

## ABSTRAK

Pengembangan obat penyakit Alzheimer (AD) merupakan fokus kesehatan global. Penemuan dan pengembangan AD terus dilakukan karena penyakit ini belum dapat disembuhkan. Pengobatan yang beredar dipasaran hanya mampu meredakan gejala yang muncul. *Computer-Aided Drug Design* (CADD) memainkan peran penting dalam pencarian dan pengembangan obat AD. Meskipun demikian, akurasi model prediksi masih menjadi tantangan di tengah perkembangan pesat CADD. Metode berbasis fisika terus dikembangkan guna meningkatkan akurasi perhitungan Gibbs *free energy of binding* ( $\Delta G$ ). Sejak pandemi COVID-19, terjadi dinamika ilmiah mengenai studi penambatan molekul yang menyimpang dari paradigma yang dirancang dengan ketat dan memerlukan keahlian dalam bidang *Drug Discovery*. Penelitian ini membandingkan perhitungan  $\Delta G$  dari metode penambatan molekul, *Molecular Mechanics/Generalized Born Surface Area* (MM/GBSA), dan skor lokal Vina. Uji *Spearman rank* dilakukan untuk mengevaluasi perbandingan antara prediksi  $\Delta G$  dan hasil *in vitro* dari studi sebelumnya. Ditemukan bahwa koefisien korelasi untuk  $\Delta G$  pada pose penambatan molekul adalah -0,491, koefisien korelasi MM/GBSA yang dihitung pada pose penambatan molekul terbaik adalah -0,309, koefisien korelasi MM/GBSA yang dihitung pada *snapshot* 5 nanodetik (ns) terakhir adalah 0,164, dan koefisien korelasi skor lokal Vina yang dihitung pada *snapshot* 5 ns terakhir adalah 0,273. Temuan kami menunjukkan bahwa prediksi  $\Delta G$  dari skor lokal Vina menunjukkan korelasi terkuat dengan hasil *in vitro*.

Kata Kunci: Asetilkolinesterase, Dinamika Molekul, Kalkon, MM/GBSA, Penambatan Molekul.

## ABSTRACT

*The development of Alzheimer's disease (AD) is a global health priority. Research and development into AD continue, as there is currently no cure for the disease. Treatment available on the market is only able to alleviate the symptoms that arise. Computer-Aided Drug Design (CADD) plays an important role in drug design and the development of AD drugs. However, the accuracy of prediction models remains a challenge amid the rapid development of CADD. Physics-based methods continue to be developed to improve the accuracy of the Gibbs Free Energy of Binding ( $\Delta G$ ) calculations. Since the COVID-19 pandemic, there has been scientific dynamism regarding molecular docking studies that deviate from the strictly designed paradigms and require expertise in the field of drug discovery. This study compares  $\Delta G$  calculation from molecular docking scores, Molecular Mechanics/Generalized Born Surface Area (MM/GBSA), and Vina local scores. The Spearman rank test was applied to compare  $\Delta G$  predictions and the in vitro results from our previous study. The correlation coefficient for molecular docking was -0.491, the MM/GBSA correlation coefficient calculated at the best molecular docking pose was -0.309, the MM/GBSA correlation coefficient calculated at the last 5 nanoseconds (ns) snapshots was 0.164, and the correlation coefficient of the Vina local score calculated at the last 5 ns snapshots was 0.273. Our findings indicate that the  $\Delta G$  prediction from the Vina local score for the last 5 ns shows the strongest correlation with in vitro results.*

Keywords: Acetylcholinesterase, Alzheimer, Chalcone, MM/GBSA, YASARA