



**MODIFIKASI DARUNAVIR UNTUK MENINGKATKAN
KINERJA INHIBISI PADA ENZIM HIV-1 PROTEASE
SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

Oleh

**Elis Nurfaidah
NIM 071810301031**

**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2011**



**MODIFIKASI DARUNAVIR UNTUK MENINGKATKAN
KINERJA INHIBISI PADA ENZIM HIV-1 PROTEASE
SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Kimia (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Sains

Oleh

**Elis Nurfaidah
NIM 071810301031**

**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2011**

PERSEMBAHAN

Dengan ketulusan hati, skripsi ini saya persembahkan kepada :

1. Ayahanda Suyitno dan Ibunda Tumiati tercinta yang selalu menyayangi ananda dengan segala pengorbanan, kasih sayang, dan doa. Hanya balasan doa yang bisa ananda berikan;
2. Adinda Sari Nurmalia terima kasih atas kebersamaan, canda tawa, dan motivasinya, semoga selalu dimudahkan jalan dalam menggapai semua cita-cita yang adinda mimpikan;
3. Dr. Yuli Witono, S. Tp., M. P., dan keluarga, terimakasih untuk motivasi yang diberikan;
4. Bapak-Ibu guru TK PGRI 02 Tirtoyudo; SDN 01 Sumbertangkil Malang; SLTP PGRI 04 Tirtoyudo; SMA Negeri 1 Kepanjen Malang; Bapak-Ibu guru bimbingan belajar; Bapak-Ibu Dosen Jurusan Kimia FMIPA Universitas Jember;
5. Almamater tercinta Kimia FMIPA Universitas Jember.

MOTO

“Dan masing-masing orang memperoleh derajat-derajat (seimbang) dengan apa yang dikerjakannya. Dan Tuhanmu tidak lengah dari apa yang mereka kerjakan.”

(terjemahan Surat *Al-An'aam* ayat 132)

Aku melihat air menjadi rusak karena diam tertahan. Jika mengalir menjadi jernih, jika tidak, kan keruh menggenang.

(Imam Syafii)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Elis Nurfaidah

NIM : 071810301031

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul "Modifikasi Darunavir untuk Meningkatkan Kinerja Inhibisi pada Enzim HIV-1 Protease Secara *In Silico*" adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi mana pun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa ada tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 27 September 2011

Yang menyatakan,

Elis Nurfaidah
NIM 071810301031

SKRIPSI

**MODIFIKASI DARUNAVIR UNTUK MENINGKATKAN
KINERJA INHIBISI PADA ENZIM HIV-1 PROTEASE
SECARA *IN SILICO***

Oleh
Elis Nurfaidah
NIM 071810301031

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama	: Drs. Sudarko, Ph.D
Dosen Pembimbing Anggota	: Ika Oktavianawati, S.Si, M. Sc.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Modifikasi Darunavir untuk Meningkatkan Kinerja Inhibisi pada Enzim HIV-1 Protease Secara *In Silico*” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal :

tempat : FMIPA Universitas Jember.

Tim Penguji

Ketua (DPU),

Sekretaris (DPA),

Drs. Sudarko, Ph.D
NIP 196903121992031002

Ika Oktavianawati, S.Si, M.Sc
NIP 198010012003122001

Anggota I,

Anggota II,

Drs. Zulfikar, Ph.D
NIP 196310121987021001

Suardiyanto, S.Si, M.Si
NIP 197501191998021001

Mengesahkan
Dekan,

Prof. Drs Kusno, DEA. Ph.D
NIP 196101081966021001

RINGKASAN

Modifikasi Darunavir untuk Meningkatkan Kinerja Inhibisi pada Enzim HIV-1 Protease Secara *In Silico*; Elis Nurfaidah, 071810301031; 2011: 73 halaman; Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) merupakan penyakit yang dapat menurunkan sistem imun yang disebabkan oleh *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Terdapat tiga enzim di dalam virus HIV, yaitu enzim reverse transcriptase, integrase, dan protease. Ketiga enzim tersebut menyebabkan virus HIV dapat bertambah jumlahnya di dalam tubuh sehingga ketahanan tubuh dari seseorang yang terkena virus HIV ini semakin menurun, yang kemudian disebut dengan AIDS. Kerja dari enzim-enzim tersebut dapat dihambat oleh beberapa inhibitor yang bekerja sebagai obat *antiretroviral* (ARV) yaitu inhibitor reverse transcriptase, inhibitor integrase, dan inhibitor protease (PI).

Darunavir sebagai inhibitor protease generasi kedua, didesain untuk menanggulangi masalah resistansi obat seperti yang disebabkan oleh inhibitor sebelumnya. Mutasi pada enzim HIV-1 protease dapat terjadi setelah beberapa tahun penggunaan jenis obat tertentu sehingga memberikan pengaruh terhadap berkurangnya fungsi obat yang sama.

Pada penelitian ini dilakukan desain inhibitor baru yang diharapkan mampu melawan resistansi obat yang ada saat ini dengan kemampuan inhibisi yang lebih efektif daripada Darunavir yaitu dengan memodifikasi inhibitor Darunavir. Modifikasi dilakukan dengan mengganti gugus-gugus tertentu pada Darunavir melalui pendekatan *bioisosteric*. Kemampuan inhibisi dari inhibitor hasil modifikasi diprediksi secara *in silico* (simulasi komputer) dengan menggunakan analisis *quantitative structure-activity relationship* (QSAR) dan *docking*.

Modifikasi Darunavir menggunakan pendekatan *bioisosteric* menghasilkan 188 senyawa baru yang selanjutnya ditentukan kemampuan inhibisinya menggunakan analisis QSAR. Terdapat beberapa keterbatasan untuk analisis QSAR pada penelitian ini yaitu terbatasnya jumlah senyawa (9 senyawa) yang hanya cukup digunakan sebagai data *training* dan terbatasnya jumlah deskriptor (5 deskriptor). Oleh sebab itu dilakukan analisis *docking* untuk menguji hasil analisis QSAR yang dihasilkan. *Docking* dilakukan terhadap 50 senyawa terbaik QSAR. Adanya beberapa keterbatasan pada analisis QSAR yang dilakukan dalam penelitian ini menyebabkan hasil analisis QSAR tidak memiliki korelasi yang baik dengan hasil *docking*. Sehingga penentuan kemampuan inhibisi dari senyawa modifikasi didasarkan pada analisis *docking* karena pada penelitian ini *docking* memiliki korelasi yang lebih baik dengan eksperimen dibandingkan QSAR. Selanjutnya juga dilakukan *docking* terhadap 20 senyawa rangking tengah QSAR dan 20 senyawa rangking akhir QSAR dengan HIV-1 protease *wild-type*. Hasil *docking* dari 40 senyawa tersebut juga tidak memiliki korelasi yang baik dengan QSAR. Dari 90 senyawa hasil *docking* dengan HIV-1 protease *wild-type* diambil 10 senyawa terbaik (K_i terkecil) untuk dilakukan *docking* dengan HIV-1 protease mutan.

Hasil yang diperoleh dari penelitian ini adalah dengan memodifikasi Darunavir menggunakan pendekatan *bioisosteric* menghasilkan model senyawa baru T4, T5, dan T6 yang memiliki kemampuan inhibisi masing-masing 6700, 6300, dan 4500 kali lebih baik daripada Darunvir dalam menginhibisi HIV-1 protease *wild-type* dan sekitar 10 kali lebih baik daripada Darunavir dalam menginhibisi HIV-1 protease mutan. Senyawa T4 merupakan model senyawa yang diperoleh dengan mengganti gugus NH_2 dan C_6H_4 pada Darunavir menggunakan substituen pengganti masing-masing OH dan $(\text{CH}_2)_3$. Senyawa T5 diperoleh dengan mengganti C_6H_4 dan C_6H_5 pada Darunavir menggunakan substituen pengganti masing-masing $(\text{CH}_2)_3$ dan gugus Oxazol. Sedangkan senyawa T6 diperoleh dengan mengganti gugus NH_2 dan C_6H_5 pada Darunavir dengan substituen pengganti masing-masing Iod dan Isoxazol.

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kepada ALLAH SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Modifikasi Darunavir untuk Meningkatkan Kinerja Inhibisi pada Enzim HIV-1 Protease Secara *In Silico*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Prof. Drs Kusno, DEA. Ph.D., selaku Dekan Fakultas MIPA Universitas Jember;
2. Bapak Drs. Sjaifullah, Ph.D., selaku Ketua Jurusan Kimia Fakultas MIPA Universitas Jember;
3. Bapak Drs. Sudarko, Ph.D., selaku dosen pembimbing utama, dan Ibu Ika Oktavianawati, S.Si, M.Sc., selaku dosen pembimbing anggota yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
4. Bapak Drs. Zulfikar, Ph.D., selaku dosen penguji I sekaligus dosen pembimbing akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi mahasiswa, dan Bapak Suwardiyanto, S.Si, M.Si., selaku dosen penguji II yang telah memberikan kritik dan saran serta masukan yang berharga dalam penyempurnaan penyusunan skripsi ini;
5. Ibu Indah Purnama Sari, S.Si, Apt, yang telah bersedia menjawab pertanyaan-pertanyaan yang penulis ajukan;
6. Muhammad Ardiansyah Surya Negara, S.Si, terimakasih untuk saran, masukan, perhatian, kebersamaan, dan motivasi yang selalu diberikan hingga skripsi ini dapat terselesaikan;

7. Ribka Wulandari, S.Si dan Septi Anggraeni, S.Si sebagai sahabat dan rekan kerja, terimakasih banyak untuk kebersamaan, canda tawa, dan saran-sarannya selama berlangsungnya penyelesaian skripsi ini;
8. Mellisa Ika, Erlina Puspitasari, dan Vintaria Rastika D., terimakasih telah meminjamkan laptop dan meluangkan waktunya untuk membantu penyelesaian skripsi ini;
9. Aldila Maya Yulandi, Vera Tri Wulandari, Fiantinalah dan Dewi Ratih terimakasih atas segala bantuan dan bersedia meminjamkan buku;
10. Teman-teman angkatan 2007, terimakasih untuk kebersamaan dan motivasinya;
11. Seluruh teknisi dan petugas administrasi Jurusan Kimia, Universitas Jember, serta semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini;

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 27 September 2011

Elis Nurfaidah

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Batasan masalah	4
1.4 Tujuan Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 <i>Human Immunodeficiency Virus (HIV)</i>	6
2.2 Enzim	9
2.2.1 Enzim HIV-1 Protease	11
2.2.2 Model Pengikatan Enzim.....	14
2.2.3 Inhibisi Enzim.....	15
2.2.4 Inhibitor Darunavir	17

2.3 Metode Simulasi	22
2.3.1 <i>Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR)</i>	23
2.3.2 <i>Docking</i>	27
2.3.3 Energi Bebas	28
2.3.4 <i>Grid Maps</i>	33
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	37
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	37
3.2 Alat Penelitian.	37
3.3 Diagram Alir Penelitian	38
3.3.1 <i>Quantitative Structure–Activity Relationship (QSAR)</i>	38
3.3.2 Modifikasi Inhibitor	38
3.3.3 <i>Docking</i>	39
3.4 Prosedur Penelitian	39
3.4.1 Analisis QSAR.....	39
3.4.2 Modifikasi Inhibitor	40
3.4.3 <i>Docking</i>	42
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	45
4.1 Analisis QSAR	45
4.2 Justifikasi Hasil Prediksi QSAR dengan Analisis <i>Docking</i>	51
4.3 Probabilitas Senyawa Hasil <i>Docking</i>	62
BAB 5. PENUTUP	69
5.1 Kesimpulan	69
5.2 Saran	69
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN	74

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Struktur dan aktivitas inhibitor Darunavir beserta turunannya	18
2.2 Substituen <i>bioisosteric</i>	21
2.3 Biaya dari tipe eksperimen.....	23
3. Subtituen dengan pendekatan <i>bioisosteric</i>	41
4.1 Nilai korelasi sifat fisika kimia senyawa terhadap kemampuan inhibisi (Log 1/Ki) dengan teknik analisis Hansch	46
4.2. Nilai Log 1/Ki eksperimen dan Log 1/Ki hasil perhitungan QSAR beberapa senyawa turunan Darunavir.....	47
4.3 Prediksi nilai Ki dari senyawa hasil modifikasi Darunavir pada R ₁ , R ₂ dan R ₃ dengan analisis QSAR.....	49
4.4 Hasil <i>docking</i> 10 senyawa terbaik menurut <i>docking</i> dengan HIV-1 protease <i>wild-type</i>	56
4.5 Nilai probabilitas sepuluh inhibitor hasil <i>docking</i> pada HIV-1 protease	63

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur HIV	7
2.2 Siklus hidup HIV	9
2.3 Daerah pemotongan HIV-1 protease pada gag dan gagpol poliprotein ...	12
2.4. Enzim HIV-1 protease.....	13
2.5. Interaksi inhibitor Darunavir dengan HIV-1 protease.....	18
2.6 Siklus termodinamika pembentukan kompleks protein-inhibitor.....	32
2.7 <i>Grid maps</i>	34
2.8 Interaksi energi potensial Van der Walls.....	35
2.9 Model ikatan hidrogen	36
3. Daerah modifikasi Darunavir pada R ₁ , R ₂ dan R ₃	41
4.1 Grafik hubungan antara Log 1/Ki eksperimen dengan Log 1/Ki prediksi QSAR.....	48
4.2 Grafik hubungan antara nilai Ki eksperimen dengan Ki <i>docking</i>	52
4.3 Grafik hubungan antara nilai Ki eksperimen dengan Ki QSAR.....	53
4.4 Grafik hubungan antara Ki QSAR dan Ki <i>docking</i> 50 senyawa baru hasil modifikasi Darunavir	54
4.5 Grafik Ki 10 Senyawa inhibitor pada <i>wild-type</i> , mutan 1, mutan 2 dan mutan 3.....	58
4.6 Model inhibisi Darunavir terhadap enzim HIV-1 protease <i>wild-type</i>	59
4.7 Inhibisi Darunavir pada mutan I50V	60
4.8 Inhibisi Darunavir pada mutan V82F/I84V	61
4.9 Inhibisi Darunavir pada mutan I13V/V32I/L33F/K45I/V82L/I84V	62
4.10 Probabilitas inhibitor pada HIV-1 protease wild-type, mutan 1, mutan 2 dan mutan 3.....	64
4.11 Inhibisi senyawa T4 pada protease <i>wild-type</i>	65
4.12 Inhibisi senyawa T4 pada mutan I50V.....	66

4.13	Inhibisi senyawa T4 pada mutan V82F/I84V	67
4.14	Inhibisi senyawa T4 pada mutan I13V/V32I/L33F/K45I/V82L/I84V ...	68

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A.1 Nilai Deskriptor dari Senyawa Darunavir dan Turunan yang Telah Diketahui Kemampuan Inhibisinya (Ki)	72
A.2 Hasil Regresi dari Senyawa Turunan Darunavir yang Telah Diketahui Kemampuan Inhibisinya (Ki).....	73
A.3 Hasil Analisis QSAR Senyawa Modifikasi Darunavir Berdasarkan Urutan Nilai Ki Terkecil.....	77
B. Nilai Ki Eksperimen, Ki prediksi QSAR dan Ki <i>Docking</i> dari Senyawa Turunan Darunavir.....	97
C.1 Hasil <i>Docking</i> 50 Senyawa Terbaik Menurut Analisis QSAR.....	98
C.2 Hasil <i>Docking</i> 20 Senyawa Rangkaing Tengah Menurut Analisis QSAR.....	105
C.3 Hasil <i>Docking</i> 20 Senyawa Rangkaing Terbawah Menurut Analisis QSAR.....	108
D. Nilai Ki Hasil QSAR dan <i>Docking</i> dari 90 Senyawa Hasil Modifikasi Darunavir.....	111