



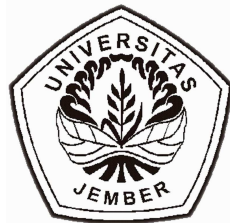
**IDENTIFIKASI RESIDU KRITIS UNTUK KATALISIS
PADA β -LAKTAMASE KELAS C SECARA IN SILICO**

SKRIPSI

Oleh

Iqbal Wildan Alifi
NIM : 0118103011128

JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2007



**IDENTIFIKASI RESIDU KRITIS UNTUK KATALISIS
PADA β -LAKTAMASE KELAS C SECARA IN SILICO**

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan studi pada jurusan Kimia
dan mencapai gelar Sarjana Sains

Oleh

Iqbal Wildan Alifi
NIM : 011810301128

**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2007**

Persembahan

Dengan segenap ketulusan hati, penulis mempersembahkan karya tulis ini untuk:

- *Ayahanda dan Ibunda tercinta, yang selalu menyayangi, melindungi, membimbing dan mendoakan setiap langkah yang kutempuh.*
- *Adikku tersayang Ruli dan Fika, yang telah menyemangatiiku dalam menyelesaikan studi.*
- *Drs. Sudarko, Ph.D, yang telah memberikan banyak pengetahuan tentang dunia Teknologi Informasi.*
- *"Adik²ku" Icho, Ncit(Met Ulah), Ullly, Aix(dewasa dikit), Ciput(dimana kau?), Dayu(makasih printernya), Dee(Kau yang paling ngertiin aku) Thanks for your spirit.*
- *Sobat-sobatku Devit(thanks for all), Ardian, Dony, Rohmad dan Rofik(cepat nyusul ya..) dan semua anak-anak Kimia, terima kasih atas bantuan dan kerja samanya selama kebersamaan kita.*
- *Teman-teman senasib dan seperjuangan, Wawa dan syscamplink crew, Koko(makasih komputernya), dan warga kontrakan bengawan solo(yang rukun).*
- *Pengajar-pengajarku di SDN 2 Genteng, SLTPN 1 Genteng, SMUN 2 Genteng, dan Universitas Jember, hanya Allah yang dapat memberikan balasan atas tugasmu yang mulia.*
- *Almamaterku yang kubanggakan dan kujunjung tinggi.*

Motto

Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman diantara kamu dan yang berilmu pengetahuan beberapa derajat.

(Q.S. Al-Mujaadillah: 11)

Siapa pun yang belum pernah membuat kekeliruan tidak pernah mencoba sesuatu yang baru.

(Albert Einstein)

Sukses itu tidak final sifatnya dan kegagalan itu tidak fatal sifatnya.

(Winston Churchill)

Janganlah puas kan inspirasi dan imajinasimu, dan janganlah menjadi hamba teladan diri sendiri.

(Vincent van Gogh)

Begitu banyak hal indah dalam dunia ini yang dapat kita peroleh selama kita bersedia bekerja untuk mendapatkannya. Namun karena keraguan dan ketidaktahuan, kita telah kehilangan

keberanian untuk mencoba dan kehilangan semua hal yang patut kita dapatkan

(William Shakespeare)

If You Can Think Impossible Thought, You Can Do Impossible Things

(Yoram-Jerry)

Bantulah orang lain meraih sukses dan Anda pun ikut sukses

(Zig Ziglar)

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Iqbal Wildan Alifi

NIM : 011810301128

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya Ilmiah yang berjudul : *Identifikasi Residu Kritis Untuk Katalisis Pada β -Laktamase Kelas C Secara In Silico* adalah benar – benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan substansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi mana pun, serta bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab atas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai dengan sikap ilmiah yang harus dijunjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, Oktober 2007

Yang menyatakan,

Iqbal Wildan Alifi

NIM 011810301128

SKRIPSI

IDENTIFIKASI RESIDU KRITIS UNTUK KATALISIS
PADA β -LAKTAMASE KELAS C SECARA IN SILICO

Oleh

Iqbal Wildan Alifi

NIM 011810301128

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Drs. Sudarko, Ph.D.

Dosen Pembimbing Anggota : Drs. Zulfikar, Ph.D.

PENGESAHAN

Skripsi yang berjudul *Identifikasi Residu Kritis Untuk Katalisis Pada β -Laktamase Kelas C Secara In Silico* telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember pada

Hari :
Tanggal :
Tempat : Fakultas MIPA Universitas Jember
Tim Penguji

Ketua,

Sekretaris,

Drs. Sudarko, Ph.D.
NIP 132 005 050

Anggota I

Drs. Zulfikar, Ph.D.
NIP 131 660 785

Anggota II

Drs. Siswoyo, M.Sc., Ph.D.
NIP 132 056 180

Suardiyanto, S.Si., M.Si.
NIP 132 206 032

Mengesahkan
Dekan,

Ir. Sumadi, MS.
NIP 130 368 784

RINGKASAN

Identifikasi Residu Kritis Untuk Katalisis Pada β -Laktamase Kelas C Secara In Silico; Iqbal Wildan Alifi, 011810301128; 2007: 53 hal; Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Antibiotik β -Laktam merupakan agen antibakteri yang paling banyak digunakan di seluruh dunia, diantaranya penisilin dan cephalosporin. Mekanisme resistansi bakterial yang biasa terjadi pada antibiotik ini adalah produksi enzim β -Laktamase (Ghuysen 1991) yang menghidrolisis ikatan β -Laktam dan menyebabkan β -Laktam menjadi non-aktif. Karena hal tersebut dibutuhkan suatu cara untuk menghambat proses terhidrolisisnya β -Laktam, sehingga β -Laktamase pada suatu tingkatan molekular menarik untuk di kaji. Untuk mengidentifikasi residu β -Laktamase Shalom pada penelitiannya menggunakan metode kombinatorial, dengan membaca sekilas mutagenesis pada 122 posisi di dalam dan disekitar sisi aktif β -Laktamase *Enterobacter cloacae* P99, yang disaring dari sekitar 1000 varian P99 dalam suatu *High-throughput in vivo*, yang diuji kadar logam dan *sequenced* dengan *96-capillary electrophoresis* (Shalom D. Goldberg *et al.* 2003). Salah satu strategi dalam identifikasi residu yang penting pada β -Laktamase *Enterobacter cloacae* P99 dapat dilakukan dengan memodifikasi β -Laktamase kelas C secara *in silico* (simulasi komputer).

Modifikasi β -Laktamase dilakukan secara *in silico* dengan program Modeller 6.2 dan untuk mengetahui efek modifikasi terhadap sensitifitas dan kespesifikannya digunakan program AutoDock 3.0.5. Senyawa substrat dalam penelitian ini yaitu Ampisilin dan inhibitor yang digunakan dalam penelitian ini ada dua jenis, yaitu senyawa Amoxillin, dan Cephadrine. Dari 11 residu signifikan hasil

penelitian Shalom, hanya 7 residu yang menunjukkan efek signifikan pada percobaan ini, diantaranya G61, S64, K67, Q120, Y150, N152 dan K315. Ada 2 residu yang sangat berpengaruh pada katalisis β -Latamase yaitu residu S64 dan Y150, dimana S64 merupakan sisi aktif serin dan Y150 sebagai dasar asilasi dan deasilasi pada katalisis β -Latamase. Pengaruh 2 residu tersebut tidak dijelaskan pada penelitian Shalom.

Kata kunci: β -Latamase, antibiotik, residu, pemodelan homologi, *docking*.

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi. Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan program sarjana strata satu (S-1) pada Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Penulisan skripsi ini tidak terlepas dari dukungan berbagai pihak, untuk itu penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Ir. Sumadi, MS., selaku Dekan Fakultas MIPA Universitas Jember,
2. Drs. Siswoyo, M.Sc., Ph.D., selaku Ketua Jurusan Kimia,
3. Drs. Sudarko, Ph.D., selaku Dosen Pembimbing Utama dan Drs. Zulfikar, Ph.D., selaku Dosen Pembimbing Anggota yang telah memberikan bimbingan dari awal, proses, hingga akhir dari penelitian ini,
4. Drs. Siswoyo, M.Sc., Ph.D., dan Suwardiyanto, S.Si., M.Si., selaku Dosen Penguji yang telah memberikan kritik dan saran serta masukan yang berharga dalam penyempurnaan penyusunan skripsi ini,
5. Segenap Dosen, Teknisi, dan Karyawan Jurusan Kimia FMIPA Universitas Jember, Serta semua pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian dan penulisan skripsi hingga selesai.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan demi kesempurnaan skripsi ini.

Jember, 24 Oktober 2007

Penulis

DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HAMALAN PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
HALAMAN RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Enzim	4
2.1.1 Inhibisi Enzim	6
2.1.2 β –Laktamase	8

2.2 Metode Simulasi	9
2.2.1 Pemodelan Homologi.....	11
2.2.2 Mekanika dan Dinamika Molekul	12
2.2.3 Energi Bebas	14
2.2.4 Grid Maps	18
2.2.5 Analisis Konformasi	21
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	27
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian.....	27
3.2 Alat Penelitian.....	27
3.3 Diagram Alir Penelitian	28
3.3.1 Mutagenesis β -Laktamase.....	28
3.3.2 <i>Docking</i>	28
3.4 Prosedur Penelitian	29
3.4.1 Senyawa Substrat dan Inhibitor	29
3.4.2 Penyiapan Ligand.....	30
3.4.3 Penyiapan β -Laktamase	31
3.3.4 <i>Docking</i>	32
3.4.5 Visualisasi	33
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	34
4.1 Proses Mutasi <i>in silico</i>	34
4.2 Efek Mutasi β -laktamase pada Substrat.....	36
4.3 Efek Mutasi β -laktamase pada Inhibisi Amoxilin	39
4.4 Efek Mutasi β -laktamase pada Inhibisi Chepradine	41

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN..... 48
5.1 Kesimpulan 48
5.2 Saran 49

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1.1 hasil penelitian Shalom D. Goldberg et al.....	2
Tabel 3.1 Struktur Substrat dan Inhibitor	29
Tabel 4.1 Data Hasil Docking Substrat.....	36
Tabel 4.2 Data Hasil Docking Substrat dengan Grid 100x100x100.....	36
Tabel 4.3 Data Hasil Docking Amoxilin	40
Tabel 4.4 Data Hasil Docking Cephadrine	42
Tabel 4.5 Data Hasil Docking Cephadrine dengan Grid 100x100x100..	43

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Plot inhibisi β -Laktamase P-99, pada hidrolisis cephalosporin	7
Gambar 2.2 Pemodelan Perbandingan Protein. Pertama, struktur 3D template dipasangkan dengan sequence target yang akan dimodelkan (SEQ). Kedua, sifat yang berhubungan, seperti jarak C_{α} - C_{α} , ikatan hidrogen, sudut dihedral, ditransfer dari template ke target. Ketiga, model 3D diperoleh dengan menyimpulkan semua hubungan yang telah diperoleh	12
Gambar 2.3 Siklus Termodinamika Pembentukan Kompleks Protein-inhibitor	16
Gambar 2.4 <i>Grid Maps</i> . Ligan terdapat dalam pusat grid map, terletak dalam sisi aktif protein. Dalam kasus ini, grid map mengelilingi protein secara keseluruhan. Spasi grid sama dalam semua dimensi (Morris, <i>et al.</i> , 2001)	19
Gambar 2.5 Interaksi Energi Potensial Van der Waals (Morris, <i>et al.</i> , 2001)	20
Gambar 2.6 Model Ikatan Hidrogen (Morris <i>et al.</i> , 2001).....	21
Gambar 2.7 Ilustrasi Pencarian Lokal Genotip dan Fenotip (Hart, 1994).....	26
Gambar 4.1 Beberapa Residu yang Disubstitusi.....	36
Gambar 4.2 Grafik k_I Ampisilin	37

Gambar 4.3 Grafik k_1 Grid 100x100x100 dan k_{cat} Ampisilin Hasil Penelitian Shalom <i>et.al</i>	38
Gambar 4.4 Model Pengikatan Substrat dengan Sisi Aktif Serin pada β -laktamase <i>wild type</i>	39
Gambar 4.5 Model Pengikatan Substrat dengan Sisi Aktif Serin pada Mutan S64T	40
Gambar 4.6 Grafik Konstanta Inhibisi Amoxilin.....	41
Gambar 4.7 Model Pengikatan dengan Sisi Aktif Serin pada β -laktamase <i>wild type</i>	42
Gambar 4.8 Grafik Konstanta Inhibisi Chepradine	43
Gambar 4.9 Grafik k_1 Grid 100x100x100 dan k_{cat} Cephhradine Hasil penelitian Shalom <i>et.al</i>	44
Gambar 4.10 Ikatan hydrogen <i>Tyr150</i> dengan <i>Lys67</i> dan <i>Lys315</i>	45
Gambar 4.11 Model Pengikatan Chepradine dengan Sisi Aktif Serin $\pi\alpha\delta\alpha$ β -laktamase <i>wild type</i>	45
Gambar 4.12 Perbandingan k_1 ketiga senyawa β -laktam	46