



**ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS DAN
DOCKING AKTIVITAS INHIBISI TURUNAN HEPT TERHADAP
ENZIM REVERSE TRANSCRIPTASE HIV**

SKRIPSI

Oleh:

**Ani Riani Hasana
NIM 082210101060**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**



**ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS DAN
DOCKING AKTIVITAS INHIBISI TURUNAN HEPT TERHADAP
ENZIM REVERSE TRANSCRIPTASE HIV**

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan pendidikan di Fakultas Farmasi (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Farmasi

Oleh:

**Ani Riani Hasana
NIM 082210101060**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER
2013**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini kupersembahkan untuk:

1. Papa Hadi Purwanto dan Mama Lusiyani tercinta, yang telah mendoakanku di tiap sujudmu, memberikan kasih sayang dan pengorbanan yang tak tergantikan, terima kasih atas segala jerih payahmu demi kebahagiaan dan kesuksesanku.
2. Mas Hendy Hadiyansyah tercinta dan Adek Ivan Hadiyansyah tersayang, terima kasih atas segala bantuan dan dukungannya.
3. Guru-guruku sejak TK Al-Azhariyah Jakarta, SDN Jombang V Tangerang, SDN 11 Karang Balik Tarakan, SMPN 2 Tarakan, SMAN Darussholah Banyuwangi, SMAN 1 Sidoarjo, dan Universitas Jember yang terhormat, yang telah memberikan ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran.
4. Almamater Fakultas Farmasi Universitas Jember semoga skripsi ini bermanfaat dan dapat menambah referensi ilmu pengetahuan khususnya dan bidang kimia farmasi.

MOTTO

Sesungguhnya Allah tidak akan merubah nasib suatu kaum sebelum mereka merubah nasib mereka sendiri. (terjemahan QS. *Ar Ra'du* ayat 11)^{*)}

Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. (terjemahan QS. *Al Insyiroh* ayat 6)^{*)}

Impossible is nothing – Muhammad Ali

^{*)} Departemen Agama Republik Indonesia. 2002. *Al Qur'an* dan Terjemahannya. Jakarta: CV Darus Sunnah

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : **Ani Riani Hasana**

NIM : **082210101060**

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul "*Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas dan Docking Aktivitas Inhibisi Turunan HEPT terhadap Enzim Reverse Transcriptase HIV*" adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali 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 manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari ini tidak benar.

Jember, 20 September 2013

Yang menyatakan,



Ani Riani Hasana
NIM. 082210101060

SKRIPSI

ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR AKTIVITAS DAN DOCKING AKTIVITAS INHIBISI TURUNAN HEPT TERHADAP ENZIM REVERSE TRANSCRIPTASE HIV

Oleh

Ani Riani Hasana
NIM 082210101060

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Ayik Rosita, S.Farm., M.Farm., Apt.
Dosen Pembimbing Anggota : Fifteen Aprila, S.Farm., M.Farm., Apt.

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas dan Docking Aktivitas Inhibisi Turunan HEPT terhadap Enzim Reverse Transcriptase HIV” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi pada:

hari : Jum'at
tanggal : 20 September 2013
tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember.

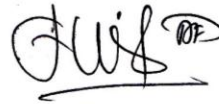
Tim Penguji

Ketua,



Ayik Rosita, S.Farm., M.Farm., Apt.
NIP. 198102012006042001

Sekretaris,



Fifteen Aprila, S.Farm., M.Farm., Apt.
NIP. 198204152006042002

Anggota I,



Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt.
NIP. 197604142002122001

Anggota II,



Nia Kristiningrum, S.Farm., M.Farm., Apt.
NIP. 198204062006042001

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember,



Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt.
NIP. 197604142002122001

Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas dan Docking Aktivitas Inhibisi Turunan HEPT terhadap Enzim Reverse Transcriptase HIV (Analyze of Quantitative Structure Activity Relationship and Docking of Inhibition Activity of HEPT Derivatives Against Enzym Reverse Transcriptase HIV)

Ani Riani Hasana

Faculty of Pharmacy, Jember University

Abstract

This study describes the analysis of QSAR and Docking based on the inhibition activity of the enzyme Reverse Transcriptase HIV by 1-[(2-hydroxyethoxy) metil]-6-(phenylthio) timin (HEPT) derivatives. QSAR modeling using 85 compounds HEPT derivatives have calculated the value of biological activity in vitro inhibition of the value of $\log I/C$, then made a linear regression equation against QSAR parameters like as lipophilic, electronic and steric to obtained maximum results correlation r^2 by method Multiple Linear Regression (MLR). Docking used to determine the predictive ability of the inhibitor affinity value when HEPT derivatives interacting with the enzyme Reverse Transcriptase HIV. QSAR study results that play a role in the activity is the refractive index parameter (η), molar volume (MV), Parachor (Pc), I_2 (parameter which indicates the presence of Sulphur in position R_2) and I_{SP} (parameter which indicates the presence of Sulphur in position X). Best equation obtained with compound 75 has a value of $R=0.9135$, $R^2_{adj}=0.8064$, $RMSE=0.5104$, and $F=69.4881$. Docking study results indicate derivatives with the number 80 has the smallest affinity by -11.3 kcal / mol.

Keywords: Docking, Enzyme Reverse Transcriptase, HEPT, MLR, QSAR.

RINGKASAN

Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas dan Docking Aktivitas Inhibisi Turunan HEPT terhadap Enzim Reverse Transcriptase HIV; Ani Riani Hasana, 082210101060; 2013; 69 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) adalah kumpulan gejala atau penyakit yang disebabkan oleh menurunnya sistem kekebalan tubuh akibat infeksi oleh *Human Immunodeficiency Virus* (HIV). Penyakit ini disebabkan oleh retrovirus dari keluarga *Lentiviridae* dengan *single helix* RNA yang disebut *Human Immunodeficiency Virus – HIV* (Duda-Seiman, 2007). Enzim *reverse transcriptase* (RT) HIV memainkan peran penting dalam replikasi membalikkan transkripsi *single helix* RNA virus ke dalam DNA *double helix*. Oleh karena itu, enzim RT-HIV telah muncul sebagai target utama untuk pengembangan obat untuk terapi HIV / AIDS (De Clercq, 1994). Senyawa induk 1-[(2-hydroxyethoxy) metil]-6-(phenylthio) timin (HEPT) beserta turunannya termasuk *Non-Nucleosidic Reverse Transcriptase Inhibitor* (NNRTI) yang merupakan salah satu obat *inhibitor* enzim RT-HIV yang dikembangkan dan cukup memberikan harapan. Pada jurnal penelitian telah dilakukan modifikasi terhadap gugus-gugus turunan HEPT dengan tujuan untuk mendapatkan struktur baru yang diharapkan memiliki kemampuan inhibisi enzim RT lebih baik melalui pendekatan molekuler dan hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) secara komputasi menggunakan program 2D dan 3D QSAR (Thakur, et al., 2007).

Tahapan Penelitian yang dilakukan adalah HKSA menggunakan tiga set yang berbeda dari parameter lipofilik, elektronik dan sterik yang terdiri dari beberapa parameter sifat fisika kimia. Analisis HKSA menggunakan program *Unscrambler* dan *IBM SPSS Statistics 19 trial version*, data aktivitas biologis ditetapkan sebagai variabel terikat dan parameter-parameter sifat fisika kimia senyawa ditetapkan

sebagai variabel bebas, selanjutnya dibuat persamaan regresi linier versus parameter-parameter HKSA yang menghasilkan hubungan korelasi r^2 maksimal dengan metode *Multiple Linear Regression* (MLR). Senyawa penuntun yang digunakan dalam penelitian ini adalah HEPT yang dimodifikasi strukturnya sehingga didapat 85 senyawa yang telah diketahui nilai aktivitasnya (nilai $\log 1/C$) oleh Thakur *et al.* pada 2007 dalam *Asian Journal of Biochemistry* 2 (2): 84-100. Modifikasi turunan HEPT (1 - [(2-hydroxyethoxy) metil] -6 - (phenylthio) timin) dilakukan pada empat daerah. *Docking* digunakan untuk mengetahui kemampuan prediksi dalam nilai energi inhibisinya dari inhibitor saat berinteraksi dengan enzim RT sehingga didapatkan nilai afinitas sebagai *output*. Analisis prediksi program *Docking* menggunakan program *Autodock vina*. Enzim RT yang digunakan diambil dari *Protein Data Bank* yaitu kode 1RT1, berisi kompleks enzim RT HIV dengan MKC-442 (Hopkins *et al.*, 1996). Senyawa MKC-442 merupakan senyawa turunan HEPT dengan nama struktur 6-(cyclohexylmethyl)-1-(ethoxymethyl)-5-isopropyl-hexahydropyrimidine-2,4-diol.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa menurut HKSA menunjukkan yang berperan dalam aktifitas inhibisi oleh turunan HEPT sebagai NNRTI melawan enzim *reverse transcriptase* HIV adalah parameter indeks refraksi (η), Molar Volume (MV), Parachor (Pc), I_2 (parameter yang menunjukkan keberadaan Sulphur pada posisi R_2) dan I_{SP} (parameter yang menunjukkan keberadaan Sulphur pada posisi X). Persamaan terbaik yang diperoleh dengan 75 senyawa memiliki nilai $R=0.9135$, $R^2_{adj}=0.8064$, $RMSE=0.5104$, dan $F=69.4881$. Hasil penelitian *docking* menunjukkan senyawa turunan nomor 80 memiliki dengan afinitas terkecil sebesar -11.3 kcal/mol.

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul *Perbandingan antara Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas dan Docking Aktivitas Inhibisi Turunan HEPT terhadap Enzim Reverse Transcriptase HIV*. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Fakultas Farmasi Universitas Jember.

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

1. Allah SWT yang dengan tuntunan serta limpahan kasih-Nya mengajarku arti dan kekuatan dalam hidup
2. Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember.
3. Ayik Rosita, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing utama dan Fifteen Aprila, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku dosen pembimbing anggota atas waktu, pikiran, perhatiannya dalam membimbing dan memberi petunjuk sehingga terselesaikannya penulisan skripsi ini;
4. Lestyo Wulandari, S.Si., Apt., M.Farm dan Nia Kristiningrum, S.Farm., M.Farm., Apt. sebagai dosen penguji yang banyak memberikan kritik, saran dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
5. Afifah Machlaurin S.Farm., Apt. dan Ayik Rosita, S.Farm., M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi Mahasiswa;
6. Seluruh Dosen, Staf dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis;
7. Sang Kodok Muhammad Hilmi Afthoni S.Farm., Apt., terima kasih banyak atas seluruh inspirasi, perhatian, kebaikan dan cinta sekuku nya;

8. Bu Wayan dan Mbak Hani selaku teknisi Laboratorium Kimia Farmasi, serta Mbak Indri dan Mbak Dhinik selaku teknisi Laboratorium Biomedik atas saran-saran dan bantuannya selama penulis mengerjakan penelitian;
9. Orang tuaku tercinta, Papa Hadi Purwanto dan Mama Lusiyani. Terima kasih atas limpahan kasih sayang, perhatian serta ketulusan doa yang terus mengalir serta segala pengorbanan selama ini;
10. Mas Hendy Hadiyansyah tercinta dan Adek Ivan Hadiyansyah tersayang, Kakek, Nenek dan keluarga besarku di Banyuwangi dan di Surabaya, terima kasih atas segala bantuan dan dukungannya, makasih buat segalanya;
11. Teman senasib dan seperjuanganku Wiji dan Mbak Ike yang selalu memberikan ilham, dukungan dan kerja sama dalam menyelesaikan skripsi ini;
12. Sahabat-sahabat kental Rosa, Siska, Izzi, Yuni, Iras, Yely, Rike, Yayak atas persahabatan, semangat, pertolongan dan kebahagiaan yang telah diberikan;
13. Untuk Geby, Ivo, Bagus, Hanif, mas Wafa dan Linda terima kasih atas kenangan persahabatan masa-masa itu;
14. Teman-teman angkatan *pharmacute* 2008, serta kakak dan adik angkatan yang tidak dapat disebutkan satu per satu terima kasih atas persaudaraan, semangat, doa, dan kenangan indah yang tak terlupakan, luv you guys...;
15. Teman-teman kost Salon Cinta: Aya, Upik, Unis, Devi, Endah, Putri, Memey, Ella, Pritha, Mytha, Wulan, dan Faiqoh terima kasih atas semangat dan doanya;
16. Teman seperjuangan BEM periode 2009-2011 Farmasi Universitas Jember.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga saran dan kritik dari semua pihak diterima dengan senang hati demi kesempurnaan penulisan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua. Amin.

Jember, 20 September 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
ABSTRAK	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Human Immunodeficiency Virus atau HIV	5
2.1.1 HIV dan AIDS pada manusia	5
2.1.2 Siklus Hidup HIV	6
2.1.3 Enzim Reverse Transcriptase	8
2.2 Jenis Pengobatan HIV	12
2.3 HEPT Golongan NNRTI	13

2.4 Metode Pengembangan Obat	15
2.4.1 Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA)	15
2.4.2 <i>Docking</i>	20
BAB 3 METODE PENELITIAN	25
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	25
3.2 Alat Penelitian	25
3.3 Diagram Alur Penelitian	26
3.3.1 Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA)	26
3.3.2 Analisis <i>Docking</i>	27
3.4 Prosedur Penelitian	27
3.4.1 Modifikasi Inhibitor	27
3.4.2 Analisis HKSA	29
3.4.3 Analisis <i>Docking</i>	31
a. Penyiapan Ligan	31
b. Penyiapan Enzim <i>Reverse Transcriptase</i>	31
c. Penyiapan Parameter Grid.....	32
d. Menjalankan <i>AutoDock vina</i>	32
e. Evaluasi Hasil <i>Docking</i>	33
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1 Analisa Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA)	38
4.2 Analisis <i>Docking</i> Menggunakan Program <i>Autodock Vina</i>	44
4.2.1 Penyiapan Ligan Uji.....	45
4.2.2 Penyiapan Protein.....	45
4.2.3 Validasi Metode	47
4.2.4 <i>Docking</i> Ligan Uji.....	49
BAB 5 KESIMPULAN	51

4.1 Kesimpulan	51
4.2 Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	56

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 (a) virus HIV belum dewasa.....	7
2.1 (b) siklus hidup HIV	7
2.2 Struktur kompleks katalitik kovalen posisi terkunci HIV-1 RT.....	10
2.3 Enzim reverse transcriptase HIV titik ikatan dengan <i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i> (NRTIs) dan <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i> (NNRTIs)	11
2.4 Kompleks Enzim reverse transcriptase HIV-1 dengan turunan inhibitor HEPT	11
2.5 Senyawa induk HEPT dengan daerah modifikasi X, R ₁ , R ₂ , dan R ₃ ..	14
2.6 NNRTI etravirine berada di dekat dari situs katalitik aktif HIV-1 RT	14
2.7 Siklus termodinamika pembentukan kompleks protein-inhibitor	23
3.1 Diagram Alir Penelitian Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA)	24
3.2 Diagram Alir Penelitian Analisis <i>Docking</i>	25
3.3 Daerah modifikasi senyawa induk HEPT.....	28
4.1 Struktur senyawa MKC-442 yang merupakan salah satu senyawa turunan HEPT dengan nama 6-(cyclohexylmethyl)-1-(ethoxymethyl)-5-isopropyl-hexahydropyrimidine-2,4-diol	46
4.2 Perbandingan posisi struktur senyawa nomor 66 (warna warni) dengan struktur MKC-442 (hijau) pada HIV-1 RT (PDB code: 1rt1)	48
4.3 Hasil log dari <i>Autodock Vina</i> untuk senyawa nomor 66	48

DAFTAR TABEL

	Halaman
3.1 Daftar gugus fungsi untuk modifikasi senyawa induk HEPT	28
3.2 Daftar Parameter Kimia Fisika dari Hasil Modifikasi Senyawa Induk HEPT	34
4.1 Tabel korelasi matriks antar tujuh belas parameter dan aktivitas biologi dari senyawa HEPT dan turunannya menggunakan program <i>unscrambler</i> metode <i>descriptive statistics</i>	39
4.2 Nilai aktivitas persamaan 4.3 sebagai inhibitor Enzim <i>reverse transcriptase</i> HIV ($\log 1/C$) _{eksperimental} dan nilai aktivitas sebagai inhibitor Enzim <i>reverse transcriptase</i> HIV ($\log 1/C$) _{prediksi}	42
4.3 Nilai aktivitas senyawa inhibitor Enzim RT HIV turunan HEPT dan nilai afinitas hasil <i>docking</i> menggunakan <i>Autodock vina</i>	50

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Gambar Prosedur Kerja Program <i>Unscrambler</i> Metode MLR	56
B. Hasil Analisa HKSA Persamaan 4.1 Menggunakan Program <i>Unscrambler</i> Metode MLR	62
C. Hasil Analisa HKSA Persamaan 4.2 Menggunakan Program <i>Unscrambler</i> Metode MLR	63
D. Hasil Analisa HKSA Menggunakan Program IBM SPSS <i>Statistics</i> 19 Trial Version Metode <i>Stepwise Linear Regression</i>	64
E. Hasil Analisa HKSA Persamaan 4.3 Menggunakan Program <i>Unscrambler</i> Metode MLR	67
F. Hasil Analisa HKSA Persamaan 4.4 Menggunakan Program <i>Unscrambler</i> Metode MLR	68