



**STUDI ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR
AKTIVITAS (HKSA) DAN *DOCKING* PADA TURUNAN
TETRAHYDRO IMIDAZOBENZODIAZEPIN-2-ON (TIBO)
SEBAGAI PENGHAMBAT *REVERSE TRANSCRIPTASE*
PADA TERAPI HIV**

SKRIPSI

Oleh:

Wiji Saputro

NIM 082210101085

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2013



**STUDI ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR
AKTIVITAS (HKSA) DAN *DOCKING* PADA TURUNAN
TETRAHYDRO IMIDAZOBENZODIAZEPIN-2-ON (TIBO)
SEBAGAI PENGHAMBAT *REVERSE TRANSCRIPTASE*
PADA TERAPI 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:

Wiji Saputro

NIM 082210101085

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS JEMBER**

2013

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk :

1. Ibunda Suyati dan Ayahanda (Alm.) Achmad Wahyudi yang telah membesarkan dengan penuh kasih sayang serta tiada hentinya selalu memberi motivasi dan mendoakan untuk dapat menyelesaikan Skripsi ini;
2. Almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Jember;
3. Bapak dan Ibu Guru sejak sejak SD sampai dengan SMA,serta Bapak dan Ibu Dosen yang telah memberikan ilmu dan bimbingan dengan penuh kesabaran.

MOTTO

Konsentrasikan pikiran Anda pada sesuatu yang Anda lakukan,
karena sinar matahari juga tidak dapat membakar sebelum difokuskan.

(Alexander Graham Bell)

*In the process of trial and error,
Our failed attempts are meant to destroy arrogance and provoke humility.*

(Master Jin Kwon, Martial Arts Master)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Wiji Saputro

NIM : 082210101085

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah dengan judul *Studi Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) Dan Docking Pada Turunan Tetrahydro-Imidazobenzodiazepin-2-On (TIBO) Sebagai Penghambat Reverse Transcriptase Pada Terapi HIV* adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Dengan pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak lain serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 31 Desember 2013

Yang menyatakan,



Wiji Saputro

NIM. 082210101085

SKRIPSI

**STUDI ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR
AKTIVITAS (HKSA) DAN DOCKING PADA TURUNAN
TETRAHYDRO-IMIDAZOBENZODIAZEPIN-2-ON (TIBO)
SEBAGAI PENGHAMBAT REVERSE TRANSCRIPTASE
PADA TERAPI HIV**

Oleh

Wiji Saputro

NIM 082210101085

Pembimbing

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

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

PENGESAHAN

Skripsi berjudul *Studi Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) Dan Docking Pada Turunan Tetrahydro-Imidazobenzodiazepin-2-On (TIBO) Sebagai Penghambat Reverse Transcriptase Pada Terapi HIV* telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Farmasi Universitas Jember pada:

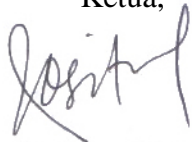
hari : Jumat

tanggal : 31 Desember 2013

tempat : Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Tim Penguji

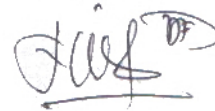
Ketua,



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

NIP. 198102012006042001

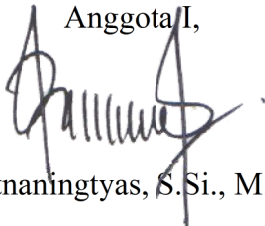
Sekretaris,



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

NIP. 198204152006042002

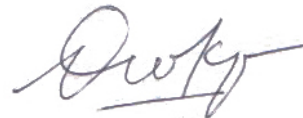
Anggota I,



Yuni Retnaningtyas, S.Si., M.Si., Apt.

NIP. 197806092005012004

Anggota II,

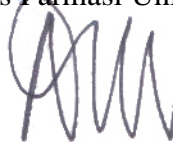


Dwi Koko Pratoko, S.Farm., Apt.

NIP. 198504282009121004

Mengesahkan

Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember



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

NIP. 197604142002122001

***Studi Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) Dan Docking
Pada Turunan Tetrahydro-Imidazobenzodiazepin-2-On (TIBO)
Sebagai Penghambat Reverse Transcriptase Pada Terapi HIV (Analyze of
Quantitative Structure Activity Relationship and Docking of TIBO Derivatives
Against Enzym Reverse Transcriptase HIV)***

Wiji Saputro

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 Tetrahydro-Imidazobenzodiazepin-2-On (TIBO) derivatives. QSAR modeling using 83 compounds TIBO derivatives have calculated the value of biological activity in vitro inhibition of the value of $\log 1/C$, 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 TIBO derivatives interacting with the enzyme Reverse Transcriptase HIV. QSAR study results that play a role in the activity is the approximate surface area (ASA), surface area grid (SAG), lipophilic parameter (Log P), refractive index parameter (), surface tension (ST), Parachor (Pc), Iz (parameter which indicates the presence of Sulphur in position Z), electronic parameter (). Best equation obtained with compound 45 has a value of $R=0.9755$, $R^2_{adj}=0.9181$, $RMSE=0.2832$, and $F=88.4953$. Docking study results indicate derivatives with the number 23 has the best affinity was -7.6 kcal / mol.

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

RINGKASAN

Studi Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) Dan Docking Pada Turunan Tetrahydro-Imidazobenzodiazepin-2-On (TIBO) Sebagai penghambat Reverse Transcriptase Pada Terapi HIV; Wiji Saputro, 082210101085; 2013; 93 halaman; Fakultas Farmasi Universitas Jember.

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) merupakan suatu kondisi medis berupa kumpulan tanda dan gejala yang diakibatkan oleh menurunnya atau hilangnya kekebalan tubuh karena terinfeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV) (Aberg, 2004). Penyakit ini disebabkan oleh retrovirus dari famili Retroviridae dengan single helix RNA yang disebut *Human Immunodeficiency Virus – HIV* (ICTV, 2012). Enzim *reverse transcriptase* (RT) HIV memainkan peran penting dalam transkripsi balik single helix RNA virus menjadi DNA double helix, sehingga *reverse transcriptase* diidentifikasi sebagai salah satu target terapi yang paling menjanjikan. Senyawa induk Tetrahydro-Imidazobenzodiazepin-2-On (TIBO) beserta turunannya termasuk *Non-Nucleosidic Reverse Transcriptase Inhibitor* (NNRTI) yang merupakan salah satu inhibitor enzim RT-HIV yang dikembangkan dan cukup memberikan harapan. Pada jurnal penelitian telah dilakukan modifikasi terhadap gugus-gugus turunan TIBO 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 dkk, 2008).

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 X-10.3* dan *IBM SPSS Statistics 17 trial version*, data aktivitas biologis ditetapkan sebagai variabel terikat dan 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 TIBO yang dimodifikasi strukturnya sehingga didapat 83 senyawa yang telah diketahui nilai aktivitasnya (nilai $\log 1/C$) oleh Thakur dkk. pada 2008 dalam *Asian Journal of Biochemistry* 3 (2): 62-78. Modifikasi turunan TIBO dilakukan pada empat daerah. *Docking* digunakan untuk mengetahui kemampuan prediksi berupa 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 1REV, berisi kompleks enzim RT-HIV dengan TB9999 (Ren dkk, 1995). Senyawa TB9999 merupakan senyawa turunan TIBO dengan nama struktur S-9-chloro-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6(-3-methyl-2-butenyl)imidazo [4,5,1-jk][1,4]benzodiazepine-2(1H)-thione.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa menurut HKSA menunjukkan yang berperan dalam aktifitas inhibisi oleh turunan TIBO sebagai NNRTI melawan enzim reverse transcriptase HIV adalah *Approximate Surface Area* (ASA), *Surface Area Grid* (SAG), parameter lipofilik (Log P), *Refractive Index* (), *Surface Tension* (ST), *Parachor* (Pc), Iz (parameter yang mengindikasikan adanya atom Sulfur pada posisi Z), parameter elektronik (). Persamaan terbaik yang diperoleh dengan 45 senyawa memiliki nilai $R=0.9755$, $R^2_{adj}=0.9181$, $RMSE=0.2832$, and $F=88.4953$. Hasil penelitian *docking* menunjukkan senyawa turunan nomor 80 memiliki dengan afinitas terkecil sebesar -11.3 kcal/mol.

Hasil analisis HKSA dan *docking* dihubungkan dengan meregresikan nilai aktivitas ($\log 1/C$)_{calculated}, afinitas *docking*, dan energi MM2, diketahui bahwa HKSA dan *docking* tidak saling berhubungan, namun diperoleh senyawa no. 45 dengan nilai residual terkecil yang paling mendekati pemodelan HKSA dan *docking*, sehingga diduga memiliki efek hambatan yang paling potensial.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul *Studi Analisis Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas (HKSA) Dan Docking Pada Turunan Tetrahydro-Imidazobenzodiazepin-2-On (TIBO) Sebagai penghambat Reverse Transcriptase Pada Terapi 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. Lestyo Wulandari, S.Si., M.Farm., Apt. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Jember.
2. 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 penulisan skripsi ini;
3. Yuni Retnaningtyas, S.Si., M.Si., Apt., dan Dwi Koko Pratoko, S.Farm., Apt., sebagai dosen penguji yang banyak memberikan kritik, saran dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
4. Ema Rachmawati S.Farm., M.Farm., Apt., dan Siti Muslichah, S.Farm., M.Farm., Apt., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang telah membimbing selama penulis menjadi Mahasiswa;
5. Seluruh Dosen, Staf dan karyawan Fakultas Farmasi Universitas Jember yang telah memberikan ilmu, bimbingan, saran dan kritik kepada penulis;
6. 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;

7. Orang tuaku tercinta, Ibunda Suyati dan Ayahanda (Alm.) Achmad Wahyudi. Terima kasih atas limpahan kasih sayang, perhatian serta ketulusan doa yang terus mengalir serta segala pengorbanan selama ini;
8. Kakak-kakak dan adikku tersayang, beserta keluarga besarku di Banyuwangi, Surabaya, Malang dan Bali, terima kasih atas segala bantuan dan dukungannya, terimakasih buat segalanya;
9. Untuk Ivo, Ani, Bagus, Totok, Tika dan Yayak terima kasih atas kenangan persahabatan selama masa-masa perkuliahan;
10. Sahabat-sahabat Bonkoll Nuril, Yakin, Yoga, Bastomi, dan darma atas persahabatan, pertolongan dan motivasi yang telah diberikan sejak dulu;
11. 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 yang tak terlupakan.

Semoga segala hal yang baik yang telah diberikan kepada penulis mendapat balasan dari Allah SWT.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih terdapat kekurangan-kekurangan, oleh karena itu, kritik dan saran yang bersifat konstruktif sangat penulis harapkan. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca.

Jember, 31 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	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Batasan Masalah	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 <i>Human Immunodeficiency Virus (HIV)</i>	5
2.1.1 Etiologi HIV	6
2.1.2 Patogenesis HIV	7
2.1.3 Penularan HIV/AIDS	9
2.2 Pengobatan HIV/AIDS	10
2.3 <i>Reverse Transcriptase</i>	12
2.4 Tetrahydro-Imidazo-Benzodiazepin-2-On (TIBO)	13
2.5 Metode Komputasi	14

2.5.1 HKSA	15
2.5.2 <i>Molecular Docking</i>	18
a. Pencarian Algoritma Penempatan Ligan	19
b. Optimasi <i>Docking</i> (Fungsi Penilaian/Scoring Function)	21
BAB 3 METODE PENELITIAN	26
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	26
3.2 Alat Penelitian	26
3.3 Diagram Alur Penelitian	27
3.3.1 HKSA	27
3.3.2 <i>Docking</i>	28
3.3.3 Hubungan antara Hasil Analisis HKSA dengan Analisis <i>Docking</i>	28
3.4 Prosedur Penelitian	28
3.4.1 Modifikasi Inhibitor	28
3.4.2 Analisis HKSA	29
3.4.3 Analisis <i>Docking</i>	29
a. Penyiapan Ligan	29
b. Penyiapan Enzim <i>Reverse Transcriptase</i>	30
c. Penyiapan Parameter Grid	30
d. Menjalankan <i>AutoDock vina (AuDocker)</i>	32
e. Evaluasi Hasil <i>Docking</i>	33
3.4.4 Hubungan antara hasil Analisis HKSA dengan Analisis <i>Docking</i>	33
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	34
4.1 Analisa Hubungan Kuantitatif Struktur - Aktivitas (HKSA)	34
4.2 Analisis Docking Menggunakan Program Autodock Vina .	42
4.2.1 Penyiapan Ligan Uji	42
4.2.2 Penyiapan Protein	42
4.2.3 Validasi Metode	43
4.2.4 Docking Ligan Uji	45

4.3 Hubungan antara hasil Analisis HKSA dengan Analisis	
Docking	47
BAB 5 KESIMPULAN	49
5.1 Kesimpulan	49
5.2 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	55

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur HIV	6
2.2 Siklus Replikasi HIV	8
2.3 Struktur <i>Reverse Transcriptase</i>	13
2.4 Struktur Induk dari TIBO	13
2.5 Siklus Termodinamika pembentukan kompleks protein-inhibitor	24
3.1 Daerah Modifikasi TIBO (Dilambangkan dengan X, X', R dan Z)	29
4.1 Grafik perbandingan antara $(\log 1/C)_{\text{observed}}$ vs $(\log 1/C)_{\text{calculated}}$	41
4.2 Struktur senyawa TB9999 yang merupakan salah satu senyawa turunan TIBO dengan nama S-9-chloro-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6(-3-methyl 2- butenyl)imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepine-2(1H)-thione.	43
4.3 Perbandingan posisi struktur senyawa nomor 2 (hijau muda) dengan struktur TB9999 (berwarna) pada HIV-1 RT (PDB code: 1REV).	44
4.4 Hasil log dari <i>Autodock Vina</i> untuk senyawa nomor 2.	45
4.5 Grafik perbandingan antara $(\log 1/C)_{\text{observed}}$ vs $(\log 1/C)_{\text{calculated}}$ dari persamaan 4.6.	48

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Substituen Bioisosterik.	14
3.1 Daftar Residu.	31
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>	35
4.2 Variasi beberapa pemodelan parameter berdasar hasil analisis SPSS....	37
4.3 Nilai aktivitas $(\log 1/C)_{\text{observed}}$ dan nilai aktivitas $(\log 1/C)_{\text{calculated}}$ dari turunan TIBO.	39
4.4 Nilai aktivitas senyawa inhibitor Enzim RT HIV turunan TIBO dan nilai afinitas hasil <i>docking</i> menggunakan <i>Autodock vina</i>	46
4.5 Data senyawa inhibitor <i>reverse transcriptase</i> HIV yang terbaik secara analisis HKSA dengan nilai aktivitas $(\log 1/C)_{\text{calculated}}$, afinitas <i>docking</i> , dan energi MM2.	48

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Subtituen dan aktivitas biologi dari turunan TIBO.	56
B. Parameter sifat fisika kimia non konvensional, log P dan parameter indikator dari turunan TIBO.	58
C. Parameter sifat fisika kimia klasik dari turunan TIBO.	60
D. Tahapan Proses HKSA dengan Unscrambler.	62
E. Penentuan model persamaan HKSA dengan SPSS.	70
F. Tahapan Proses Docking.	73
G. Hasil MLR Metode Stepwise dan Backward.	81
H. Hasil Regresi.	89