



**MODIFIKASI TIPRANAVIR UNTUK MENINGKATKAN
KINETIKA INHIBISI PADA ENZIM HIV-1 PROTEASE
SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

Oleh
Ibda Wulandari
NIM 171810301098

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



**MODIFIKASI TIPRANAVIR 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

Adi Nugraha
NIM 071810301098

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

PERSEMBAHAN

Skripsi ini Saya Persembahkan Kepada :

1. Ayahanda Yunus Soedirman (Alm.). Sekalipun betapa singkatnya waktu yang diberikan bagi kita untuk bersama-sama tak ada hal yang bisa kukenang tentang engkau. Namun menderu cerita tentang engkau itu sudah cukup membuat ananda bangga memiliki Ayah seperti engkau.
2. Ibunda tercinta Liesmawati yang tidak pernah letih menantikan, mendidik dan mengarahkan setiap langkah ananda dengan penuh kasih sayang dan kesabaran, serta mendukung dan memotivasi dengan segenap upaya yang dimiliki. Engkau lah harta berharga yang masih ananda miliki selama ini.
3. Kakak tercinta, Nurani Wiyono yang telah mengabdikan sebagian besar kepentingan dan kebahagiaan untuk adinda. Terima kasih atas setiap dukungan dan motivasinya, semua yang telah engkau berikan sangat berarti dalam hidup adinda.
4. B'Fried Binzer Tunlro tersayang yang telah menjalani hari-hari adinda selama ini dengan penuh kesabaran dan ketelitian. Terima kasih untuk setiap motivasi, dukungan dan pengorbanan selama ini.
5. Kakak-kakak serta keponakan keponakan terayang,
6. Semua Bapak-Ibu guru SD Negeri Gadingrejo 1; SMP Negeri 4 Tanggul; SMU Negeri 1, Umbulsari; Bapak-Ibu Dosen Jurusan Kimia FMIPA Universitas Jember,
7. Almamater tercinta, Jurusan Kimia FMIPA Universitas Jember.

MOTO

“ Takutlah akan Tuhan senantiasa, karena masa depan sungguh ada dan harapanmu tak akan hilang.”

(Amsal 23:17b -18)



PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

nama : Ribka Wulandari

NIM : 071810301098

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Modifikasi Tipranavir untuk Meningkatkan Efisiensi Inhibisi pada Enzim HIV-1 Protease Secara *In Silico*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, sesuai jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya dan belum pernah diajukan pada institusi mana pun serta bukan karya replakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

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

Jember, 28 September 2011

Yang menyatakan,

Ribka Wulandari
NIM 071810301098



SKRIPSI

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



Oleh

Ribka Wulandari
NIM 071810301093

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama

: Drs. Sudarko, Ph.D

Dosen Pembimbing Anggota

: Ika Oktavianawati, M.Sc.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Modifikasi Tipranavir 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 19690312192061002

Ika Oktavianawati, M.Sc
NIP 19801001200312001

Anggota I

Anggota II

Drs. Zulkar, Ph.D.
NIP 19650121987021001

Drs. Siswono, M.Sc, Ph.D.
NIP 196605291993031003

Mengesahkan
Dekan,

Prof. Drs Kusno, DEA. Ph.D.
NIP 196101081986021001

RINGKASAN

Modifikasi Tipranavir untuk Meningkatkan Kinerja Inhibisi pada Enzim HIV-1 Protease Secara *In Silico*; Ribka Wulandari, 071810301098; 2011: 69 halaman;
Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan suatu virus penyebab penyakit *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS). HIV menginfeksi sel-sel vital pada sistem imun manusia. Terdapat tiga protein spesifik yang berperan dalam siklus hidup virus HIV, yaitu enzim *Reverse Transcriptase* (RT), *Protease* (PR) dan *Integrase* (IN). Kerja dari enzim-enzim tersebut dapat dihambat oleh beberapa *antiretroviral* (ARV) yaitu inhibitor *reverse transcriptase*, inhibitor *integrase* dan inhibitor *protease*. Obat-obatan yang sekarang ini banyak berkembang adalah penggunaan penghambat enzim *protease*.

Inhibitor *protease* yang telah berhasil ditemukan dan telah diizinkan dipasarkan ada sekitar 10 macam inhibitor, salah satunya inhibitor Tipranavir, yang didesain untuk menghambat spesies HIV-1 *protease* yang resistan terhadap inhibitor sebelumnya. Resistansi obat merupakan masalah utama yang sering kali muncul dan mempengaruhi kemampuan klinis dari non-agen antiretroviral. Oleh sebab itu, penelitian lebih lanjut mengenai inhibitor HIV-1 *protease* yang mempertahankan aktivitas antiretroviral dengan kehadiran mutasi virus sangatlah perlu untuk mengembangkan inhibitor yang lebih tangguh.

Salah satu langkah yang dapat dilakukan untuk mendapatkan model inhibitor yang memiliki kinerja lebih baik dalam menghambat enzim HIV-1 *protease* adalah dengan mendesain inhibitor baru melalui substitusi gugus fungsi di beberapa daerah dari struktur Tipranavir menggunakan pendekatan substitusi bioisosterik dan analisa QSAR dan *docking* yang dilakukan secara simulasi komputer (*in silico*). Modifikasi bioisosterik tersebut menghasilkan 1023 senyawa yang selanjutnya dianalisa QSAR. Metode QSAR yang dilakukan dalam penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu jumlah data eksperimen yang digunakan tidak mencukupi untuk dibagi menjadi

data training dan data test. Sehingga data yang ada hanya sebagai data training yang digunakan untuk menentukan persamaan tanpa dilakukan uji validitas persamaan menggunakan data test. Selain itu parameter yang digunakan juga terbatas karena ketidaktersediaan data parameter dalam *software* yang digunakan. Oleh sebab itu perlu dilakukan uji hasil analisa QSAR dengan metode lain yaitu *docking*. Dari 1023 senyawa hasil modifikasi yang telah dianalisa QSAR, dipilih 100 senyawa dengan nilai K_i terendah, namun hasil K_i tidak berkorelasi dengan hasil analisa QSAR. Untuk itu juga dilakukan *docking* terhadap 40 senyawa dengan nilai K_i pada ranking tengah dan 40 senyawa dengan nilai K_i pada ranking akhir dari analisa QSAR, namun juga tidak menunjukkan korelasi yang baik. Melihat fakta tersebut dan juga keterbatasan analisa QSAR yang dilakukan dalam penelitian ini, maka persamaan yang dihasilkan tidak dapat digunakan untuk menentukan nilai K_i prediksi senyawa hasil modifikasi. Sehingga penentuan senyawa terbaik yang direkomendasikan berdasarkan pada hasil analisa *docking*. Dari 180 senyawa yang dilakukan *docking* dengan enzim HIV-1 protease *wild type*, dipilih 10 senyawa dengan nilai K_i terendah untuk dilakukan *docking* dengan enzim HIV-1 protease mutan.

Modifikasi struktur Tipranavir dengan pendekatan substitusi bioisosterik menghasilkan model inhibitor yang memiliki kinerja lebih baik dari pada Tipranavir dalam menghambat enzim HIV-1 protease dan beberapa mutannya. Senyawa T1 yang dimodifikasi pada empat daerah dengan substituen tersier butil pada R1 (gugus metil) dan R3 (gugus metil), phenyl pada R2 (gugus benzen), gugus CN pada R4 (gugus CF_3) diprediksi memiliki kemungkinan 4.000.000 kali lebih baik dari pada Tipranavir dan senyawa T4 yang dimodifikasi pada empat daerah dengan substituen tersier butil pada R1 (gugus metil) dan R3 (gugus metil), furan pada R2 (gugus benzen), gugus CN pada R4 (gugus CF_3) memiliki kemungkinan 18.000 kali lebih baik dari pada inhibitor Tipranavir yang belum dimodifikasi.

PRAKATA

Segala puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa. Hanya dengan kasih dan rahmatNya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul *Modifikasi Tipranavir untuk Meningkatkan Kinerja Inhibisi pada Enzim HIV-1 Protease secara In Silico*. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

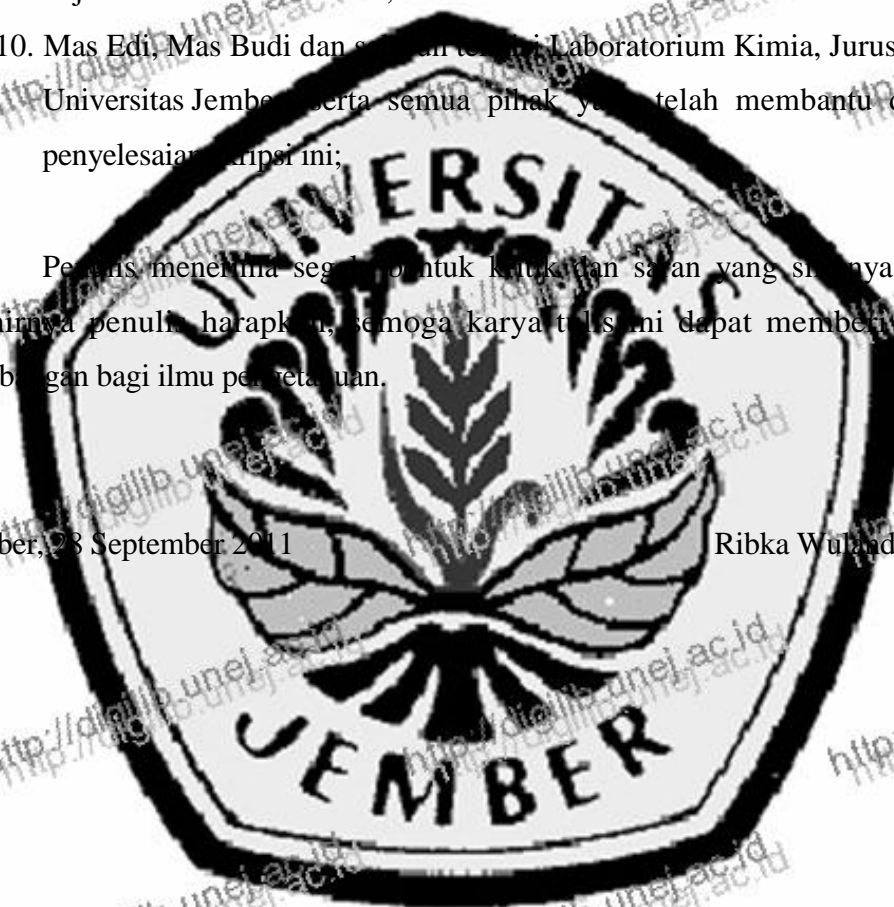
1. Bapak Prof. Drs. Kusno, DEA, Ph.D., selaku dekan Fakultas MIPA Universitas Jember;
2. Bapak Drs. Sjaifulah, Ph.D., selaku Ketua Jurusan Kimia Fakultas MIPA Universitas Jember;
3. Bapak Drs. Sudarso, Ph.D., selaku dosen pembimbing utama, dan Ibu Ika Octavianawati, M.Sc., selaku dosen pembimbing anggota yang telah memberikan bimbingan dari awal proses hingga akhir dari penelitian ini;
4. Bapak Drs. Zulfikar, Ph.D., selaku dosen penguji I dan yang telah memberikan ide dalam penelitian ini, dan Bapak Drs. Siswono, M.Sc, Ph.D., selaku dosen penguji II yang telah memberikan kritik dan saran serta masukan yang berharga dalam penyempurnaan penyusunan skripsi ini;
5. Ibu Indah purnama Sari, selaku teman yang bersedia menjawab pertanyaan-pertanyaan yang saya ajukan;
6. Moh. Ardiansyah Surya Negara, S.Si., terimakasih banyak untuk sedikit waktunya yang engkau berikan untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan selama berlangsungnya penyelesaian skripsi ini;
7. Elis Nurfaidah, dan Septy Anggraini, terimakasih banyak telah memberikan motivasi dan segala bantuan selama berlangsungnya penyelesaian skripsi ini;

8. Motivator-motivator yang selama ini memberikan banyak motivasi bagi penulis, Mas Agus, Pdt. Rama Colia Sembiring dan tante Maria, Rengganis. Trimakasih penulis sampaikan untuk segala dukungan dan doanya.
9. Semua teman-teman Kimia angkatan 2007 yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, terimakasih buat segala dukungan yang diberikan selama berada di jurusan kimia tercinta ini;
10. Mas Edi, Mas Budi dan semua teman di Laboratorium Kimia, Jurusan Kimia, Universitas Jember serta semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian naskah ini;

Penulis menerima segala bantuan dan dukungan dari teman-teman yang selama ini membangun. Akhirnya penulis berharap, semoga karya tulis ini dapat memberikan manfaat dan sumbang bagi ilmu pengetahuan.

Jember, 23 September 2011

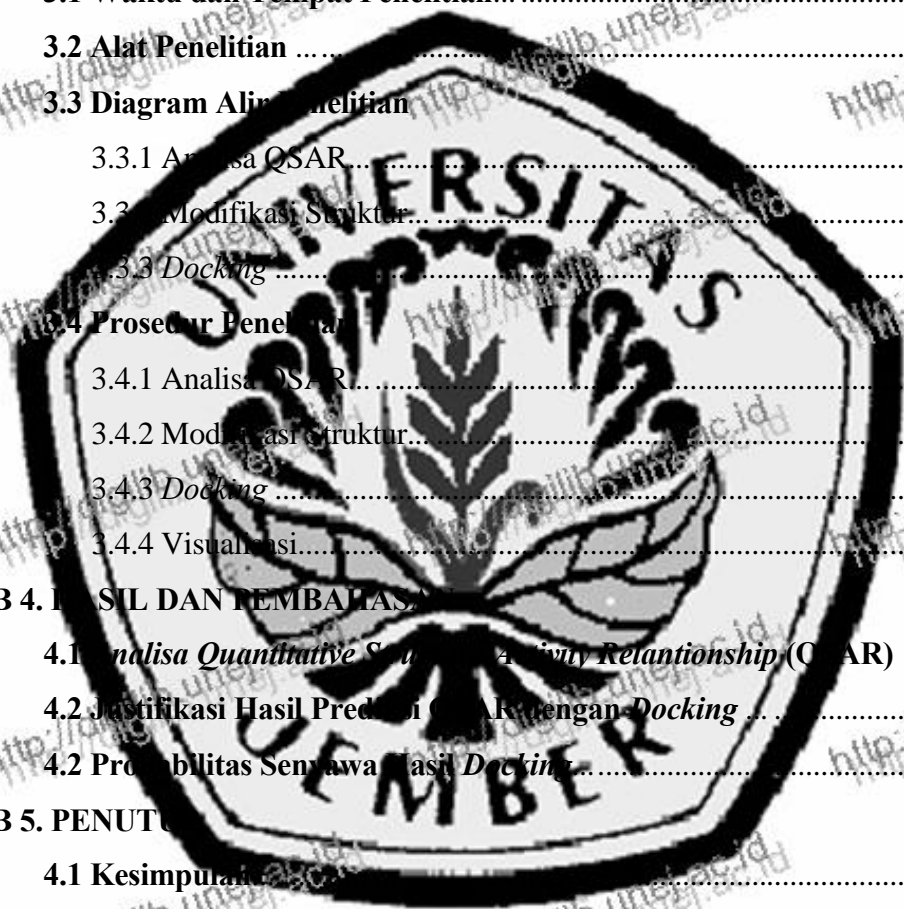
Ribka Wulandari



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
HALAMAN PEMBIMPINGAN	vi
HALAMAN PENGESAHAN	vii
RINGKASAN	viii
HALAMAN PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Batasan masalah.....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN TEORI	
2.1 <i>Human Immunodeficiency Virus (HIV)</i>	5
2.2 Enzim.....	7
2.2.1 Enzim HIV-1 Protease	9
2.2.2 Model Pengikatan Enzim.....	12
2.2.2 Inhibisi Enzim.....	12
2.3 <i>Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR)</i>	18

2.3 Modifikasi Molekul.....	22
2.3 Docking.....	24
2.5.1 Energi Bebas	25
2.5.2 Grid Maps	29
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	33
3.2 Alat Penelitian	33
3.3 Diagram Alir Penelitian	
3.3.1 Analisa QSAR.....	34
3.3.2 Modifikasi Struktur.....	34
3.3.3 Docking	35
3.4 Prosedur Penelitian	
3.4.1 Analisa QSAR.....	35
3.4.2 Modifikasi struktur.....	36
3.4.3 Docking	37
3.4.4 Visualisasi.....	39
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Analisa <i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i> (QSAR)	40
4.2 Justifikasi Hasil Prediksi QSAR dengan Docking	44
4.2 Probabilitas Senyawa Hasil Docking	62
BAB 5. PENUTUP	
4.1 Kesimpulan.....	64
4.2 Saran	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	70



DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Struktur Inhibitor Tipranavir dan Turunannya.....	16
2.2 Substituen Bioisosterik.....	23
3.1 Substituen Gugus Inhibitor Tipranavir.....	37
4.1 Nilai aktivitas sebagai inhibitor HIV-1 Protease ($\log 1/K_i$) _{eksperimental} dan nilai aktivitas sebagai inhibitor HIV-1 Protease ($\log 1/K_i$) _{prediksi}	42
4.2 Nilai K_i eksperimental dan docking inhibitor turunan Tipranavir.....	46
4.3 Sepuluh senyawa dengan nilai K_i terendah.....	51
4.4 Hasil docking inhibitor baru dengan enzim <i>wild type</i> dan mutan.....	52
4.5 Probabilitas sepuluh senyawa dengan K_i terendah pada enzim <i>wild type</i>	62



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur virion HIV matang	6
2.2 Skema replikasi virus HIV	7
2.3 Skema pemotongan poliprotein virus HIV oleh protease	9
2.4 Struktur kristal enzim HIV-1 protease	10
2.5 Struktur Tipranavir	15
2.6 Interaksi ikatan hidrogen antara inhibitor Tipranavir dengan sisi aktif enzim HIV-1 protease	16
2.7 Siklus termodinamika Penurunan Kompleks Protein-inhibitor	28
2.8 GCM Maps	30
2.9 Interaksi Energi Potensial Van der Waals	31
2.10 Model Ikatan Hidrogen	32
3.1 Daerah Modifikasi Inhibitor Tipranavir	36
4.1 Hubungan antara $(\log 1/K_i)_{\text{eksperimental}}$ dan $(\log 1/K_i)_{\text{prediksi}}$	42
4.2 Hubungan nilai K_i eksperimen dengan nilai K_i prediksi QSAR	43
4.3 Hubungan nilai K_i eksperimen dengan nilai prediksi <i>docking</i>	46
4.4 Hubungan nilai K_i prediksi QSAR dengan nilai K_i prediksi <i>docking</i>	47
4.5 Hubungan nilai K_i 50 senyawa terbaik QSAR dan nilai K_i <i>docking</i> senyawa baru	48
4.6 Nilai K_i inhibitor 50 senyawa terbaik enzim <i>wild type</i> mutan	52
4.7 Interaksi antara Tipranavir dengan enzim HIV-1 protease <i>wild type</i>	54
4.8 Interaksi antara Tipranavir dengan enzim HIV-1 protease (I50V)	56
4.9 Interaksi antara Tipranavir dengan enzim HIV-1 protease (V82F/I84V)	56
4.10 Interaksi antara Tipranavir dengan enzim HIV-1 protease (I13V/V32I/L33F/K45I/V82L/I84V)	57
4.11 Interaksi antara T1 dengan enzim protease <i>wild type</i>	58
4.12 Interaksi antara T1 dengan enzim HIV-1 protease _{I50V}	59

4.13 Interaksi antara T1 dengan enzim HIV-1 protease _{V82F/I84}	60
4.14 Interaksi antara T1 dengan enzim HIV-1 protease _{I13V/V32I/L33F/K45I/V82L/I84V}	61
4.15 Probabilitas senyawa enzim <i>wild type</i> dan mutan.....	63



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Hasil Analisa QSAR Inhibitor Tipranavir dan Turunannya.....	70
B. Hasil Persamaan Analisa QSAR	71
C. Nilai Konstanta Inhibisi (Ki) Inhibitor Modifikasi pada Lima Daerah...	73
D. 100 Senyawa Terbaik Hasil Analisa QSAR	75
E. Hasil <i>docking</i> 100 Senyawa Terbaik QSAR.....	90
F. 40 Senyawa dengan Nilai Ki pada Rangkaian Tengah Hasil Analisa QSAR.....	102
G. 40 Senyawa dengan Nilai Ki pada Rangkaian Akhir Hasil Analisa QSAR	107
H. Hasil Analisa QSAR dan <i>docking</i> 180 senyawa	112
I. Hasil <i>Docking</i> Senyawa Baru dengan Enzim HIV-1 Protease <i>Wild Type</i> dan Mutan	102

