

**PENILAIAN HASIL *MOLECULAR DOCKING* TURUNAN
DIKETOPIPERAZIN SEBAGAI INHIBITOR HIV-1
PROTEASE**

SKRIPSI



Oleh:
BAYU AJI NEGARA
K 100 090 004

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2014**

**PENILAIAN HASIL *MOLECULAR DOCKING* TURUNAN
DIKETOPIPERAZIN SEBAGAI INHIBITOR HIV-1
PROTEASE**

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
di Surakarta**

Oleh :

**BAYU AJI NEGARA
K 100 090 004**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2014**

PENGESAHAN SKRIPSI

Berjudul :

**PENILAIAN HASIL *MOLECULAR DOCKING* TURUNAN
DIKETOPIPERAZIN SEBAGAI INHIBITOR HIV-1
PROTEASE**

Oleh :

**BAYU AJI NEGARA
K 100 090 004**

**Dipertahankan di hadapan Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada Tanggal : 20 Januari 2014**

**Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Dekan,**


Arifah Sri Wahyuni, M.Sc., Apt.

Pembimbing Utama


Broto Santoso, M.Sc., Apt.

Penguji :

1. Dr. Muhammad Da'i, M.Si., Apt.

1. 

2. Ika Trisharyanti D. K., M. Farm., Apt.

2. 

3. Broto Santoso, M.Sc., Apt.

3. 

DEKLARASI

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Saya bersedia dan sanggup menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku apabila terbukti melakukan tindakan pemalsuan data dan plagiasi

Surakarta, 20 Januari 2014

Peneliti

(Bayu Aji Negara)

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu'alaikum Wr. Wb

Alhamdulillah robbil'alamiin, puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkah, rahmat dan kasih sayang-Nya skripsi yang berjudul "Penilaian Hasil *Molecular Docking* Turunan Diketopiperazin sebagai Inhibitor HIV-1 Protease" ini dapat diselesaikan oleh penulis. Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm) pada Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.

Dalam pelaksanaan penelitian sampai penyelesaian skripsi ini, banyak pihak yang telah membantu dan memberi dukungan. Maka pada kesempatan kali ini, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Ibu Arifah Sri Wahyuni, M. Sc., Apt. selaku Dekan fakultas farmasi dan pembimbing akademik yang memberikan nasehat selama menempuh studi.
2. Bapak Broto Santoso, M.Sc., Apt. selaku dosen pembimbing I.
3. Bapak Dr. Muhammad Dai, M.Sc., Apt serta Ibu Ika Trisharyanti D. K., M. Farm., Apt. sebagai penguji I dan II.
4. Laboran Laboratorium Kimia Farmasi Pak Toni dan Pak Rahmat.
5. Bapak dan Ibu Dosen dan staf karyawan Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
6. Serta seluruh teman-teman yang terlibat dalam upaya menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi yang disusun ini masih banyak memiliki kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikan dan perkembangan selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat demi perkembangan ilmu pengetahuan.

Wassalaamu'alaikum Wr. Wb

Surakarta, 20 Januari 2014

Penulis

(Bayu Aji Negara)

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN DEKLARASI.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
INTISARI	xii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	2
C. Tujuan Penelitian	2
D. Tinjauan Pustaka	2
1. Diketopiperazin dan Turunannya	2
2. Virus Defisiensiimun pada Manusia	3
a. Klasifikasi Enzim HIV-1 Protease.....	3
b. Siklus Hidup Virus.....	4
3. <i>Molecular Docking</i>	5
E. Keterangan Empiris	6
BAB II. METODOLOGI PENELITIAN	7
A. Jenis Penelitian	7
B. Bahan dan Alat	7
1. Bahan.....	7
a. Protein	7
b. Ligan Uji	7

2. Alat.....	7
a. Perlengkapan	7
b. Program.....	8
C. Metode Penelitian	8
1. Preparasi <i>Docking</i>	8
a. Protein Target.....	8
b. Ligan Kristalografi Saquinavir.....	8
2. Validasi Metode Docking	8
3. <i>Docking</i> Ligan DKP.....	9
4. Analisis Data.....	10
BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN	11
A. Preparasi Protein dan Ligan Saquinavir.....	11
B. Validasi Metode	12
C. Docking.....	16
BAB IV. KESIMPULAN DAN SARAN	23
A. Kesimpulan	23
B. Saran	23
DAFTAR PUSTAKA	24
LAMPIRAN	27

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Interaksi residu 5 ligan uji dengan energi ikatan terkecil dan ligan Saquinavir	18
Tabel 2. Perbandingan energi ikatan ligan uji dengan ligan Saquinavir.....	20
Tabel 3. Perbedaan struktur 5 ligan uji dengan energi ikatan terkecil.....	21

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Struktur turunan DKP.....	3
Gambar 2. Proses daur hidup HIV pada sel inang.....	5
Gambar 3. Urutan proses <i>docking</i> ligan dari awal sampai akhir.....	9
Gambar 4. Protein HIV-1 protease homodimer	11
Gambar 5. Ligan Saquinavir yang berada pada bagian reseptor HIV-1 Protease	12
Gambar 6. Luas area gridbox yang digunakan dalam perhitungan docking dengan program PyRx-Autodock-Vina	13
Gambar 7. Hasil <i>alignment</i> antara ligan validasi (kuning) dengan ligan Saquinavir (hijau) nilai RMSD sebesar 0,264 Å	14
Gambar 8. Perbandingan interaksi yang residu yang terjadi antara ligan Saquinavir dan ligan Validasi.	15
Gambar 9. Interaksi ligan uji dengan Protein 3S56	16
Gambar 10. Residu Ileusin (Ile).....	19

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Energi ikatan seluruh ligan uji dengan Protein 3S56	27
Lampiran 2. Struktur 5 ligan uji dan Saquinavir beserta interaksi ligan-protein secara 2 Dimensi	34

DAFTAR SINGKATAN

3D	= Tiga Dimensi
ADP	= Adenosin Diphosphat
AIDS	= <i>Acquired immune deficiency syndrome</i>
Ala	= Alanin
Ala28A	= residu Alanin no 28 rantai A
Arg	= Arginin
Arg8B	= residu Arginin no 8 rantai B
Asp	= Asam Aspartat
Asp25A	= residu Asam aspartat no 25 rantai A
Asp25B	= residu Asam aspartat no 25 rantai B
Asp29A	= residu Asam aspartat no 29 rantai A
Asp30A	= residu Asam aspartat no 30 rantai A
Asp30B	= residu Asam aspartat no 30 rantai B
C	= Carbon
CCR-5	= <i>Cluster Chemokine Receptor 5</i>
CD4	= <i>Cluster of Differentiation 4</i>
CXCR-4	= <i>Cluster Chemokine Receptor type 4</i>
DKP	= Diketopiperazin
Gly	= Glisin
Gly27A	= residu Glisin no 27 rantai A
Gly27B	= residu Glisin no 27 rantai B
Gly48A	= residu Glisin no 48 rantai A
Gly48B	= residu Glisin no 48 rantai B
Gly49A	= residu Glisin no 49 rantai A
Gly49B	= residu Glisin no 49 rantai B

H	= Hidrogen
HIV	= <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
Ile	= Ileusin
Ile32A	= residu Ileusin no 32 rantai A
Ile50A	= residu Ileusin no 50 rantai A
Ile50B	= residu Ileusin no 50 rantai B
Ile82A	= residu Ileusin no 82 rantai A
Ile82B	= residu Ileusin no 82 rantai B
kD	= Kilo Dalton
Leu	= Leusin
Leu23B	= residu Ileusin no 23 rantai B
N	= Nitrogen
O	= Oksigen
Pro	= Prolin
Pro81A	= residu Prolin no 81 rantai A
Pro81B	= residu Prolin no 81 rantai B
PC	= <i>Personal Computer</i>
RAM	= <i>Random Acces Memory</i>
RMSD	= <i>Root Mean Standart Deviation</i>
Thr80A	= residu Threonin no 80 rantai A
VGA	= <i>Video Graphics Array</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>

INTISARI

Tantangan pengobatan dan pencegahan terhadap *Acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) telah menjadi masalah global sejak pertama kali ditemukan pada tahun 1981. Penyebab penyakit ini karena adanya HIV yang menyerang sistem kekebalan. Upaya penyembuhan AIDS dengan menggunakan obat antiviral yang ada saat ini banyak menemui kendala antara lain mutasi yang menyebabkan virus menjadi resisten dengan obat dan efek samping berupa rasa mual, muntah dan diare. Hal ini mendorong untuk dilakukan riset lebih lanjut untuk menemukan senyawa obat baru yang lebih poten dan aman.

Molecular docking merupakan salah satu metode yang digunakan dalam melaksanakan *drug design*. Protein HIV-1 Protease berkode 3S56 dan turunan diketopiperazin yang diambil dari bank data PubChem sebanyak 921 digunakan sebagai protein dan ligan uji. Proses Perhitungan docking dikerjakan dengan menggunakan program PyRx-Autodock-vina menggunakan besaran *Gridbox* pada posisi X:1,291 Y:7,504 Z:37,569 dan dimensi sebesar X:30,031 Y:28,790 Z:27,798. Validasi metode dilakukan terlebih dahulu menggunakan ligan asli saquinavir dengan hasil RMSD (*Root Mean Standart Deviation*) sebesar 0.264 Å.

Hasil pengamatan didapatkan 5 ligan uji dengan energi ikat terkecil yaitu 16401256, 16401079, 16399855, 16403714, dan 397176. Kelima ligan mempunyai struktur inti yang sama. Interaksi residu protein yang sering ditemui terhadap kelima ligan uji yaitu Ile50B dan Gly49B. Tiga dari lima ligan uji tersebut mempunyai energi ikatan dengan protein lebih kecil dari ligan kristalografi Saquinavir. Ketiga ligan tersebut antara lain 16401256, 16401079, dan 16399855 dengan energi ikatan masing-masing sebesar -12,9 Kkal/mol; -12,6 Kkal/mol, dan -12,5 Kkal/mol.

Kata kunci: Diketopiperazin, HIV-1 Protease, *Molecular Docking*