

**ANALISIS *DOCKING* MOLEKULER SENYAWA TURUNAN
3-AMINOPIRIDIN-2(1H)-ON TERHADAP ENZIM
REVERSE TRANSCRIPTASE HIV-1**




Oleh :

**Demetria Ulin Suci Aprilla
16102873A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

**ANALISIS DOCKING MOLEKULER SENYAWA TURUNAN
3-AMINOPIRIDIN-2(1H)-ON TERHADAP ENZIM
REVERSE TRANSCRIPTASE HIV-1**

SKRIPSI

 *Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)
Program Studi Ilmu Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

Oleh :

**Demetria Ulin Suci Aprilla
16102873A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2014**

PENGESAHAN SKRIPSI

berjudul

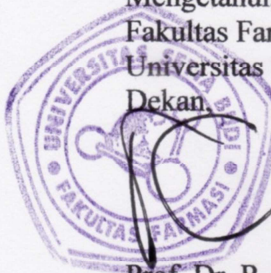
**ANALISIS *DOCKING* MOLEKULER SENYAWA TURUNAN
3-AMINOPIRIDIN-2(1H)-ON TERHADAP ENZIM
REVERSE TRANSCRIPTASE HIV-1**

Oleh :

Demetria Ulin Suci Aprilla
16102873A

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada tanggal : 16 Juni 2014

Mengetahui,
Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi
Dekan



Prof. Dr. R.A. Oetari, SU., MM., M.Sc., Apt.

Pembimbing Utama,

Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt.

Pembimbing Pendamping,

Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.

Penguji:

1. Prof. Dr. Muchalal, DEA.
2. Iswandi, M. Farm., Apt.
3. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.
4. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt.

1.

2.

3.

4.

PERSEMBAHAN

Belajar menghargai apa yang kamu miliki, jangan jadi orang pemarah dan cepat putus asa, rajin berusaha. Jangan menyerah pada keterbatasan. Hidup untuk hari ini, jangan hanya berpikir, lakukan sekarang juga, dengan apa yang kamu punya, menunda adalah awal kegagalan. -Ulin-

Pekerjaan imanmu, usaha kasihmu, dan ketekunan pengharapanmu kepada Tuhan Yesus Kristus dihadapan Allah dan Bapa kita. -1 Tes 1:3-
Kuliah, adalah senjatamu di masa depan. -Ir. A. Rochmarsanto-



Skripsi ini saya persembahkan kepada Tuhan Yesus, Indonesia, Bapak, Ibu, kakak dan adikku, serta Almamaterku. Teristimewa ODKA dan semua orang yang senantiasa memberi doa, dukungan, dan kasih sayangnya.

TERIMA KASIH.

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya 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.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/ karya ilmiah/ skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 16 Juni 2014

Penyusun,

Demetria Ulin Suci Aprilla
NIM: 16102873A

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah Bapa atas segala kasih dan berkat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.) di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta dengan sebaik-baiknya.

Skripsi dengan judul **Analisis *Docking* Molekuler Senyawa Turunan 3-Aminopiridin-2(1H)-on Terhadap Enzim Reverse Transcriptase HIV-1** ini diharapkan dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat dibidang farmasi, khususnya dalam penemuan dan pengembangan obat anti HIV-1.

Terselesainya skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan dan dukungan banyak pihak, maka dengan rendah hati penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Tuhan Yesus untuk setiap kasih dan penyertaan-Nya.
2. Winarso Suryolegowo, SH, M.Pd., selaku Rektor Universitas Setia Budi.
3. Prof. Dr. R. A. Oetari, SU.,MM., M.Sc., Apt, selaku Dekan Universitas Setia Budi.
4. Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt, selaku pembimbing utama yang bersedia meluangkan waktu dan memberikan ilmu, bimbingan, dukungan, pengarahan, dan semangat pada penulis.
5. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si. selaku pembimbing pendamping yang bersedia meluangkan waktu dan memberikan ilmu, bimbingan, dukungan, pengarahan, dan semangat pada penulis.

6. Prof. Dr. Muchalal, DEA dan Iswandi, M.Farm., Apt. yang berkenan meluangkan waktu untuk membaca dan menguji skripsi ini serta memberikan saran yang bermanfaat.
7. Semua dosen, karyawan, dan perpustakaan Universitas Setia Budi Surakarta.
8. Broto Santoso, M.Sc., Apt. yang bersedia berbagi ilmu.
9. Bapak Rochmarsanto, Ibu Daryanti, Eyang, Pakdhe Marsono, Mas Tea, dan Veni untuk setiap doa, kehadiran, dan semangat yang diberikan.
10. Teristimewa ODHA yang menjadi motivasi utama penulis.
11. A. P. Tama yang hadir melalui doanya.
12. Semua teman-teman Teori 1, FSTOA, Wapala Exess, St. Priska, KKN kelompok 10, kakak tingkat, adik tingkat, dan teman-teman seperjuangan.
13. Magis14, SATPAM, Linda, Driya, Rendya, Cerren, Arum, Mami, Diza.
14. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini memiliki banyak kekurangan, maka dengan segala kerendahan hati penulis menerima segala kritik dan saran yang membangun demi memperbaiki kualitas skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis dan pembaca supaya bisa menambah pengetahuan dan wawasan.

Surakarta, 16 Juni 2014
Penulis,

Demetria Ulin Suci Aprilla
NIM: 16102873A

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
INTISARI.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	Error! Bookmark not
A. <i>Human Immunodeficiency Virus (HIV)</i>	Error! Bookmark not
B. <i>HIV Reverse Transcriptase</i>	Error! Bookmark not
C. <i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor</i>	Error! Bookmark not
D. Senyawa 3-Aminopiridin-2(1H)-on	Error! Bookmark not
E. <i>Docking</i> Molekuler.....	Error! Bookmark not
1. Pemilihan dan preparasi target.....	Error! Bookmark not
2. Pemilihan dan preparasi ligan	Error! Bookmark not
3. Docking	Error! Bookmark not
4. Evaluasi hasil <i>docking</i>	Error! Bookmark not
F. AutoDock Vina	Error! Bookmark not
G. Landasan Teori.....	Error! Bookmark not

H. Hipotesis.....	Error! Bookmark not
BAB III METODE PENELITIAN.....	Error! Bookmark not
A. Populasi dan Sampel	Error! Bookmark not
B. Variabel Penelitian	Error! Bookmark not
1. Identifikasi variabel utama.....	Error! Bookmark not
2. Klasifikasi variabel utama.....	Error! Bookmark not
3. Definisi operasional variabel utama.....	Error! Bookmark not
C. Alat dan Bahan	Error! Bookmark not
1. Alat.....	Error! Bookmark not
2. Bahan.....	Error! Bookmark not
D. Jalannya Penelitian.....	Error! Bookmark not
1. Preparasi protein target dan validasi metode <i>docking</i>	Error! Bookmark not
2. Preparasi ligan dan optimasi geometri	Error! Bookmark not
3. <i>Docking</i> ligan terhadap sisi pengikatan enzim RT HIV-1	Error! Bookmark not
4. Analisis hasil <i>docking</i> molekuler	Error! Bookmark not
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	Error! Bookmark not
A. Preparasi Protein Target.....	Error! Bookmark not
B. Preparasi Ligan.....	Error! Bookmark not
C. Validasi Metode <i>Docking</i>	Error! Bookmark not
D. Docking Ligan Terhadap Sisi Pengikatan Enzim RT HIV-1	Error! Bookmark not
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	Error! Bookmark not
A. Kesimpulan	Error! Bookmark not
B. Saran.....	Error! Bookmark not
DAFTAR PUSTAKA	Error! Bookmark not
LAMPIRAN.....	Error! Bookmark not

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Struktur aminometil(<i>phtalimide</i>). (2) Struktur etilen(<i>phtahlimide</i>).	3
2. Struktur induk turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on.	4
3. Struktur virus HIV-1.	
..... Error! Bookmark not defined.	
4. Interaksi R221239 dengan enzim RT HIV-1.	
..... Error! Bookmark not defined.	
5. Alur docking molekuler (Morris & Lim-Wilby 2008).....	
..... Error! Bookmark not defined.	
6. Skema jalannya penelitian.....	
..... Error! Bookmark not defined.	
7. Interaksi struktur ligan R221239 (<i>file 2BE2</i>).....	
..... Error! Bookmark not defined.	
8. Konformasi tumpang tindih antara struktur kristal 2BE2 (hijau) dan konformasi prediksi AutoDock (ungu).....	
..... Error! Bookmark not defined.	
9. Empat daerah penghambatan 26 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on dalam <i>binding site</i> 2BE2..	
..... Error! Bookmark not defined.	
10. Pola interaksi 17 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on terhadap <i>binding site</i> enzim RT HIV-1.	
..... Error! Bookmark not defined.	
11. Pola interaksi 3 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on terhadap <i>binding site</i> RT HIV-1 pada daerah (b).....	
..... Error! Bookmark not defined.	
12. Pola interaksi 3 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on terhadap <i>binding site</i> RT HIV-1 pada daerah (c).	
..... Error! Bookmark not defined.	

13. Pola interaksi 3 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on terhadap *binding site* RT HIV-1 pada daerah (d).....
 **Error! Bookmark not defined.**
14. Linieritas antara $-\log IC_{50}$ dan ΔG
 **Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR TABEL

- | | Halaman |
|--|----------------------------|
| 1. Turunan 3-aminopiridin-2(1H)on (Saari et al. 1992)..... | Error! Bookmark not |
| 2. Senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on dengan energi bebas (ΔG) dari proses <i>docking</i> dan $-\log IC_{50}$ (nilai aktivitas) | Error! Bookmark no |

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Nama 26 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1)-on.....	Error! Bookmark not
2. Struktur hasil optimasi menggunakan program HyperChem.....	Error! Bookmark not
3. Pola interaksi 26 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on dengan asam amino sesuai jenis interaksinya pada enzim HIV-1	Error! Bookmark not
4. Pola interaksi 17 senyawa turunan senyawa 3-aminopiridin-2(1H)-on pada daerah (a) enzim RT HIV-1.....	Error! Bookmark not
5. Pola interaksi 3 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on terhadap <i>binding site</i> RT HIV-1 pada daerah (b).	Error! Bookmark not
6. Pola interaksi 3 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on terhadap <i>binding site</i> RT HIV-1 pada daerah (c).	Error! Bookmark not
7. Pola interaksi 3 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on terhadap <i>binding site</i> RT HIV-1 pada daerah (d).	Error! Bookmark not

DAFTAR SINGKATAN

AIDS	Aquired Immune Deficiency Syndrome
AM1	Austin Model 1
CD	Cluster of Differentiation
CoMFA	Comparative Molecular Field Analysis
CoMSIA	Comparative Molecular Similarity Indices Analysis
DNA	Deoxyribonucleic Acid
dNTP	deoxy-Nucleoside Triphosphate
gp	glikoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IC ₅₀	Median Inhibition Concentration
IN	Integrase
PR	Protease
RT	Reverse Transcriptase
RNA	Ribonucleic Acid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance

NNIBP	Non-Nucleoside Inhibitor Binding Pocket
NNRTI	Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
NRTI	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
NtRTI	Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
RMSD	Root Mean Square Deviation
SAR	Structure-Activity Relationship
PDB	Protein Data Bank
ΔG	Energi bebas

INTISARI

APRILLA, D.U.S., 2014, ANALISIS DOCKING MOLEKULER SENYAWA TURUNAN 3-AMINOPIRIDIN-2(1H)-ON TERHADAP ENZIM REVERSE TRANSCRIPTASE HIV-1, SKRIPSI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA.

Enzim *reverse transcriptase* (RT) adalah salah satu enzim penting pada siklus hidup *human immunodeficiency virus* (HIV). Salah satu penghambat enzim RT adalah golongan *non-nucleoside reverse transcriptase* (NNRTI) yaitu turunan piridinon yang menghambat secara non-kompetitif. Pada penelitian ini dilakukan *docking* untuk mengetahui pola interaksi senyawa dan korelasi antara data IC₅₀ 26 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on dan data energi bebas (ΔG) pada proses *docking*.

Proses *docking* diawali dengan membuat struktur 2D 26 turunan piridinon dan dioptimasi dengan program HyperChem. Protein target diambil dari file *protein data bank* (*pdb*) 2BE2 dan dipreparasi. Validasi menghasilkan nilai *root mean square deviation* <2Å. *Docking* menggunakan AutoDock Vina. Hasil *docking* ditampilkan dalam program PyMol.

Ada empat daerah penghambatan pada penelitian ini dan yang paling dominan berada pada daerah penghambatan yang sama dengan daerah penghambatan ligan asli. Asam amino yang terlibat dalam daerah penghambatan ligan asli adalah Leu100A, Lys103A, Val106A, Tyr 188A, Phe227A, Trp229A, Leu234A, His235A, Pro236A, dan Pro96A yang merupakan interaksi hidrofobik dan ada interaksi hidrogen dengan Lys101A. Afinitas senyawa yang ditunjukkan dengan nilai ΔG memberikan nilai pengikatan pada protein target yang cukup kuat (-5 sampai -10 kkal/mol). Pada penelitian ini ΔG tidak berkorelasi dengan IC₅₀ karena adanya afinitas harus diikuti dengan aktivitas intrinsik untuk menimbulkan efek.

Kata kunci: HIV, Human Immunodeficiency Virus; Reverse transcriptase, RT; NNRTI, *non-nucleoside reverse transcriptase*; Antiviral; 3-aminopiridin-2(1H)-on; *docking*.

ABSTRACT

APRILLA, D.U.S., 2014, ANALYSIS MOLECULAR DOCKING OF 3-AMINOPYRIDIN-2(1H)-ON DERIVATIVES TOWARD REVERSE TRANSCRIPTASE ENZYME HIV-1, UNDERGRADUATE THESIS, PHARMACY FACULTY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA.

Reverse transcriptase (RT) is an essential enzyme for the human immunodeficiency virus (HIV) life cycle. One class of the anti-HIV is non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), i.e. pyridinone derivatives which is non-competitive inhibitors. 3-aminopyridin-2(1H)-one derivatives were docked to see interaction between the compounds and to know the correlation of IC₅₀ data of 3-aminopyridin-2(1H)-one derivatives with the binding energy from docking process.

For starting docking, 2D structure of 26 piridinone derivatives was made and optimized using Hyperchem. Protein target were downloaded from protein data bank (pdb) 2BE2 and was prepared. For validated, the calculation root mean square deviation (RMSD) must be less than 2Å. AutoDock Vina was used to docking. All analysis docking results were obtained using PyMol.

There were four inhibition cluster and the dominant cluster was same with the inhibition cluster of ligand. The residue in the inhibition cluster ligand was Leu100A, Lys103A, Val106A, Tyr188A, Phe227A, Trp229A, Leu234A, His235A, Pro236A, and Pro96A which had hidrophobic interaction and the hydrogen interaction with Lys101A. The affinity were representated as ΔG binding (-5 till -10 kcal/mol), showed that adequate strong. In this research, ΔG didn't corelate with IC₅₀ due to the affinity be followed by the intrinsic activity for obtain the efficacy.

Keywords: HIV, Human Immunodeficiency Virus; Reverse transcriptase, RT; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase; Antiviral; 3-aminopyridin-2(1H)-on: docking

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan virus yang dapat menyebabkan salah satu penyakit pandemik di dunia, yaitu *Aquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS). HIV dapat merusak sistem imun manusia sehingga kekebalan tubuh akan menurun dan mudah terserang penyakit. Para peneliti di dunia telah melakukan berbagai penelitian untuk menentukan target penghambatan berkembangnya virus HIV. Sayangnya mutasi oleh virus menyebabkan resistensi terhadap obat anti-HIV, selain itu terapi HIV-1 memiliki berbagai efek samping yang sangat berbahaya bagi para penggunanya (Schaal 2002).

Eksistensi virus HIV sangat dipengaruhi oleh siklus hidupnya. Siklus hidup HIV dimulai dengan pengikatan terhadap reseptor *cluster of differentiation 4* (CD4) pejamu, kemudian masuk ke dalam sel pejamu. Membran virus bersatu dengan membran sel pejamu lalu masuk ke sitoplasma. *Envelope* virus dilepas oleh *protease* (PR) virus dan menjadi RNA bebas. Enzim *reverse transcriptase* (RT) mengubah untaian tunggal *ribonucleic acid* (RNA) HIV menjadi untaian ganda *deoxyribonucleic acid* (DNA) HIV. DNA virus dan DNA pejamu bersatu, (provirus) dengan bantuan enzim *integrase* (IN) (Baratawidjaja 2010).

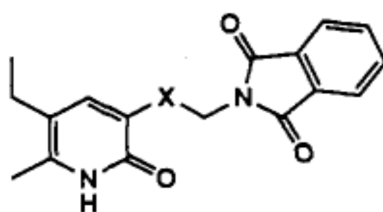
Pada tahun 2008, terdapat 25 senyawa anti-HIV yang secara klinis telah disetujui untuk pengobatan HIV. Senyawa tersebut digolongkan sesuai dengan

target penghambatan terhadap siklus replikasi HIV. Target yang sering dituju adalah enzim RT yang merupakan enzim spesifik virus untuk mengubah untai tunggal (RNA) menjadi untai ganda (DNA) dan enzim PR yang bertugas memecah prekursor poliprotein virus menjadi virus matang (struktur dan fungsional). Target yang lain adalah daerah tempat masuknya virus, terutama tempat fusi virus dan interaksi virus dengan ko-reseptor, serta proses integrasi proviral DNA ke dalam genom sel inang yang dilakukan oleh enzim IN (De Clercq 2009).

Enzim RT dapat menjadi salah satu target penghambatan HIV-1 yang efektif. Enzim RT merupakan enzim yang sangat penting dalam siklus replikasi HIV, yang akan mempengaruhi proses sintesis proviral DNA hingga integrasi proviral DNA ke dalam genom sel inang (De Clercq 2002). Penghambat enzim RT dibagi menjadi tiga golongan obat, yaitu *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI), *nucleotide reverse transcriptase inhibitor* (NtRTI), dan *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI). NNRTI selektif menghambat HIV-1, tidak berinteraksi dengan HIV-2 atau jenis lentivirus lain. NNRTI juga tidak berinteraksi dengan DNA polimerase dari virus lain (contohnya hepatitis B dan virus herpes). NNRTI menunjukkan indeks terapi yang tinggi secara *in vitro* dan kemungkinan menimbulkan efek samping yang lebih rendah dibandingkan inhibitor RT yang lain (Balzarini 2004).

Penelitian tentang obat baru untuk HIV golongan inhibitor RT terus dikembangkan. Saari *et al.* (1992) mensintesis turunan 2-piridinon, yaitu 3-aminopiridin-2(1H)-on. Penelitiannya didasarkan pada penemuan turunan

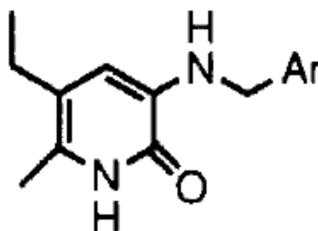
senyawa *phthalimide* yang poten dan selektif terhadap enzim RT HIV, namun senyawa ini tidak stabil dalam kondisi fisiologis dalam percobaan secara *in vitro* (Hoffman *et al.* 1992, diacu dalam Saari *et al.* 1992). Kemudian dilakukan modifikasi senyawa *phthalimide*. Percobaan awal yang dilakukan adalah meningkatkan stabilitas dengan penggantian gugus aminometilen dengan etilen seperti ditunjukkan pada Gambar 1. Walaupun adanya karbon dapat meningkatkan kestabilan terhadap hidrolisis, namun kemampuan penghambatan terhadap RT 100 kali lebih rendah dari aminometil(*phthalimide*). Digunakan cara lain untuk mendapatkan senyawa lain yang lebih poten dan stabil, dengan menggantikan cincin *phthalimide* dengan berbagai senyawa aromatik dan senyawa heterosiklik. Maka dari itu, digunakan senyawa seri turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on dalam menghambat replikasi HIV-1 (Saari *et al.* 1992).



1. X = NH
2. X = CH₃

Gambar 1. Struktur aminometil(*phthalimide*). (2) Struktur etilen(*phthalimide*).

Senyawa induk yang digunakan untuk membentuk turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on merupakan senyawa aminometil(*phthalimide*). Cincin *phthalimide* digantikan dengan 25 substituen lain untuk membentuk senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on. Gambar 2 menunjukkan senyawa induk turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on (Saari *et al.* 1992).



Gambar 2. Struktur induk turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on.

Hoffman *et al.* (1993) melakukan sintesis dan evaluasi senyawa turunan 2-piridinon sebagai penghambat RT. Senyawa turunan piridinon merupakan senyawa poten untuk menghambat enzim RT. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa salah satu senyawa NNRTI turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on, yaitu benzoxazol poten untuk menghambat HIV-1.

Putz *et al.* (2011) melakukan studi *quantitative structure-activity relationship* (QSAR) turunan senyawa 2-piridinon tipe NNRTI. Studi QSAR ini bertujuan untuk menemukan daerah optimal struktur molekul. Molekul yang paling baik dikarakterisasikan oleh interaksi hidrofobik dengan subunit protein p66 HIV-1 dan sesuai dengan hasil analisis 3D-QSAR. Penghambatan HIV-1 dipengaruhi adanya interaksi hidrofobik yang diikuti stabilitas energi dari interaksi ligan/substrat (turunan piridinon/protein virus).

Menurut studi *comparative molecular field analysis* (CoMFA) dan *comparative molecular similarity indices analysis* (CoMSIA), yang meningkatkan penghambatan RT HIV-1 adalah afinitas antara cincin aromatik dengan asam amino Tyr181 dan asam amino Tyr188. Dua asam amino ini sangat penting dalam penghambat RT oleh NNRTI karena sebagian besar mutasi terjadi pada Tyr181Cys dan Tyr188Cys sehingga kedua mutasi ini yang menyebabkan virus resisten terhadap turunan piridinon (Medina-Franco *et al.* 2004).

Docking molekul kecil dengan *binding site* (sisi pengikatan) dari reseptor dan perkiraan afinitas kompleks merupakan hal penting untuk menjadi dasar proses desain molekul. Metode *docking* yang akurat dianjurkan karena memiliki kemampuan untuk menggambarkan interaksi dan ikatan geometri. *Docking* dapat membantu dalam memahami secara teliti prinsip struktural dalam menentukan kekuatan protein, ligan, dan kompleks protein-ligan (Seeliger & Groot 2010).

Penelitian ini dirancang untuk mengetahui afinitas dan pola interaksi senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on dengan enzim RT HIV-1 sehingga diketahui korelasi antara hasil studi secara *in vitro* dan studi *in silico* dengan cara melakukan analisis *docking* senyawa seri turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on dengan enzim RT HIV-1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar dalam penemuan dan pengembangan obat anti-HIV yang baru.

Pada penelitian ini akan dilakukan studi analisis *docking* molekuler dengan men-*docking*-kan 26 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on yang telah diketahui persen penghambatan secara *in vitro* dengan enzim RT HIV-1.

B. Perumusan Masalah

1. Bagaimana afinitas 26 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on dengan enzim RT HIV-1 bila dikorelasikan dengan data IC_{50} ?
2. Bagaimana pola interaksi 26 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on dengan enzim RT HIV-1?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui afinitas 26 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on dengan enzim RT HIV-1 bila dikorelasikan dengan data IC₅₀.
2. Mengetahui pola interaksi 26 senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on dengan enzim RT HIV-1.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai afinitas dan pola interaksi senyawa turunan 3-aminopiridin-2(1H)-on serta pengenalan *docking* molekuler sebagai salah satu alat yang membantu dalam penemuan obat baru. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam penemuan dan pengembangan obat anti-HIV yang baru dengan aktivitas lebih baik.