



**MODIFIKASI INHIBITOR SB-3CT UNTUK MENGHAMBAT KERJA
MATRIKS METALLOPROTEINASE 2 DALAM PENYEBARAN
SEL KANKER SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

Oleh

Septi Anggraini

NIM 071810301078

**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2011**



**MODIFIKASI INHIBITOR SB-3CT UNTUK MENGHAMBAT KERJA
MATRIKS METALLOPROTEINASE 2 DALAM PENYEBARAN
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

Septi Anggraini

NIM 071810301078

**JURUSAN KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS JEMBER
2011**

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Ayahanda Priyanto, dan Ibunda Rawiyati tercinta yang tidak pernah lelah dan tidak pernah henti-hentinya mendo'akan, mendidik dan mengarahkan setiap langkah Ananda dengan penuh kasih sayang dan kesabaran, serta mendukung dan memotivasi dengan segenap upaya. Tidak ada yang bisa membalas semua kasih sayang kalian kecuali Allah SWT;
2. Agung Puji Setyawan, S.Kom dan Ali Mathofani tersayang yang tidak pernah lelah memberikan dukungan dan motivasi. Teruslah berkarya untuk meraih cita-cita kalian;
3. Keluarga dan orang-orang yang penulis cintai;
4. Almamater tercinta, Kimia FMIPA Universitas Jember.

MOTO

Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya sesudah
kesulitan itu ada kemudahan.

(Terjemahan Surat Al-Insyirah ayat 5-6)^{*)}

Sesungguhnya perintah-Nya apabila Dia menghendaki sesuatu hanyalah berkata
kepadanya, “Jadilah!” Maka terjadilah ia.

(Terjemahan Surat Yasin ayat 82)^{*)}

^{*)} Departemen Agama Republik Indonesia. 1998. Al-Qur'an dan Terjemahannya. Semarang:
PT Kumudasmoro Grafindo.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

nama : Septi Anggraini

NIM : 071810301078

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya tulis ilmiah yang berjudul “Modifikasi Inhibitor SB-3CT Untuk Menghambat Kerja Matriks Metalloproteinase 2 Dalam Penyebaran 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 bertanggungjawab 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 mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademis jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 26 September 2011

Yang menyatakan,

Septi Anggraini

NIM 071810301078

SKRIPSI

**MODIFIKASI INHIBITOR SB-3CT UNTUK MENGHAMBAT KERJA
MATRIKS METALLOPROTEINASE 2 DALAM PENYEBARAN
SEL KANKER SECARA *IN SILICO***

Oleh

Septi Anggraini

NIM 071810301078

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Drs. Sudarko, Ph.D

Dosen Pembimbing Anggota : dr. Edy Junaedi, M.Sc

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Modifikasi Inhibitor SB-3CT Untuk Menghambat Kerja Matriks Metalloproteinase 2 Dalam Penyebaran Sel Kanker Secara *In Silico*” telah diuji dan disahkan pada :

hari, tanggal :

tempat : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Jember.

Tim Penguji:

Ketua (DPU),

Sekretaris (DPA),

Drs. Sudarko, PhD.
NIP 196903121992031002

dr. Edy Junaedi, M.Sc.
NIP 197508012001121003

Penguji I

Penguji II

Drs. Zulfikar, PhD.
NIP 196310121987021001

Drs. Siswoyo, MSc, PhD.
NIP 196605291993031003

Mengesahkan
Dekan,

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

RINGKASAN

Modifikasi Inhibitor SB-3CT Untuk Menghambat Kerja Matriks Metalloproteinase 2 Dalam Penyebaran Sel Kanker Secara *In Silico*; Septi Anggraini, 071810301078; 2011: 66 halaman; Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Kanker adalah suatu kondisi dimana sel telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat, dan tidak terkendali. Kanker berasal dari bahasa Latin “crab”, yang menggambarkan pergerakan sel kanker yang menyebar ke seluruh tubuh manusia. Penyebaran sel kanker salah satunya dipengaruhi oleh enzim Matriks Metalloproteinase 2 (MMP2) yang merupakan enzim proteolitik yang diduga berperan penting dalam pertumbuhan sel kanker. MMP2 memotong ikatan peptida seperti Gly-Val, Gly-Leu, Gly-Glu, Gly-Asn, dan Gly-Ser dalam merusak kolagen menjadi peptida yang lebih kecil (Seltzer et al., 1981,1990). Kadar MMP2 yang tinggi menyebabkan proses degradasi jaringan menjadi lebih cepat dan proses invasi (penyebaran) sel kanker akan lebih mudah sehingga diperlukan obat (inhibitor) yang dapat bekerja secara signifikan dalam menghambat kinerja MMP2. Inhibitor yang selektif dalam menghambat kerja MMP2 yakni inhibitor SB-3CT (Fisher et al., 2006). Inhibitor SB-3CT mengandung gugus tiol yang berikatan dengan ion zink.

Obat untuk kanker saat ini diketahui belum bekerja secara maksimal. Obat-obat tersebut belum sepenuhnya menyembuhkan kanker, melainkan hanya menghambat pertumbuhan sel kanker, maka pada penelitian ini dilakukan modifikasi struktur SB-3CT guna mendapatkan kemampuan inhibisi yang lebih efektif dalam menghambat kinerja dari enzim MMP2. Modifikasi inhibitor SB-3CT pada penelitian ini berdasarkan pada pendekatan substituen bioisosterik. Kemampuan inhibisi dari inhibitor modifikasi diprediksi secara *in silico*. Metode analisis yang digunakan yakni metode QSAR dan *docking*.

Modifikasi inhibitor SB-3CT berdasarkan substituen bioisosterik menghasilkan 77 senyawa baru hasil modifikasi yang selanjutnya ditentukan kemampuan inhibisinya dengan analisa QSAR. Metode QSAR yang digunakan pada penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan antara lain jumlah senyawa yang digunakan kurang mencukupi sebagai senyawa training dan senyawa test serta jumlah parameter yang digunakan pada penelitian ini kurang mempengaruhi aktivitas karena keterbatasan parameter pada software yang digunakan. Oleh sebab itu perlu dilakukan uji hasil analisa QSAR dengan metode lain yakni *docking*. Adanya keterbatasan pada QSAR menyebabkan hasil analisa QSAR tidak berkorelasi dengan *docking* sehingga QSAR pada penelitian ini tidak dapat digunakan untuk menentukan nilai kemampuan inhibisi inhibitor modifikasi SB-3CT. Oleh karena itu penentuan kemampuan inhibisi didasarkan pada analisa *docking*.

Berdasarkan analisa *docking* hasil yang diperoleh dari penelitian ini menghasilkan 2 calon inhibitor baru yang mampu menghambat kerja MMP2. Model inhibitor tersebut merupakan hasil modifikasi menggunakan iod (daerah 1) dan aziridine1-carbonitril (daerah 2). Sedangkan untuk hasil modifikasi inhibitor yang kedua menggunakan brom (daerah 1) dan aziridine1-carbonitril (daerah 2). Calon inhibitor baru tersebut lebih efektif menghambat kinerja dari enzim MMP2 dan diprediksi memiliki kemampuan inhibisi 11 kali dan 8 kali lebih besar dibandingkan dengan inhibitor SB-3CT yang belum dimodifikasi.

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Modifikasi Inhibitor SB-3CT Untuk Menghambat Kerja Matriks Metalloproteinase 2 Dalam Penyebaran 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. Prof. Drs. Kusno, DEA, Ph.D, selaku Dekan Fakultas MIPA Universitas Jember;
2. Bapak Drs. Achmad Sjaifullah, M.Sc., Ph.D., selaku ketua Jurusan Kimia Fakultas MIPA Universitas Jember;
3. Bapak Drs. Sudarko, Ph.D dan dr. Edy Junaedi, M.Sc selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu dan pikiran guna memberikan bimbingan dan pengarahan demi terselesainya penulisan skripsi ini;
4. Bapak Drs. Zulfikar Ph.D dan Bapak Drs. Siswoyo, M.Sc, Ph.D. selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan kritik dan saran demi kesempurnaan skripsi ini;
5. Ibu Asnawati, S.Si, M.Si, dosen-dosen FMIPA umumnya dan dosen-dosen Jurusan Kimia khususnya yang telah memberikan ilmu kepada penulis;
6. Mohammad Ardiansyah Surya Negara, S.Si., yang telah banyak meluangkan waktu untuk menjawab setiap pertanyaan;
7. teman seperjuangan penulis dalam penelitian (Ribka Wulandari dan Elis Nurfaidah) yang telah banyak membantu terselesainya skripsi ini, terimakasih untuk bantuan, motivasi dan kerja samanya;
8. Bayu Tirtoaji yang tak henti-hentinya memberikan motivasi dan perhatiannya, serta Silvi, Ifa, Nungky, dan Vera yang telah sudi membaca dan memberi saran selama berlangsungnya penyelesaian skripsi ini;

9. Bapak Edi dan seluruh karyawan Laboratorium Kimia Jurusan Kimia Universitas Jember yang telah banyak membantu;
10. semua rekan-rekan penulis angkatan '07 atas semua bantuan dan dukungannya.
11. semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah banyak membantu terselesainya penulisan skripsi ini, penulis ucapkan terima kasih.

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

Jember, 26 September 2011

Septi Anggraini

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PERSEMBAHAN	ii
MOTTO	iii
PERNYATAAN	iv
HALAMAN PEMBIMBINGAN	v
HALAMAN PENGESAHAN	vi
RINGKASAN	vii
PRAKATA	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Batasan Masalah	5
1.4 Tujuan	5
1.5 Manfaat	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Enzim	6
2.1.1 Inhibisi Enzim.....	8
2.1.2 Kofaktor Enzim	10
2.1.3 Matriks Metalloproteinase (MMP)	10
2.1.4 Matriks Metalloproteinase 2 (MMP2)	12
2.2 Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (QSAR)	19
2.3 Modifikasi Molekul	24
2.4 Metode Simulasi	25

2.4.1 Energi Bebas	27
2.4.2 Grid Maps	32
BAB 3. METODE PENELITIAN	36
3.1 Tempat dan Waktu Penelitian	36
3.2 Alat Penelitian	36
3.3 Diagram Alir Penelitian	37
3.3.1 Analisa QSAR	37
3.3.2 Modifikasi Inhibitor.....	37
3.3.2 Docking.....	38
3.4 Prosedur Penelitian	38
3.4.1 Analisis QSAR.....	38
3.4.2 Docking.....	40
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	43
4.1 Analisis QSAR	43
4.2 Justifikasi Hasil QSAR Dengan Hasil Docking	52
BAB 5. PENUTUP	61
5.1 Kesimpulan	61
5.2 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Struktur inhibitor SB-3CT dan turunan SB-3CT.....	18
2.2 Substituen Bioisosterik	25
3.1 Substituen Bioisosterik.....	40
4.1 Nilai korelasi variabel sifat kimia senyawa terhadap nilai $\text{Log } 1/k_i$	44
4.2 Nilai hasil eksperimen dengan nilai prediksi model.....	45
4.3 Nilai kemampuan inhibisi untuk penggantian gugus fungsi inhibitor SB-3CT pada daerah 1	47
4.4 Nilai kemampuan inhibisi untuk penggantian gugus fungsi inhibitor SB-3CT pada daerah 2.....	50
4.5 Inhibitor modifikasi yang memiliki nilai kemampuan inhibisi lebih baik dari pada inhibitor SB-3CT	51
4.6 Senyawa modifikasi yang memiliki probabilitas dan nilai k_i yang lebih baik dari inhibitor SB-3CT	58

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Skema diagram domain Matriks Metallopretinase	13
2.2 Mekanisme aktivasi Pro-MMP2	14
2.3 Struktur kristal Matriks Metalloproteinase 2	15
2.4 Mekanisme proses angiogenesis	16
2.5 Struktur senyawa SB-3CT inhibitor	17
2.6 Interaksi antara inhibitor SB-3CT dengan sisi aktif enzim MMP2	17
2.7 Siklus termodinamika pembentukan kompleks protein-inhibitor	30
2.8 Grid Maps	33
2.9 Interaksi energi potensial Van Der Waals	34
2.10 Model ikatan hidrogen	35
3.1 Daerah modifikasi struktur inhibitor SB-3CT	39
4.1 Grafik hubungan nilai prediksi SB-3CT dengan nilai hasil eksperimen	46
4.2 Grafik hubungan nilai konstanta inhibisi (k_i) antara hasil <i>docking</i> dengan data eksperimen	55
4.3 Grafik hubungan nilai konstanta inhibisi (k_i) antara hasil QSAR dengan data eksperimen.....	56
4.4 Grafik hubungan nilai konstanta inhibisi (k_i) antara hasil QSAR dengan docking menggunakan 40 senyawa terbaik menurut QSAR....	56
4.5 Interaksi antara inhibitor SB-3CT dengan enzim MMP2.....	59
4.6 Interaksi antara inhibitor modifikasi nomor 3 dengan enzim MMP2...	60
4.7 Interaksi antara inhibitor modifikasi nomor 5 dengan enzim MMP2...	60

DAFTAR LAMPIRAN

A.	Persamaan Linier Hasil Analisis QSAR	67
B.1	Data Nilai Log $1/k_i$ Prediksi Hasil Analisa QSAR untuk Senyawa Eksperimen	71
B.2	Data Nilai Kemampuan Inhibisi (k_i) Prediksi Hasil Analisa QSAR untuk Semua Inhibitor Modifikasi.....	72
C.1	Data Nilai Konstanta Inhibisi (k_i) Hasil Docking untuk Senyawa Eksperimen	80
C.2	Data Nilai Konstanta Inhibisi (k_i) Hasil Docking untuk Semua Inhibitor Modifikasi	81
D.	Nilai k_i Eksperimen, k_i prediksi QSAR dan k_i Docking dari Senyawa Turunan SB-3CT	89
E.	40 Senyawa Hasil Modifikasi Terbaik Menurut QSAR	90