

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Tantangan pengobatan dan pencegahan terhadap *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) telah menjadi masalah global sejak pertama kali ditemukan pada tahun 1981 di Amerika (Park *et al.*, 2002; Patel *et al.*, 1998; Gao *et al.*, 2011). Penyebab dari munculnya AIDS dikarenakan berkembangnya *human immunodeficiency virus* (HIV) yang menyebabkan penurunan tingkat kekebalan tubuh (Zafir, 2010). Jumlah penderitanya saat ini telah mencapai 40 juta orang diseluruh dunia, dengan angka kematian 2 juta orang setiap tahunnya. Di Indonesia sendiri jumlah penderita HIV telah mencapai angka lebih dari 100.000 orang dengan komposisi penderita laki-laki dan perempuan 3:1. Jumlah penderita terbanyak berada di provinsi Papua dan Papua Barat (WHO, 2011).

Terapi yang dilakukan untuk mengobati HIV biasanya menggunakan obat Amprenavir, Atazanavir, Darunavir, Saquinavir, dan Indinavir yang dapat menghambat kerja enzim protease. Pasien yang menggunakan obat-obat tersebut biasanya mengalami efek samping yang tidak menyenangkan seperti pusing, mual, muntah dan diare karena penggunaan obat dalam waktu yang panjang. Negara maju seperti Amerika dan kawasan Eropa telah ditemukan terjadinya penurunan aktivitas serta resistensi terhadap obat HIV. Resistensi terhadap penggunaan 1 macam obat pada satu kelas antiretroviral (ARV) tertentu sebesar 14,7%, resistensi ARV pada satu kelas resimen sebesar 12,5%, resistensi obat pada dua kelas berbeda sebesar 3,1% dan resistensi obat pada tiga kelas resimen sebesar 0,6% (Horn, 2012). Hal ini mendorong untuk dilakukan riset lebih lanjut untuk menemukan senyawa obat baru yang poten untuk menghambat kerja enzim protease HIV.

Diketopiperazin (DKP) merupakan salah satu senyawa alam yang bisa ditemui dari isolat biota laut. Senyawa ini terbentuk dari penggabungan dua

residu identik yang membentuk ikatan rantai siklik. Diketopiperazin diketahui mempunyai banyak aktivitas, salah satunya sebagai antiviral (Gong *et al.*,2006). Struktur senyawa DKP memiliki gugus heterosiklik N seperti pada senyawa siklik urea yang dapat menghambat kerja enzim protease pada virus HIV. Penelitian terhadap turunan diketopiperazin secara virtual menunjukkan diketopiperazin N-tersubstitusi mempunyai aktivitas sebagai penghambat enzim HIV-1 Protease (Cafilisch, 2000). Berdasarkan penjelasan diatas, maka perlulah dilakukan pengujian terhadap turunan DKP yang lainnya apakah mempunyai potensi menghambat kerja enzim HIV 1 protease dengan *molecular docking*.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian yang telah dipaparkan, rumusan masalah yang akan dibahas ialah

1. Apakah senyawa turunan DKP dapat menjadi inhibitor enzim HIV-1 Protease menggunakan metode *molecular docking* ?
2. Bagaimana interaksi yang terjadi antara enzim HIV-1 Protease dengan turunan senyawa DKP ?

C. Tujuan Penelitian

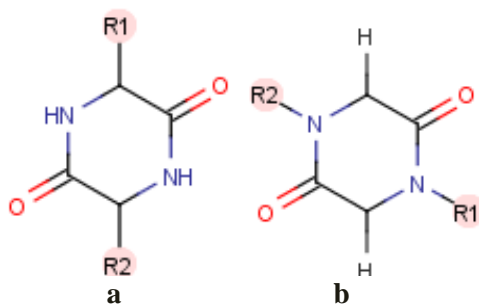
Penelitian ini dilakukan untuk

1. Menganalisis apakah senyawa Diketopiperazin mampu menjadi inhibitor enzim HIV-1 Protease dengan menggunakan metode *molecular docking*.
2. Melihat interaksi yang terjadi antara senyawa turunan DKP dengan enzim HIV-1 Protease.

D. Tinjauan Pustaka

1. Diketopiperazin dan Turunannya

Diketopiperazin (Gambar 1) merupakan turunan peptida yang biasa terbentuk secara alami. Senyawa ini juga sering ditemukan dalam bentuk hidroksilat protein dan polipeptida, dan dapat diisolasi pada organisme kapang, lumut dan jamur.



Gambar 1. Struktur turunan DKP. diketopiperazin C-tersubstitusi (a), Struktur turunan diketopiperazin N-tersubstitusi (b).

Struktur siklik pada DKP memiliki sifat yang unik. Struktur ini memiliki 4 gugus C dan Dua gugus N yang membentuk cincin sikloheksena yang dimiliki senyawa diketopiperazine memberikan struktur kaku yang mampu membentuk sebanyak empat ikatan hidrogen. Diketopiperazin (DKP) mempunyai gugus donor H yaitu amida nitrogen dan gugus akseptor H yaitu karboksilat. DKP mempunyai sifat sebagai *zwitter* ion dikarenakan letak amida nitrogen dengan gugus karboksilat berdekatan (Elshanawane, 2008).

Aktivitas dari Turunan DKP antara lain dapat digunakan sebagai inhibitor siklus sel, antibiotik, vaksin, kemoterapi terhadap kanker (Joshi dan Verma, 2008), antifungal, immunosupresor (Yonezawa *et al.*, 2011), antiprion (pembawa penyakit menular yang hanya terdiri dari protein) (Gong *et al.*, 2006), dan antitumor (Ovenden *et al.*, 2011). Oleh karena banyaknya aktivitas biologi yang dimiliki turunan dari DKP diduga mampu untuk mengobati banyak penyakit (Lim *et al.*, 2010).

2. Virus Defisiensiimun pada Manusia

a. Klasifikasi Enzim HIV-1 Protease

Enzim HIV-1 protease merupakan enzim golongan protease aspartat, bentuk dimernya berukuran 11 kD (kilo Dalton) (Tomoco *et al.*, 1997), menjadi aktif apabila dalam bentuk homodimer (Levy *et al.*, 2004). Molekul protein homodimer terdiri dari 2 rantai polipeptida identik dengan residu sebanyak 99. Sisi aktif enzim terbentuk dari rantai katalitik asam aspartat kedua monomer (Kent, 2009).

Dalam international conference of taxonomy viruses (ICTV) HIV-1 protease diklasifikasikan sebagai berikut:

Family :Retrovirus
Subfamily :Orthoretrovirinae
Genus : Lentivirus
Species : *Human immunodeficiency virus 1*

(ICTV, 2012)

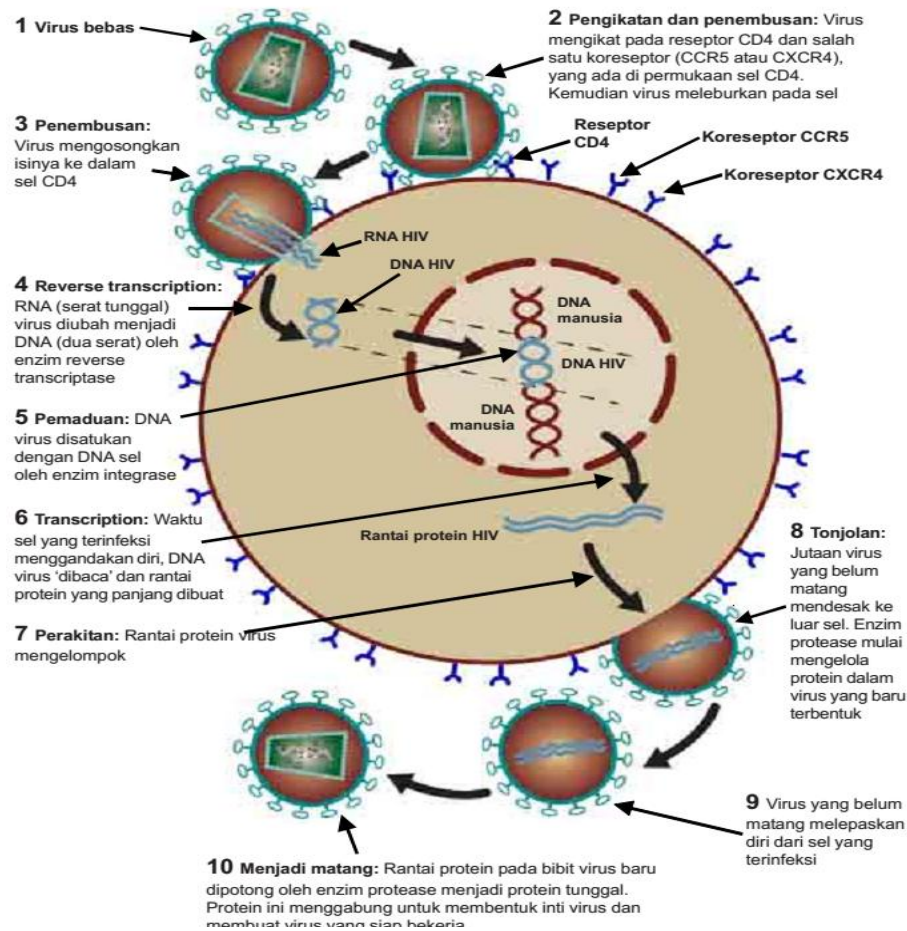
Protease menghidrolisis rantai panjang protein menjadi protein fungsional yang lebih kecil. Protein yang telah terpotong dikodekan untuk membentuk materi virus yang matang (Eron, 2000). Poliprotein *Gag* (protein struktural) harus ditransport menuju membran sel. Kofaktor seperti fosfolipid phosphatidilinositol (4,5) bifosfat dan faktor adenosin dipospat (ADP) ribosilasi dibutuhkan untuk transpor intraseluler serta mengeluarkan partikel HIV dari sel inang (Abad *et al.*, 2011).

b. Siklus Hidup HIV

Tahapan dari siklus hidup HIV diawali dari berikatannya *cluster of differentiation 4* (CD4) receptor dan koreseptor (*C-chemokine receptor 5* (CCR-5) atau *C-X- chemokine receptor type 4* (CXCR-4)) pada glikoprotein yang terdapat pada kapsul virus (Gambar 2). Terjadi fusi dengan membran sel inang dan virus melepaskan material genetik (RNA) ke dalam sel. Salah satu enzim HIV yang disebut *reverse* transkriptase mengubah untaian tunggal RNA HIV menjadi untai ganda DNA. DNA yang terbentuk oleh sel dipindah menuju inti sel inang.

Enzim integrase menyisipkan materi DNA virus ke dalam DNA sel inang (Provirus). Provirus yang terbentuk bisa saja bersifat aktif dan bisa juga tidak aktif bergantung pada aktifitas sel inang. Provirus yang aktif akan menggunakan enzim RNA polimerase dari sel inang untuk membuat salinan materi genetik dari HIV. Material protein virus yang sudah jadi bergerak mendekati permukaan membran sel inang dan mendesak keluar dari sel inang. Enzim HIV protease

mulai bekerja untuk memotong rangkaian protein dari virus untuk dijadikan protein struktural sehingga virus menjadi matang. Virus yang sudah matang siap untuk menginfeksi inang yang lain (Brik dan Wong, 2003; HHS, 2013).



Gambar 2. Proses daur hidup HIV pada sel inang (HHS, 2013). Dalam gambar tersebut enzim HIV-1 Protease mulai berperan pada langkah no 8.

3. Molecular Docking

Molecular docking (Md) membantu peneliti untuk mengidentifikasi bentuk interaksi ligan didalam binding site protein (Seelinger dan Groot, 2010) dan memprediksikan energi ikatan antara ligan dengan protein. Hal yang harus dipersiapkan dalam melakukan *docking* antara lain protein target yang telah terkristalografi dengan atau tanpa ligan, molekul yang akan kita lakukan *docking* dengan protein, dan program yang memadai untuk melakukan proses

docking. Program *docking* mengadopsi mekanisme kunci dan gembok (Mihasan, 2012) dimana algoritma program yang dipakai menganggap protein berbentuk rigid dan ligan yang bersifat fleksibel (Krovat, *et al.*, 2005).

E. Keterangan Empiris

Terdapat turunan diketopiperazin yang memiliki potensi aktivitas yang lebih baik dari ligan kristalografi Saquinavir dalam menghambat HIV-1 Protease dengan metode *molecular docking*.