



**MODIFIKASI INHIBITOR METHOTREXATE TERHADAP KERJA ENZIM
DIHYDROFOLATE REDUCTASE PADA SEL KANKER
SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

Oleh:

**Deni Hendriyanto
NIM 071810301061**

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

2014



**MODIFIKASI INHIBITOR METHOTREXATE TERHADAP
KERJA ENZIM *DIHYDROFOLATE REDUCTASE*
PADA SEL KANKER SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat
untuk menyelesaikan Program Studi Kimia (S1)
dan mencapai gelar Sarjana Sains

Oleh

**Deni Hendriyanto
NIM 071810301061**

**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2014**

PERSEMBAHAN

Dengan mengucapkan syukur Alhamdulillah, saya persembahkan skripsi ini kepada:

1. Ayahanda Amam Riyadi dan Ibunda Katimah tercinta yang selalu memberikan kasih sayang, dukungan, pengorbanan, bimbingan serta doa yang terbaik kepada ananda;
2. Ibu Mesinah, Bapak Ari Susanto, Bapak Boiran dan seluruh keluarga besar yang telah begitu banyak memberikan dorongan, motivasi serta dukungannya;
3. bapak dan ibu guru TK Dharma Insani, SDN Sempu VII, SMPN I Genteng, SMAN 2 Genteng, serta dosen kimia FMIPA Universitas Jember;
4. Almamater FMIPA dan Universitas Jember.

MOTTO

“Sesungguhnya bersama kesulitan pasti ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai dari suatu urusan, tetaplah bekerja keras untuk urusan yang lain”

(Asy-Syarh: 6-7)*

“Hidup sempurna adalah ketika kamu sanggup menerima dan menyikapi apapun yang ada dengan gembira dan sedikit tawa manis”

(INA)**

Departemen Agama Republik Indonesia. 2008. Al-Qur'an dan Terjemahan. Jakarta:

CV. Pustaka Al-Kautsar.*

Kumpulan kata bijak.com**

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Deni Hendriyanto

NIM : 071810301061

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul **“Modifikasi Inhibitor Methotrexate Terhadap Kerja Enzim *Dihydrofolate Reductase* Pada Sel Kanker Secara *In Silico* ”** adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada institusi manapun dan 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 ada tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 17 Januari 2014

Yang Menyatakan,

Deni Hendriyanto

NIM 071810301061

SKRIPSI

**MODIFIKASI INHIBITOR METHOTREXATE TERHADAP
KERJA ENZIM *DIHYDROFOLATE REDUCTASE* PADA SEL
KANKER SECARA *IN SILICO***

Oleh

**Deni Hendriyanto
NIM 071810301061**

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Drs. Sudarko, PhD

Dosen Pembimbing Anggota : Drs. Zulfikar, PhD

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Modifikasi Inhibitor Methotrexate Terhadap Kerja Enzim *Dihydrofolate Reductase* Pada Sel Kanker Secara *In Silico*” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Jurusan Kimia Universitas Jember pada

hari, tanggal :

tempat : Fakultas MIPA Universitas Jember

Tim Penguji:

Ketua,

Sekretaris,

Drs. Sudarko, Ph.D
NIP. 196903121992031002

Drs. Zulfikar, Ph.D
NIP. 196310122987021001

Anggota

Penguji I,

Penguji II,

drh. Wuryanti Handayani, M.Si.
NIP. 196008221985032002

Drs. Ach. Sjaifullah M.Sc, Ph.D
NIP 195910091986021001

Mengesahkan
Dekan,

Prof. Drs. Kusno, DEA, Ph.D.
NIP 196101081986021001

RINGKASAN

Modifikasi Inhibitor Methotrexate Terhadap Kerja Enzim *Dihydrofolate Reductase* Pada Sel Kanker Secara *In Silico*; Deni Hendriyanto, 071810301061; 2014: 85 halaman; Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan kelainan siklus sel yang menimbulkan kemampuan sel untuk tumbuh tidak terkendali (pembelahan sel melebihi batas normal) dan menyerang jaringan biologis di dekatnya. bermigrasi ke jaringan tubuh yang lain melalui sirkulasi darah atau sistem limfatik.

Obat yang biasa digunakan untuk mengobati penyakit kanker dan dijual di apotik adalah Methotrexate. Obat ini merupakan antimetabolit yang akan menghambat enzim *Dihydrofolate Reductase* (DHFR) sel kanker sehingga sel tidak bisa berkembang. Namun Methotrexate memiliki efek samping penurunan sel darah putih, radang paru – paru, sakit kepala dan lain – lain jika dikonsumsi lebih dari 2 bulan. Oleh karena itu, penelitian melakukan modifikasi struktur Methotrexate sehingga di harapkan mendapatkan struktur baru yang memiliki nilai aktifitas yang mirip dengan Methotrexate secara teoritik dan bisa menjadi referensi struktur bagi peneliti selanjutnya yang berminat menguji toksisitas baik secara teoritik atau eksperimen.

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah 3D-QSAR dan Docking, dimana untuk menyeleksi aktivitas terbaik suatu senyawa menggunakan metode 3D-QSAR dan kemudian 10 struktur terbaik diuji dengan metode Docking untuk melihat interaksi senyawa yang didapat dengan enzim DHFR sekaligus validasi nilai aktivitasnya yang dilihat dari plot korelasi nilai aktivitas teoritik docking dengan nilai aktivitas teoritik perhitungan 3D-QSAR. Docking digunakan sebagai validasi karena sesuai dengan hasil penelitian Troot(2011) yang menyatakan bahwa docking dapat memprediksi posisi dan nilai aktivitas sebesar 80% dari total hasil eksperimen.

Dari hasil penelitian 3D-QSAR persamaan terbaik yang didapat pada penelitian ini memiliki nilai R^2 plot nilai aktivitas eksperimen dengan nilai aktivitas prediksi data training sebesar 0,863 dan nilai R^2 data test sebesar 0,768. Untuk nilai aktivitas prediksi dari docking dalam penelitian ini belum bisa digunakan untuk justifikasi karena nilai plot 100 senyawa antara nilai aktivitas prediksi docking dengan nilai aktivitas eksperimen sebesar 0,001 dan plot korelasi nilai aktivitas prediksi perhitungan docking dengan nilai aktivitas prediksi perhitungan 3D-QSAR sebesar 0,012 namun docking dapat memprediksi posisi inhibitor pada sisi aktif. Oleh karena itu yang digunakan untuk justifikasi senyawa dengan aktivitas terbaik adalah hasil perhitungan 3D-QSAR. Senyawa terbaik hasil modifikasi adalah dengan mengganti gugus $-\text{COOH}$ dengan $-\text{SO}_3\text{H}$ dan nilai aktivitas prediksinya dalam bentuk pIC_{50} adalah 14,58676.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat, hidayah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Modifikasi Inhibitor Methotrexate Terhadap Kerja Enzim *Dihydrofolate Reductase* Pada Sel Kanker Secara *In Silico*”. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada :

1. Drs. Sudarko, Ph.D selaku dosen pembimbing utama dan Drs. Zulfikar, Ph.D selaku dosen pembimbing anggota yang selalu menyediakan waktu dan telah memberikan pengarahan, saran, maupun bimbingan dalam penelitian dan penulisan skripsi ini;
2. drh. Wuriyanti Handayani, M.Si selaku dosen penguji I dan Drs. Ach. Sjaifullah, M.Sc, Ph.D selaku dosen penguji II yang telah memberikan kritik, saran dan masukan yang membangun dalam penulisan skripsi ini;
3. Drs. Mukh Mintadi, M.Si. selaku dosen pembimbing akademik yang telah membimbing dan memberikan nasehat selama penulis menjadi mahasiswa;
4. Suwardiyanto, S.si, M.si, Drs. Siswoyo, M.Sc, PhD, Ika Oktavianawati, S.si, M.Sc, Tanti Haryati, S.si, M.si dan semua dosen kimia yang telah memotivasi, membimbing dan memberikan ilmu yang sangat bermanfaat.
5. Adikku tercinta I. Wasiah, S.Pd, Erwin dan Arika A.S serta saudara – saudaraku semua atas doa dan semangat yang selalu mengisi di setiap hariku dalam suka maupun duka dan telah banyak memberikan makna sebuah persaudaraan dalam keluarga;`
6. rekan kerja Ike D.K.W dan Rahmad S. dalam susah maupun senang bersama mulai awal hingga menjadi Sarjana Kimia;

7. Ribka S.si, Elis S.si, Septi S.si dan Ardi S.si, M.Si yang telah membantu dalam kelancaran penelitian ini;
8. teman-teman seperjuangan Kimia 2007 yang telah banyak memberi motivasi dan menambah warna hidup selama ini;
9. seluruh anggota organisasi PCN dan PCW yang telah membantu dalam pengetikan, pembenahan serta seluruh pihak yang telah membantu dalam penelitian dan penyelesaian skripsi ini, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat.

Jember, 17 Desember 2014

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSEMBAHAN	ii
HALAMAN MOTTO	iii
HALAMAN PERNYATAAN.....	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	v
HALAMAN PENGESAHAN.....	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA.....	ix
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Batasan Masalah.....	3
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.5 Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Enzim.....	4
2.1.1 Inhibisi Enzim	5
2.1.2 Enzim DHFR.....	8
2.2 3D-QSAR.....	10
2.3 Modifikasi Molekul	15
2.4 Docking Vina.....	17
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	21
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	21

3.2 Alat Penelitian.....	22
3.3 Diagram Alir Penelitian.....	22
3.4 Prosedur Penelitian	26
3.4.1 Modifikasi Struktur	26
3.4.2 Analisis 3D-QSAR.....	26
3.4.3 Docking	26
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	29
4.1 Analisis 3D-QSAR	29
4.2 Docking Vina	34
4.3 Justifikasi Inhibitor Modifikasi Terbaik.....	38
BAB 5. PENUTUP.....	40
5.1 Kesimpulan	40
5.2 Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN.....	44

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Siklus metabolit dihydrofolate sel kanker	8
Gambar 2.2 Reaksi DHF menjadi THF	8
Gambar 2.3 Struktur kompleks DHFR dengan MTX	9
Gambar 2.4 Struktur MTX	9
Gambar 2.5 Reaksi Methotrexate dalam sisi aktif	10
Gambar 2.6 Tabel Bioisosterik	16
Gambar 2.7 Tahap pembuatan obat	16
Gambar 2.8 Siklus pembentukan kompleks protein-inhibitor <i>in vacuo</i>	20
Gambar 3.1 Daerah modifikasi Methotrexate	22
Gambar 4.1 Plot data training MLR	31
Gambar 4.2 Plot data tes MLR	31
Gambar 4.3 Plot data training PLS	33
Gambar 4.4 Plot data tes PLS	33
Gambar 4.5 Simulasi Mtx eksperimen dengan Docking	35
Gambar 4.6 Simulasi hasil Docking pada variasi exhaustiveness	36
Gambar 4.7 Plot data IC ₅₀ Docking Vs 3D-QSAR	37
Gambar 4.8 Struktur inhibitor terbaik hasil prediksi	39

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Data tes dan training	44
B. Data hasil modifikasi.....	56
C. Parameter kimia fisika untuk analisis 3d-qsar.....	82
D. Definisi parameter kimia fisika untuk analisis 3d-qsar	84