

Analisis Docking Molekuler Senyawa Derivat Phthalimide sebagai Inhibitor Non- Nukleosida HIV-1 Reverse Transcriptase

By asmiyenti djaliasrin djalil

Analisis Docking Molekuler Senyawa Derivat *Phthalimide* sebagai Inhibitor Non-Nukleosida HIV-1 *Reverse Transcriptase*

Molecular Docking Analysis of Derivate *Phthalimide* Compounds as Non-Nucleosida HIV-1 *Reverse Transcriptase* Inhibitor

Tiara Ajeng Listyani¹, Rina Herowati¹, Asmiyenti Djaliasrin Djaliif²

¹⁾ Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta, Jawa Tengah.

²⁾ Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Jawa Tengah.
email: tiara.070790@gmail.com

Abstrak

Senyawa derivat *phthalimide* dilaporkan sebagai kelas baru inhibitor nonnukleosida *reverse transcriptase*. Analisis *docking* molekuler senyawa derivat *phthalimide* terhadap enzim *reverse transcriptase* diperlukan untuk mengetahui afinitas dan pola interaksi antara senyawa di atas dengan enzim *reverse transcriptase*.

Senyawa derivat *phthalimide* dioptimasi geometri menggunakan perangkat lunak VegaZZ selanjutnya dilakukan dengan cara preparasi target, preparasi ligan, validasi metode *docking*, dan analisis *docking* menggunakan PyRx-Python 0.8 - AutoDock Vina sehingga didapatkan interaksi ligan dengan target, energi bebas pengikatan, ikatan hidrogen, dan pola interaksi. Pola interaksi dilihat dari tiga puluh tiga senyawa derivat *phthalimide* dengan enzim *reverse transcriptase* menunjukkan ikatan hidrogen dengan asam amino Lys101 dimana interaksi tersebut mirip dengan interaksi senyawa TIBO R 86183 yang merupakan ligan asli protein target.

Kata kunci : *Phthalimide*, HIV, *Docking*, AutoDock Vina

Abstract

Phthalimide derivate compounds was reported as a new class of nonnucleoside reverse tranckriptase inhibitors. Docking molekuler analysis in *phthalimide* derivative compounds against reverse transcriptase enzym necessary to determine the affinity and interaction patterns between the above compounds with reverse transcriptase enzym.

Derived compounds *phthalimide* geometry optimized using VegaZZ software then performed by way of target preparation, ligand preparation, docking method validation, and analysis of docking using PyRx-Python0.8 - AutoDock vina so we get to the target ligand interactions, free energy bonding, hydrogen bonding, and interaction patterns. Interaction pattern seen in thirty-three *phthalimide* derivatives with reverse transcriptase enzym showed hydrogen bonding with amino acids Lys101 where the interaction is similar to the interaction of TIBO R 86183 compounds which are the original ligands of the target protein.

Keywords: *Phthalimide*, HIV, *Docking*, AutoDock Vina

PENDAHULUAN

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) adalah penyakit yang disebabkan oleh virus HIV (*human immunodeficiency virus*) tipe I. Setelah bergabung dengan sebuah sel, virus HIV menaburkan bahan-bahan genetiknya ke dalam sel. Di sini HIV mengalami masalah dengan kode

genetiknya yang tertulis dalam bentuk yang disebut RNA, sedangkan pada manusia kode genetik tertulis dalam DNA. Untuk mengatasi masalah ini, HIV membuat enzim *reverse transcriptase* yang menyalin RNA-nya ke dalam DNA (Braz, 2010).

Antiretroviral (ARV) bisa diberikan pada pasien untuk

menghentikan aktivitas virus, memulihkan sistem imun, dan mengurangi terjadinya infeksi oportunistik dan menurunkan kecacatan. Salah satu golongan obat ARV adalah inhibitor nonnukleosida *reverse transcriptase*. Adanya faktor resistensi dan efek samping berupa ruam dan lesi pada penggunaan obat-obat ARV yang telah beredar di pasaran membuat para peneliti mencari alternatif senyawa lain yang dapat digunakan untuk pengobatan.

Pada tahun 2004, Samee *et al.* melakukan penelitian terhadap senyawa derivat *phthalimide* sebagai kelas baru inhibitor nonnukleosida *reverse transcriptase*. Derivat *phthalimide* yang sudah disintesis dan diuji aktivitas penghambatannya secara *in vitro*, kemudian dilakukan uji 3D QSAR menggunakan metode CoMFA dan CoMSIA. Prediksi dan aktivitas penghambatan eksperimental senyawa derivat *phthalimide* dengan enzim HIV-1 *reverse transcriptase* pada penelitian tersebut berkorelasi dengan baik dan analisis peta kontur 3D dari kedua model CoMFA dan CoMSIA menawarkan wawasan struktural penting dalam merancang senyawa baru dan lebih aktif.

Phthalimide memiliki sebuah fitur struktural -CO-N-(R)-CO- dan cincin imida yang membuat mereka aktif secara biologis dan sangat berguna di dalam bidang farmasi. *Phthalimide* bersifat lipofilik dan netral sehingga dapat dengan mudah menyeberangi membran biologis *in vivo* dan menunjukkan aktivitas farmakologi yang berbeda. Diperlukan pengembangan lebih lanjut untuk merancang senyawa

phthalimide yang lebih poten dalam menghambat HIV-1 *reverse transcriptase*. Kemajuan teknik-teknik komputasi yang ada saat ini memungkinkan dilakukannya uji-uji *in silico* untuk mempercepat proses pemilihan senyawa-senyawa yang akan disintesis melalui identifikasi dan optimasi senyawa-senyawa penuntun di dalam proses penemuan obat (*Computer Aided Drug Design/CADD*) (Talele *et al.* 2010).

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa derivat *phthalimide* sebagai inhibitor nonnukleosida *reverse transcriptase* dilihat dari *energy binding* hasil perhitungan secara *in silico* menggunakan aplikasi Autodock Vina dalam *software* PyRx. Metode ini berguna untuk memberikan pengetahuan awal tentang jenis ikatan senyawa obat sebagai ligan dengan makromolekul tertentu sehingga dapat menentukan senyawa yang lebih potensial sebagai penghambat HIV-1 *reverse transcriptase* tanpa mengakibatkan efek biologis yang merugikan dan berpeluang untuk digunakan sebagai sediaan oral. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar untuk melakukan penelitian eksperimental selanjutnya.

METODE PENELITIAN

Bahan

Struktur tiga dimensi HIV-1 *reverse transcriptase* yang diunduh dari *Protein Data Bank* (RCSB PDB) dengan identitas 1HNV (Ding 1995) yang berasal dari organisme *Escherichia coli*. Desain struktur tiga dimensi ligan uji

yaitu 33 senyawa derivat *phthalimide* menggunakan ChemOffice2004 beserta data aktivitas penghambatannya terhadap HIV-1 *reverse transcriptase* (Samee *et al.* 2004). Struktur senyawa *nevirapine* yang merupakan obat ARV yang sudah beredar di pasaran dan struktur senyawa TIBO R86183 yang merupakan ligan asli dari makromolekul target sebagai kontrol positif (Ding 1995). Struktur senyawa parasetamol yang dapat dilihat pada (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) sebagai kontrol negatif.

Alat

Hardware

Komputer notebook Asus model X540Y (spesifikasi: Processor AMD E1-7010 Dual-core 1.5Ghz, RAM 2 Giga Byte, Hard disk 500 Giga Byte, Kartu Grafis AMD Radeon R2)

Software

Windows 7 Ultimate, ChemDraw Ultra 8.0, Chem3D Ultra 8.0, Discovery Studio Visualizer v17.2.0.16349, VegaZZ 3.1.1.42, PyMOL 1.3, PyRx-Python 0.8 - AutoDock Vina.

Uji *docking* molekuler

Pengunduhan makromolekul HIV-1 *reverse transcriptase*

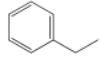
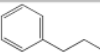
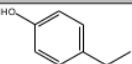
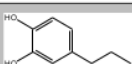
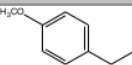

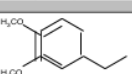
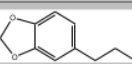
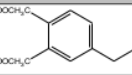
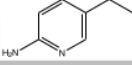
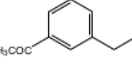
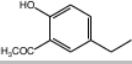
Makromolekul HIV-1 *reverse transcriptase* diunduh dari *Protein Data Bank* (RCSB PDB) dengan identitas 1HNV (Ding 1995) dalam format .pdb

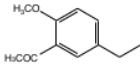
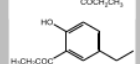
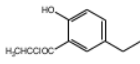
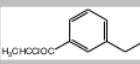
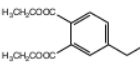
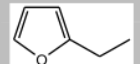
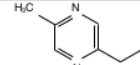
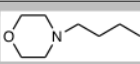
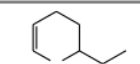
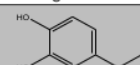
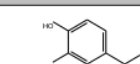

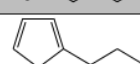

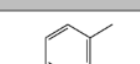
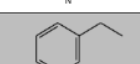
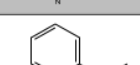
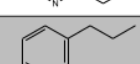
Pembuatan struktur tiga dimensi ligan uji.

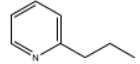
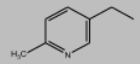
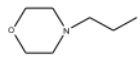
Struktur dua dimensi 33 senyawa ligan uji di buat menggunakan aplikasi ChemDraw Ultra 8.0, kemudian di konversi ke model 3D dengan Chem3D Ultra 8.0 dengan cara klik *edit*, klik *get*

3D model, setelah itu struktur 3D disimpan dengan format PDB *file*. Struktur tiga dimensi kemudian di optimasi menggunakan VegaZZ (*Freeware*) dengan langkah *calculate*, pilih *ammp*, klik *minimization*, kemudian disimpan klik *save as* (nama ligan) format.pdb untuk uji *docking*.

Tabel 1 Aktivitas penghambatan senyawa derivat *phthalimide* terhadap enzim *reverse transcriptase* secara *in vitro* (Samee *et al.* 2004).

Senyawa No.	R	% penghambatan
1.		43
2.		37
3.		22
4.		3
5.		29
6.		21
7.		14
8.		8
9.		43
10.		11
11.		24
12.		3

Senyawa No.	R	% penghambatan
13.		26
14.		6
15.		20
16.		52
17.		16
18.		32
19.		32
20.		84 IC ₅₀ : 120,75 µg/mL
21.		61
22.		43
23.		43 IC ₅₀ : 60,90 µg/mL
24.		22
25.		3
26.		29 IC ₅₀ = 98,10 µg/mL
27.		21
28.		8
29.		43
30.		11

Senyawa No.	R	% penghambatan
31.		24
32.		3
33.		26

Pemisahan rantai makromolekul.

Pemisahan struktur makromolekul dengan ligan menggunakan aplikasi Discovery Studio Visualizer, dengan langkah; *open icon* Discovery Studio Visualizer, klik *file* kemudian *open*, cari folder tempat file makromolekul yang ingin dipisahkan, kemudian akan muncul tampilan tiga dimensi struktur protein target. Rantai molekul, ligan dan residu yang tidak diperlukan dihilangkan dengan langkah; klik *script* → *selection* *select water molecules / ligand / protein chains* → *edit* → *delete*. File makromolekul yang sudah siap kemudian disimpan dalam *format.pdb*.

Optimasi geometri struktur senyawa uji

Struktur dua dimensi senyawa-senyawa yang akan ditambatkan dibuka melalui program VegaZZ dan ditampilkan dalam bentuk tiga dimensinya lalu ditambahkan atom hidrogen. Senyawa diperbaiki muatannya dengan menambahkan muatan parsial *gasteiger charges* lalu diberi *forcefield autodock*. Senyawa diminimisasi sebanyak 3000 langkah untuk memperoleh konformasi yang paling stabil. Optimasi dilakukan untuk menghasilkan energi molekul terendah. Selanjutnya masing-masing senyawa

yang telah dioptimasi disimpan dalam format *.mol*.

Proses *docking* molekuler

Proses *docking* molekuler menggunakan PyRx 0.8 yang menggunakan sistem Autodock Vina, AutoDock 4.0(AD4.0) dan AutoDock Tools (ADT). Struktur makromolekul dan ligan yang telah dioptimasi secara terpisah disimpan dalam satu folder yang sama. Untuk *docking* molekuler menggunakan Pyrx 0.8 terlebih dahulu dengan tahapan sebagai berikut: dibuka aplikasi PyRx 0.8 kemudian *load molecule* pada folder tempat menyimpan. Setelah *file* semua tersedia kemudian di klik kanan pilih AutoDock pilih *ligand* (untuk ligan yang akan diuji) dan *macromolecule* untuk protein yang diuji. Di bagian Vina Wizard klik *start here* kemudian pilih *local* (apabila belum ditandai) kemudian *start*. Pada tampilan *select molecules*, dipastikan ligan dan *macromolecule selected*, sebab ketika ligan dan makromolekul belum dipilih maka akan berakibat langkah selanjutnya tidak dapat *diforward*. Apabila belum dipilih bagian *add ligand* atau *add molecule* dapat dipilih atau pada bagian AutoDock dapat di blok bagian ligan yang ingin diuji ataupun bagian makromolekul kemudian *diforward* ke *run vina*. Di bagian selanjutnya terdapat *gridbox* yang dapat diatur pada *tabel view*, di arahkan pada *binding site* sebagai titik tengah, kemudian dicatat koordinat x,y dan z. Kemudian diklik *run vina*, maka proses *docking* akan dimulai dan tunggu hingga 100% maka hasil akan muncul pada tabel *analyze result*. Klik *ligand out* dengan *binding affinity* terkecil kemudian pada tabel navigator akan klik

molecule pilih *ligand out* yang telah diklik di tabel *analyze result*, kemudian klik kanan *save as PDB*.

Validasi metode *docking* terhadap ligan natif dilakukan untuk mencari konformasi 3D ligan natif terhadap reseptor dengan memperhatikan koordinat pusat masa struktur dan besaran *gridbox* dari *binding site pocket* dalam satuan angstrom (Vina) atau *number of points* (AutoDock). Konformasi hasil *docking* yang diperoleh disejajarkan dengan konformasi ligan natif hasil pengukuran kristalografi yang dinyatakan dalam nilai *root mean square deviation* (RMSD). Hasil penelitian sebelumnya, nilai RMSD untuk kesejajaran konformasi struktur yang masih dapat diterima adalah kurang dari 5, semakin mendekati nilai 0 maka nilai kesejajaran semakin baik. (Saputri *et al.* 2016)

Docking molekular dan analisis data *docking* ligan uji dilakukan untuk menghasilkan nilai *binding energy* dalam satuan kkal/mol. Nilai *binding energy* yang digunakan adalah yang memperoleh nilai semakin *minus*, apabila terdapat nilai *minus* maka kekuatan ikatan dapat dipastikan terjadi. Masing masing data yang diujikan diambil 2 data terbaik. Data ligan uji yang sudah dikumpulkan dibandingkan dengan ligan natif. Data interaksi ligan protein ditampilkan dengan menggunakan PyMOL dan Discovery Studio Visualizer untuk melihat residu asam-asam amino yang terlibat dan ikatan yang terjadi antara senyawa yang diteliti dengan target protein. Ikatan yang terjadi terutama pada sisi aktif yaitu pada asam amino yang sesuai akan dijadikan prediksi sementara serta

kemampuan senyawa derivat *phthalimide* yang tertambat pada molekul protein sasaran yang terbesar akan dijadikan sebagai dasar penentuan senyawa dengan aktivitas terbaik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil uji *docking* molekuler

Senyawa derivat *phthalimide* dengan *nevirapine* sebagai kontrol positif dan parasetamol sebagai kontrol negatif dioptimasi geometri untuk menghasilkan konformasi dengan energi terendah, yang menunjukkan kestabilan terbaik suatu struktur kimia.

Informasi makromolekul target dapat dilihat pada (tabel 2). Metode penentuan struktur makromolekul yang dipilih adalah *x-Ray diffraction* karena dapat diaplikasikan untuk struktur makromolekul yang besar (>100 KDa) dan lebih presisi.

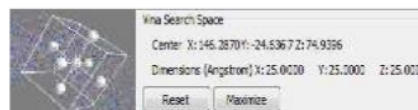
Tabel 2 Informasi makromolekul dan ligan kristalografi (Ding 1995)

Parameter	HIV-1
PDB ID	1HNV
Organisme	<i>Escherichia coli</i>
Metode	<i>X-Ray Diffraction</i>
Resolusi	3.0 Å
Ligan	TIBO

Ligan dan molekul air dihilangkan dari struktur makromolekul target karena dapat mengganggu proses *docking*. Namun apabila ada interaksi ikatan hidrogen dengan jembatan air maka eliminasi residu air tidak dapat dihilangkan. Pada dasarnya molekul air akan memediasi interaksi ligan dengan reseptor, sehingga hasil *docking* yang didapat semakin baik.

Tetapi proses *docking* akan berlangsung lebih kompleks karena variabel persamaan matematika *docking* yang perlu diselesaikan menjadi lebih banyak yang menyebabkan waktu *docking* semakin lama. Dengan begitu, perlu adanya optimasi antara akurasi dan kecepatan, di mana jika ingin prosesnya berjalan lebih cepat, maka akurasinya diturunkan hingga 70% sudah cukup mewakili hasil *docking* yang didapat. Begitu juga dengan adanya ligan yang terikat pada sisi aktif makromolekul akan menghalangi interaksi ligan yang akan ditambahkan.

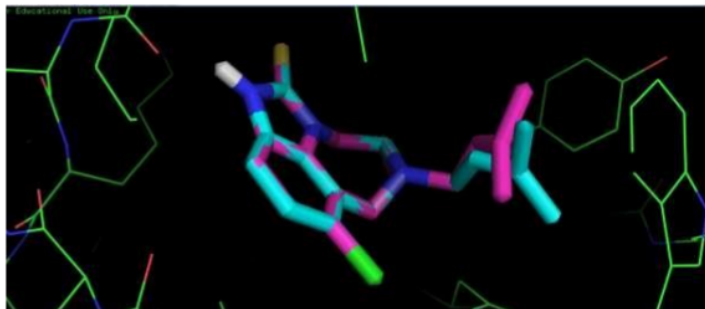
Makromolekul yang telah disimpan dilakukan uji pendahuluan dan validasi metode menggunakan aplikasi PyRx. Makromolekul diatur sedemikian rupa dengan menentukan *gridbox*. Pengaturan *gridbox* untuk menentukan ruang berikatan ligan yang akan di-*docking*. Ruang berikatan ligan ditentukan dengan merujuk kepada ligan yang sudah berikatan dengan makromolekul pada saat diunduh. Pengaturan pada *gridbox* meliputi *center_x*, *center_y*, *center_z*, untuk mengatur letak parameter *box* pada makromolekul, kemudian *size_x*, *size_y*, *size_z*, untuk menentukan besar kecilnya *gridbox* untuk ruang berikatan ligan tersebut (gambar 1).



Gambar 1 Contoh pengaturan *gridbox*

RMSD merupakan nilai yang digunakan untuk menentukan apakah prediksi modus ikatan tersebut berhasil

dan penting untuk validasi program *docking*.



Gambar 2 Hasil validasi metode *docking* dengan Pymol

Nilai RMSD dikatakan baik jika $\leq 2\text{\AA}$. Dengan penyimpangan yang semakin besar, semakin besar kesalahan pada prediksi interaksi ligan dengan makromolekul. Dari pengujian menggunakan software PyRx 0.8, nilai RMSD dan ΔG_{bind} terbaik berada diposisi pertama.

Validasi Metode *docking* terhadap ligan natif dilakukan untuk mencari konformasi 3D ligan natif terhadap reseptor dengan memperhatikan koordinat pusat masa struktur dan besaran *gridbox* dari *binding site pocket* dalam satuan angstrom (Vina) atau *number of points* (AutoDock). Konformasi hasil *docking* yang diperoleh disejajarkan dengan konformasi ligan natif hasil pengukuran kristalografi yang dinyatakan dalam nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Nilai RMSD untuk kesejajaran konformasi struktur yang masih dapat diterima adalah kurang dari 3 namun yang paling optimal adalah kurang dari 2, semakin mendekati nilai 0 maka nilai kesejajaran semakin baik. Hasil perhitungan RMSD antara ligan asli dan hasil *docking* menunjukkan nilai 0.000

yang menunjukkan bahwa metode yang digunakan dapat digunakan untuk pengujian *docking* molekuler.

Nilai RMSD terbaik adalah nilai yang mendekati 0. Sehingga konformasi pertama pada masing-masing ligan membandingkan nilai konformasi dengan dirinya sendiri sebagai konformasi terbaik. Selain melihat nilai ΔG_{bind} yang semakin kecil, interaksi dengan senyawa pembanding juga perlu diperhatikan karena interaksi dengan residu yang dikehendaki akan berpengaruh terhadap peran senyawa sebagai inhibitor.

Setelah semua proses pengoptimasian makromolekul selesai, maka *file* ini disimpan dalam *format.pdbqt*. Format ini berarti bahwa *file* pdb tersebut sudah diberikan muatan *gasteiger* untuk menyesuaikan dengan lingkungan *docking* sehingga dapat dilakukan perhitungan dengan benar.

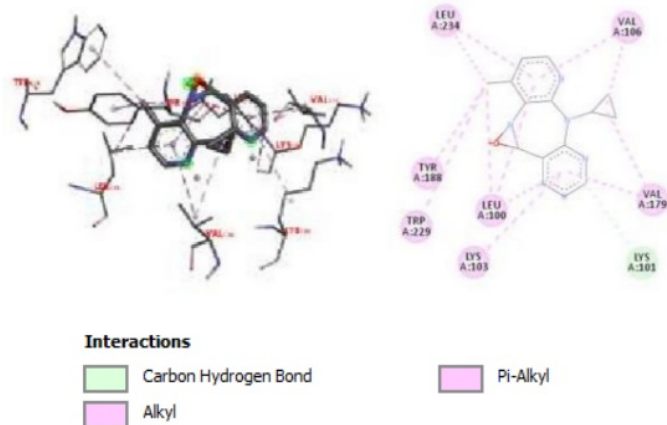
Data hasil proses *docking* molekuler ligan uji terhadap HIV-1 *reverse transcriptase* menunjukkan dari 35 ligan yang diuji, terdiri dari 33 ligan uji dan 2 ligan pembanding akan

menghasilkan ligan yang diperingkatkan berdasarkan nilai ΔG_{bind} terbaik (terendah).

Tabel 3 Hasil *docking* derivat *phthalimide* terbaik dengan HIV-1 *reverse transcriptase*

Ligan	Nilai ΔG_{bind} (kka/mol)	Nilai Penghamatan (%)
Senyawa 1	-9,8	43
Senyawa 2	-9,2	37
Senyawa 3	-9,5	22
Senyawa 4	-8,8	3
Senyawa 5	-8,3	29
Senyawa 6	-8,7	21
Senyawa 7	-8,3	14
Senyawa 8	-8,9	8
Senyawa 9	-8,8	43
Senyawa 10	-9,3	11
Senyawa 11	-9,1	24
Senyawa 12	-8,7	3
Senyawa 13	-8,6	26
Senyawa 14	-9,4	6

Senyawa 15	-8,9	20
Senyawa 16	-9,2	52
Senyawa 17	-8,4	16
Senyawa 18	-8,9	32
Senyawa 19	-7,9	84
Senyawa 20	-8,3	61
Senyawa 21	-8,8	43
Senyawa 22	-8,8	43
Senyawa 23	-8,9	37
Senyawa 24	-8,6	22
Senyawa 25	-8,5	3
Senyawa 26	-8,9	29
Senyawa 27	-8,1	21
Senyawa 28	-8,9	8
Senyawa 29	-8,9	43
Senyawa 30	-9,0	11
Senyawa 31	-9,0	24
Senyawa 32	-8,3	3
Senyawa 33	-7,9	26



Gambar 3 Interaksi *nevirapine* dengan HIV-1 *reverse transcriptase*.

Dari 33 konformasi tersebut, maka dipilihlah peringkat teratas yang memiliki nilai ΔG_{bind} terendah. Dari data hasil *docking* diperoleh nilai energi ikatan dengan rentang -7,9 kkal/mol sampai -9,8 kkal/mol. Ligan dengan nilai

terbaik kemudian dilihat interaksinya. Hasil yang bila dibandingkan dengan *nevirapine* sebagai pembanding positif memiliki kemampuan yang lebih potensial. Hal ini dilihat pada nilai energi ikatan yang lebih tinggi daripada kontrol positif.

Tabel 4 Interaksi derivat *phthalimide* dengan HIV-1 *reverse transcriptase*

Ligan	ΔG_{bind} (kkal/mol)	Residu asam amino yang terlibat berdasarkan model interaksi			
		Ikatan Hidrogen	Ikatan Van der waals	Interaksi π - π	Interaksi Hidrofobik
Senyawa 1	-10,0	-	His235, Lys101, Lys102	Lys103, Pro236, Tyr318, Val106, Leu234, Tyr181, Trp229, Pro95, Leu100, Tyr188	Val179
Senyawa 2	-9,2	-	-	Tyr318, Lys103, Val106, Leu100, Tyr181, Pro95, Trp229	Tyr188, Val106, Val179, Tyr181
Senyawa 3	-9,6	Lys103	-	Val106, Tyr188, Leu100, Tyr181, Trp229, Pro95, Lys103	Phe227, Val179, Leu234
Senyawa 4	-8,8	Lys101, Pro236	-	Val106, Tyr318, Leu234, Pro95, Leu100, Tyr181	Tyr188, Trp229, Leu234
Senyawa 5	-8,4	Gly99	-	Val179, Leu100, Phe227, Tyr188, Leu234, Val106	Leu100, Tyr181, Val106
Senyawa 6	-8,9	Lys101	-	Lys103, Val179, Tyr188, Pro95, Trp229, Tyr181, Leu100	Val179, Tyr181, Tyr188, Leu234, Phe227
Senyawa 7	-8,3	Lys101	-	Tyr188, Val106, Tyr181, Val179, Leu100, Leu234	Tyr181, Pro95, Leu100
Senyawa 8	-9,0	His235	-	Val179, Lys103, Tyr188, Tyr181, Trp229, Leu100	Tyr188, Leu100, Tyr181, Pro95
Senyawa 9	-2,4				
Senyawa 10	-9,3	Lys101	-	Lys103, Val106, Tyr188, Leu100, Tyr181, Trp229, Pro95	Tyr188, Leu234, Val179
Senyawa 11	-9,1	-	-	Lys101, Leu100, Leu234, Val179	Val179, Lys103, Val106, Tyr181

Senyawa 12	-8,7	-	-	Trp229, Leu100, Val179, Lys101	Leu100, Tyr181, Val179, Lys103
Senyawa 13	-8,8	-	-	Leu100, Tyr181, Pro95, Leu234, Val106	Leu100, Tyr181, Pro95, Val179
Senyawa 14	-9,3	-	-	Leu100, Lys101, Val179	Lys103, Leu100, Tyr181, Val179
Senyawa 15	-8,9	-	-	Val106, Val179, Leu100	Val179, Lys103, Lys101, Leu100
Senyawa 16	-9,3	-	-	Tyr188, Leu234, Tyr181, Pro95, Leu100, Val106, Tyr188	Lys103, Leu100, Leu234, Tyr188, Leu100, Val106, Tyr188
Senyawa 17	-8,4	Lys101	-	Val179, Leu100, Val106, Leu234, Phe227, Tyr188	Val179, Val106, Leu100, Tyr318, Tyr181, Leu234, Phe227, Tyr188
Senyawa 18	-8,9	Lys101	-	Tyr181, Pro95, Trp229, Tyr188, Leu100, Val106, Lys103, Tyr318	Tyr188, Tyr318, Val179
Senyawa 19	-7,9	-	-	Lys103, Val179, Leu100, Tyr188, Trp229, Tyr181, Leu234	Leu100, Leu234
Senyawa 20	-8,4	-	-	Val106, Tyr181, Pro95, Trp229, Tyr188, Leu100, Tyr318, Lys103	Val106, Tyr188, Tyr181, Val179
Senyawa 21	-8,9	-	-	Tyr181, Tyr188, Trp229,	Tyr188, Val106, Val179
Senyawa 22	-8,9	Lys103, Lys101	-	Val106, Lys103, Tyr181, Pro95, Trp229, Tyr188	Val179, Tyr181, Leu234
Senyawa 23	-8,9	-	-	Lys101, Leu100, Lys103, Val179	Lys103, Val179, Tyr181, Leu100
Senyawa 24	-8,6	-	-	Val179, Leu100, Phe227, Tyr188, Leu234, Val106	Leu100, Tyr181, Val106
Senyawa 25	-8,5	-	-	Tyr181, Pro95, Trp229, Tyr188, Leu100, Lys103, Val106, Tyr318	Tyr188, Phe227, Leu234, Val179
Senyawa 26	-8,9	-	-	Lys103, Tyr318, Val106, Leu100, Leu234, Trp229, Tyr188	Val106, Leu234, Leu234, Val179

Senyawa 27	-8,2	His235, Tyr318	-	Leu100, Tyr181, Leu234, Phe227, Val106	Lys103, Leu100, Leu234, Tyr188
Senyawa 28	-8,9	Tyr318, His235	-	Tyr181, Pro95, Trp229, Leu100, Tyr188, Lys103, Val106	Tyr188, Leu234, Val179
Senyawa 29	-8,9	His235	-	Pro95, Tyr181, Trp229, Leu100, Tyr188	Tyr188, Phe227, Leu234, Val179
Senyawa 30	-9,0	-	-	Tyr181, Trp229, Pro95, Leu100, Tyr188, Lys103, Val179	Phe227, Leu234, Val179
Senyawa 31	-9,0	-	-	Trp229, Pro95, Tyr188, Leu100	Val106, Tyr188, Tyr181, Leu100, Val179
Senyawa 32	-8,3	-	-	Tyr188, Leu100, Phe227, Leu234, Val106	Tyr181, Leu100, Val106
Senyawa 33	-7,9	His235, Lys101	-	Val106, Tyr318, Lys103, Leu100, Tyr188, Trp229, Tyr181, Pro95	Leu234, Tyr181, Tyr188

Ini menunjukkan bahwa derivat *phthalimide* memiliki potensi sebagai penghambat HIV-1 *reverse transcriptase*. Hasil *docking* kemudian disimpan dalam *format.pdb* dan dilihat interaksinya dengan *software* Discovery Studio Visualizer.

KESIMPULAN

Senyawa derivat *phthalimide* memiliki pola interaksi dengan residu asam amino yang sama dengan senyawa TIBO R 86183 yang merupakan ligan asli makromolekul target HIV-1 *reverse transcriptase*.

DAFTAR PUSTAKA

Ding J. 1995. *Structure of HIV-1 RT/TIBO R 86183 Complex Reveals Similarity in the Binding of Diverse Nonnucleoside Inhibitors*. Structural biology. Vol.

2, number 5, may 1995. Pp 407-415.

Enggar Saputri, Karisma & Fakhmi, Nurul & Kusumaningtyas, Erwinda & Priyatama, Dedy & Santoso, Broto. 2016. *Docking Molekular Potensi Anti Diabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase dengan Autodock-Vina*. Chimica et Natura Acta Vol 4(1): 16-20.

Samee W, Ungwitayatorn J, Matayatsuk C, Pimthon J. 2004. *3D-QSAR Studies on Phthalimide Derivatives as HIV-1 Reverse transcriptase Inhibitors*. ScienceAsia 30 (2004): 81-88.

Talele TT, Khedkar SA and Rigby AC.
2010. *Successful applications of computer aided drug discovery: moving drugs from concept to the clinic*. Current topics in medicinal chemistry. 10(1) : 127-41

Valerie A. Braz, Mary D. Barkley, Rebecca A. Jockusch, and Patrick L. Wintrobe. 2010. *Binding of the Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Efavirenz to HIV-1 Reverse Transcriptase Monomers and Dimers*. PMC Biochemistry. 49(49). 10565-10573.

Analisis Docking Molekuler Senyawa Derivat Phthalimide sebagai Inhibitor Non-Nukleosida HIV-1 Reverse Transcriptase

ORIGINALITY REPORT

19%

SIMILARITY INDEX

MATCH ALL SOURCES (ONLY SELECTED SOURCE PRINTED)

★www.scribd.com

Internet

4%

EXCLUDE QUOTES OFF

EXCLUDE MATCHES OFF

EXCLUDE BIBLIOGRAPHY OFF