, Tyr 188, Trp 229, Phe 227, Pro 236*, Pro 225, His 235, Tyr 318*, Lys 103	14	5
Kaempferol	His 235, Lys 101*	Leu 234*, Val 106*, Leu 100*, Val 179	Tyr 188, Trp 229, Phe 227, Tyr 318*, Pro 236*, Lys 102, Lys 103, Tyr 181	14	6
Luteolin	Lys 101*, Pro 236	Val 179, Leu 100*, Lys 103*, Val 106*, Leu 234*	Tyr 318*, Pro 225, His 235*, Phe 277, Tyr 188, Trp 229, Tyr 181	14	7
Myricetin	Lys 101*	Leu 100*, Val 179, Val 106*, Leu 234*	Trp 229, Tyr 188, Pro 95, Tyr 181, Ile 180*, Lys 103, Tyr 318*, Pro 236*, His 235*, Phe 227	15	8

Keterangan:

* = sama dengan residu asam amino yang dikenali ligan asli

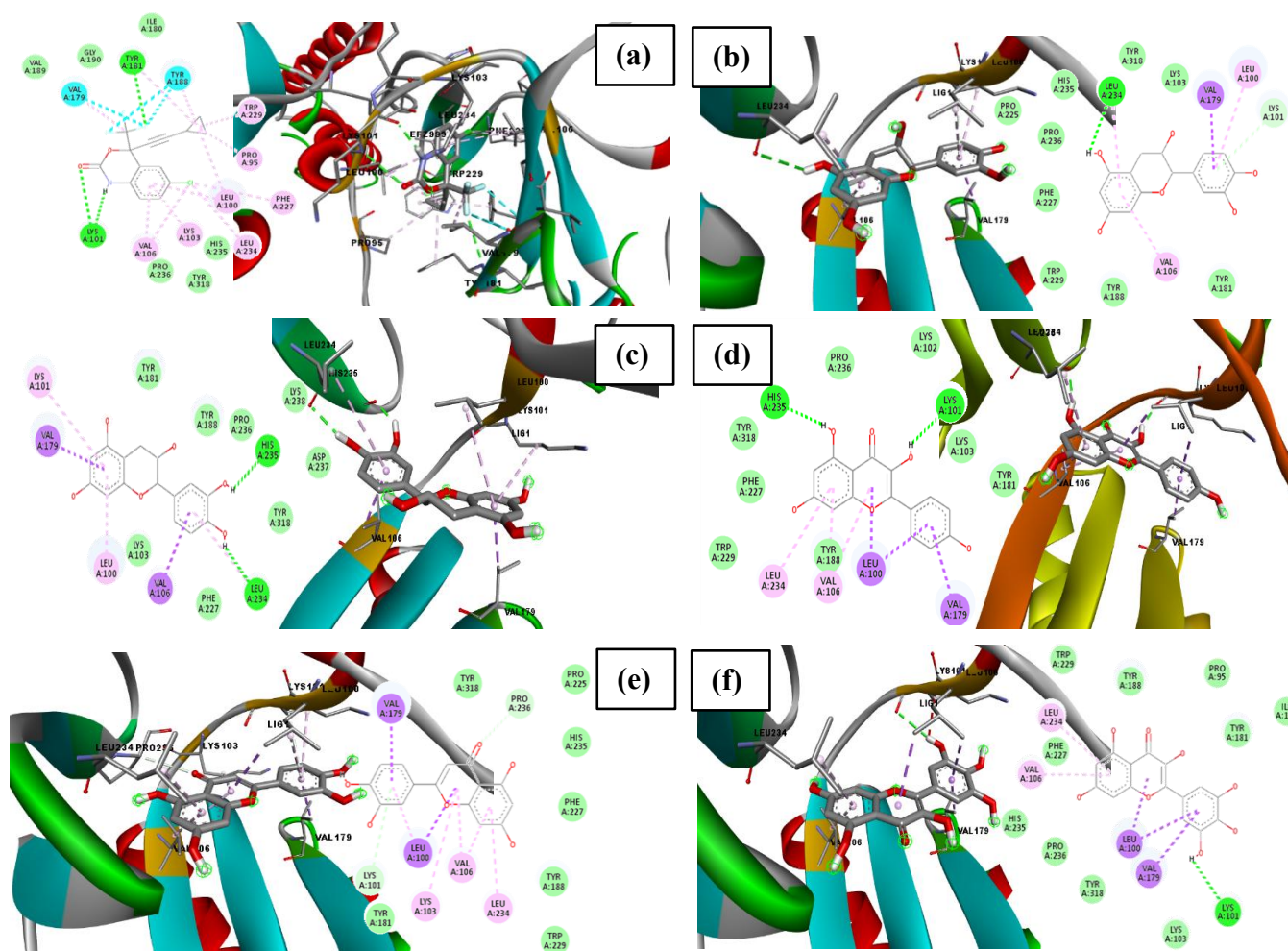
AA = Asam Amino

Terlihat pada Tabel 2 terdapat beberapa jenis interaksi yang terbentuk antara ligan dengan enzim HIV-1 *reverse transcriptase*, yaitu ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan ikatan van der waals. Ikatan hidrogen terjadi ketika atom hidrogen dari satu molekul membentuk ikatan dengan molekul lain yang lebih elektronegatif. Ikatan ini adalah ikatan yang paling kuat dan stabil di antara ikatan antar molekul. Sementara itu, interaksi hidrofobik terjadi ketika molekul nonpolar tidak dapat berikatan hidrogen dengan molekul air. Meskipun lebih lemah, interaksi hidrofobik masih lebih kuat daripada ikatan van der waals. Ikatan van der waals terjadi ketika dua atom saling berdekatan dan menciptakan gaya tarik lemah yang nonspesifik (Ekawasti et al., 2021).

Efavirenz sebagai ligan asli membentuk ikatan hidrogen dengan dua residu asam amino di area pengikatan yaitu Lys 101 dan Tyr 181. Pada ligan asli efavirenz, residu asam amino Lys 101 membentuk ikatan dengan atom hidrogen

yang berasal dari gugus amina (Prasetyo et al., 2024). Dari seluruh ligan uji, hanya catechin yang tidak membentuk ikatan hidrogen dengan residu Lys 101, sementara ligan lainnya (apigenin, epicatechin, kaempferol, luteolin, dan myricetin) mampu membentuk ikatan hidrogen dengan residu kunci tersebut. Pada interaksi hidrofobik dan ikatan van der waals, setiap ligan uji memiliki kemiripan residu asam amino yang juga dikenali ligan asli efavirenz.

Dalam konteks *molecular docking*, residu asam amino merupakan unit penyusun protein target yang berinteraksi langsung dengan molekul ligan. Residu asam amino ini menunjukkan lokasi spesifik pada protein tempat ligan berinteraksi. Ligan yang berikatan dengan residu kunci yang juga dikenali ligan asli dianggap memiliki potensi inhibisi yang hampir serupa dengan ligan asli (Masduki et al., 2024). Lebih lanjut, hasil visualisasi interaksi molekuler dari masing-masing ligan terhadap enzim HIV-1 *reverse transcriptase* dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Visualisasi 2D ligan dengan enzim HIV-1 *reverse transcriptase* (a) efavirenz, (b) apigenin, (c) catechin, (d) epicatechin, (e) kaempferol, (f) luteolin, (g) myricetin

Keterangan:

Garis putus-putus warna hijau: ikatan hidrogen

Garis putus-putus warna ungu: interaksi hidrofobik

Garis putus-putus warna jingga: interaksi elektrostatik

Tanpa garis putus-putus: ikatan hidrogen

Ditinjau dari jumlah total ikatan dan kesamaan residu dengan ligan asli, myricetin menjadi ligan uji dengan interaksi terbanyak, serta memiliki interaksi paling banyak dengan residu-residu kunci yang dikenali oleh efavirenz. Akan tetapi, jenis interaksi yang terbentuk pada myricetin didominasi oleh ikatan van der Waals, yang bersifat lemah dan nonspesifik. Akibatnya, meskipun banyak interaksi terjadi dilihat dari Tabel 1 nilai energi afinitas dan konstanta inhibisi myricetin justru lebih tinggi (-8,1 kcal/mol dan 1,138 μ M) dibandingkan ligan lainnya.

Sebaliknya, luteolin mempunyai jumlah total ikatan lebih sedikit daripada

myricetin, tetapi sebagian besar merupakan ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik yang lebih kuat dan stabil. Luteolin berikatan dengan residu penting seperti Lys 101 dan Pro 236 melalui ikatan hidrogen, serta beberapa residu hidrofobik seperti Leu 100, Lys 103, Val 106 dan Leu 234 yang berada di situs aktif enzim dan juga dikenali oleh ligan asli. Hal ini yang diduga menjadi faktor utama mengapa luteolin menunjukkan nilai energi afinitas paling rendah (-8,8 kcal/mol) dan konstanta inhibisi terkecil (0,369 μ M), sehingga menjadikannya kandidat paling potensial dalam menghambat enzim HIV-1 *reverse transcriptase*.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, seluruh senyawa flavonoid dari buah tin (*Ficus carica* L.) menunjukkan potensi sebagai inhibitor enzim HIV-1 *reverse transcriptase* dengan nilai energi afinitas dan konstanta inhibisi yang relatif rendah. Dari seluruh senyawa, luteolin merupakan senyawa paling potensial dengan nilai energi afinitas sebesar -8,8 kcal/mol dan konstanta inhibisi sebesar 0,369 μ M, serta membentuk interaksi yang kuat dengan 7 residu asam amino di sisi aktif. Temuan ini menunjukkan bahwa luteolin memiliki potensi untuk dikembangkan lebih lanjut sebagai kandidat senyawa antivirus HIV berbasis senyawa aktif.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, M. C., Nur, A. J., Khatun, M. S., Dash, R., Rahman, M. M., & Karim, M. M. (2020). Identification of potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors from *Ficus carica* latex: an in-silico approach. *Journal of Advanced Biotechnology and Experimental Therapeutics*, 3(4), 57–57. <https://doi.org/10.5455/JABET.2020.D157>
- Darmayanti, S., Khonsa, & Amelia, T. (2021). Antiviral activity and toxicity prediction of compounds contained in figs (*Ficus carica* L.) by in silico method. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 8(1), 21–33.
- Ekawasti, F., Sa'diah, S., Cahyaningsih, U., Luh, N., Dharmayanti, P. I., Subekti, T., Besar, B., & Veteriner, P. (2021). Molecular docking senyawa jahe merah dan kunyit pada dense granules protein-1 *Toxoplasma gondii* dengan metode in silico. *Jurnal Veteriner*, 22(4), 474–484.
- Fajar, W., & Mulyani, T. (2020). Review artikel: etnofarmakologi tanaman tin (*Ficus carica* L.) (kajian tafsir ilmi tentang buah tin dalam Al-Qur'an). *Jurnal Farmagazine*, 7(1), 58–65. <https://doi.org/10.47653/FARM.V7I1.156>
- Fayyaz, S., Islam, M., Ahmed, A., & Saeed, H. (2024). Evaluation of anti-hyperlipidemic activity of the seeds extracts of *Ficus carica*: in vitro and in silico approaches. *Cell Biochemistry and Function*, 42(7).
- Hanif, A. U., Lukis, P. A., & Fadlan, A. (2020). Pengaruh minimisasi energi MMFF94 dengan marvinsketch dan open babel PyRx pada penambatan molekular turunan oksindola tersubstitusi. *ALCHEMY: Journal of Chemistry*, 8(2), 33–40. <https://doi.org/10.18860/AL.V8I2.10481>
- Hokello, J., Tyagi, K., Owor, R. O., Sharma, A. L., Bhushan, A., Daniel, R., & Tyagi, M. (2024). New insights into HIV life cycle, Th1/Th2 shift during HIV infection and preferential virus infection of Th2 cells: implications of early HIV treatment initiation and care. *Life*, 14(1), 104.
- Hsieh, S.-H., Yu, F.-H., Huang, K.-J., & Wang, C.-T. (2023). HIV-1 reverse transcriptase stability correlates with Gag cleavage efficiency: reverse transcriptase interaction implications for modulating protease activation. *Journal of Virology*, 97(9). <https://doi.org/10.1128/jvi.00948-23>
- Masduki, A. I., Tilaqza, A., & Damayanti, D. S. (2024). Studi in silico: potensi senyawa aktif daun nimba (*Azadirachta indica*) sebagai antiviral terhadap SARS-COV-2. *Jurnal Kedokteran Komunitas (Journal of Community Medicine)*, 12(1).
- Nadia, R., Elvira, D., & Raveinal. (2022). HIV drug resistance mutations.

- Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research*, 6(7), 2006–2013.
<https://doi.org/10.37275/BSM.V6i7.547>
- Ortiz, C. L. D., Completo, G. C., Nacario, R. C., & Nellas, R. B. (2019). Potential inhibitors of Galactofuranosyltransferase 2 (GlfT2): molecular docking, 3D-QSAR, and in silico ADMETox studies. *Scientific Reports*, 9(1), 1–28.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-52764-8>
- Prasetyo, A., Martati, T., & Saputra, P. W. (2024). In silico study of bioactive compounds in herba sambiloto (*Andrographis paniculata* Burm. F. Nees) as HIV-1 reverse transcriptase inhibitor. *Jurnal Jamu Indonesia*, 9(2).
<https://doi.org/10.29244/jji.v9i2.300>
- Puspita, P. J., Liliyani, N. P. P., & Ambarsari, L. (2022). In silico analysis of active compounds of avocado fruit (*Persea americana* Mill.) as tyrosinase enzyme inhibitors. *Current Biochemistry*, 9(2), 73–87.
- Sari, I. W., Junaidin, & Pratiwi, D. (2020). Studi molecular docking senyawa flavonoid herba kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* B.) pada reseptor α -Glukosidase sebagai antidiabetes tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, 7(2), 54–60.
- Susanti, N. M. P., Saputra, D. P. D., Hendrayati, P. L., Parahyangan, I. P. D. N., & Amarawati, G. A. K. (2019). Molecular docking likopen sebagai antiosteoporosis secara *in silico*. *Journal of Chemistry*, 13(1), 29–33.
- Thahara, C., Thahara, C. A., Rizarullah, R., Atika, R. A., & Wahab, A. (2022). Potensi pendekatan *in silico* sebagai penghambat aktivitas protein protease utama SARS-CoV-2 dari tiga senyawa tanaman obat jahe merah. *Jurnal IPA & Pembelajaran IPA*, 6(3), 207–218.
<https://doi.org/10.24815/jipi.v6i3.24914>
- Tumilaar, S. G., Siampa, J. P., & Tallei, T. E. (2021). Penambatan molekuler senyawa bioaktif dari ekstrak etanol daun pangi (*Pangium edule*) terhadap reseptor protease HIV-1. *Jurnal Ilmiah Sains*, 21(1), 6.
- Zubair, M. S., Maulana, S., & Mukaddas, A. (2020). Penambatan molekuler dan simulasi dinamika molekuler senyawa dari genus *nigella* terhadap penghambatan aktivitas enzim protease HIV-1. *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, 6(1), 132–140.