

A stylized molecular model icon consisting of a central dark grey sphere with a white dot, connected by thin lines to three other spheres of varying sizes (one large, two smaller) arranged in a triangular pattern. A faint circular outline surrounds the central sphere.

PEMODELAN MOLEKUL
dalam
KIMIA MEDISINAL



GRAHA ILMU

PEMODELAN MOLEKUL
dalam
KIMIA MEDISINAL



JUTTI LEVITA
RESMI MUSTARICHIE

PEMODELAN MOLEKUL DALAM KIMIA MEDISINAL

Oleh : Jutti Levita

Resmi Mustarichie

Edisi Pertama

Cetakan Pertama, 2012

Hak Cipta © 2012 pada penulis,
Hak Cipta dilindungi undang-undang. Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apa pun, secara elektronik maupun mekanis, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman lainnya, tanpa izin tertulis dari penerbit.



GRAHA ILMU

Ruko Jambusari No. 7A

Yogyakarta 55283

Telp. : 0274-889836; 0274-889398

Fax. : 0274-889057

E-mail : info@grahailmu.co.id

Levita, Jutti; Mustarichie, Resmi

PEMODELAN MOLEKUL DALAM KIMIA MEDISINAL/Jutti Levita;
Resmi Mustarichie

-Edisi Pertama - Yogyakarta; Graha Ilmu, 2012
viii + 90 hlm, 1 Jil. : 23 cm.

ISBN: 978-979-756-832-0

1. Kimia

2. Kesehatan

I. Judul

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Buku ajar ini disusun untuk memenuhi kebutuhan mahasiswa mengenal pemodelan molekul, terutama sebagai penunjang ilmu Kimia Medisinal. Di dalam buku ini dibahas tentang representasi ligan, analisis kantung ikatan beberapa makromolekul, jenis-jenis interaksi antara ligan dengan makromolekul, serta hubungan antara pemodelan molekul dengan studi *in vitro* dan *in vivo*. Selain itu juga diberikan beberapa *freeware* pemodelan molekul yang dapat diakses secara non-komersial situs-situs tertentu. Beberapa contoh yang dituliskan di dalam buku ini adalah merupakan hasil penelitian penulis beserta *team*, yang telah dipublikasikan di dalam jurnal nasional dan internasional, serta dipresentasikan di dalam seminar nasional dan internasional.

Pada saat menyusun buku ajar ini, penulis banyak didukung oleh teman-teman dalam Kelompok Kepakaran Farmakokimia Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, dan ilmuwan-ilmuwan dari Kelompok Keilmuan Farmakokimia Sekolah Farmasi Institut Teknologi Bandung, terutama Bapak Prof. Dr. Slamet Ibrahim, Bapak Dr. As'ari Nawawi, dan pengulas buku kami, Bapak Prof. Dr. Daryono Hadi

T., serta banyak pihak yang tidak dapat disebutkan satu demi satu. Semoga Allah SWT membalas kebaikan semuanya dengan ridho dan kemuliaan dari sisi-NYA, amin.

Akhir kata, semoga buku ajar ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua dalam obat baru, terutama senyawa bioaktif yang berasal dari bahan alam.

Bandung, November 2011

Penulis.

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	vii
BAB 1 PENGANTAR PEMODELAN MOLEKUL DALAM KIMIA MEDISINAL	1
1.1 Pendahuluan	1
1.2 Minimisasi Energi	8
1.3 Beberapa Perangkat Lunak Pemodelan Molekul	11
1.4 Jenis Interaksi dalam Kompleks Obat-Reseptor	18
1.5 Representasi Molekul Ligan	28
1.6 Penghitungan Sifat Molekul dengan Metode Semi Empirik	32
BAB 2 ANALISIS KANTUNG IKATAN MAKROMOLEKUL	35
2.1 Kantung ikatan CYP1A2	36
2.2 Kantung ikatan COX-2	38
2.3 Kantung ikatan NF-kappaB	41
2.4 Kantung Ikatan Reseptor Estrogen Manusia	44
2.5 Kantung ikatan HIV-Protease	50
2.6 Kantung Ikatan Peroxisome Proliferators-Activated	

BAB 3	INTERAKSI OBAT DENGAN RESEPTOR	55
3.1	Teori Penempatan (<i>Occupancy Theory</i>)	57
3.2	Teori Laju (<i>Rate Theory</i>)	58
3.3	Teori Kesesuaian-Terinduksi (<i>Induced-Fit Theory</i>)	59
3.4	Teori Pertubasi Makromolekul	60
3.5	Teori Aktivasi-Agregasi	60
3.6	Mekanisme Interaksi Obat dengan Reseptor	62
BAB 4	STUDI IN SILICO, IN VITRO, DAN IN VIVO	65
4.1	Interaksi Andrografolid dengan Enzim COX-2	66
4.2	Interaksi Andrografolid dengan NF-kappaB	69
4.3	Interaksi Genistein dengan COX-2	70
BAB 5	PENGGUNAAN INTERNET UNTUK PEMODELAN MOLEKUL	73
5.2	Blog	73
5.2	Informasi Senyawa	74
DAFTAR PUSTAKA		77
TENTANG PENULIS		81

1

PENGANTAR PEMODELAN MOLEKUL DALAM KIMIA MEDISINALL

1.1 Pendahuluan

Apakah yang disebut dengan pemodelan molekul? Pemodelan dalam istilah matematika artinya penghitungan atau prediksi, sedangkan istilah molekul di sini adalah molekul senyawa kimia/obat. Pemodelan molekul, terutama yang digunakan untuk meniru atau memprediksi bagaimana perilaku molekul obat di dalam tubuh melalui perhitungan komputasi, sangat penting perannya di dalam ilmu Kimia Medisinal.

Definisi Kimia Medisinal menurut komisi khusus IUPAC (*The International Union of Pure and Applied Chemistry*) adalah ilmu yang membahas tentang penemuan, pengembangan, identifikasi dan interpretasi bekerjanya senyawa bioaktif pada tingkat molekular. Kimia Medisinal juga mempelajari penelaahan, identifikasi dan sintesis hasil metabolisme obat dan senyawa bioaktifnya. Selain itu ilmu ini juga membahas tentang perancangan senyawa kimia baru serta pengembangannya menjadi obat, yang meliputi isolasi senyawa dari bahan alam atau sintesis molekul baru, mempelajari hubungan antara struktur senyawa alam dan/atau sintetik dengan aktivitas biologinya, menganalisis interaksi senyawa-senyawa tersebut dengan berbagai jenis

reseptor, termasuk enzim-enzim dan DNA, menentukan sifat-sifat absorpsi, transport, dan distribusi senyawa-senyawa tersebut, mempelajari transformasi senyawa kimia tersebut menjadi senyawa metabolitnya, serta bagaimana ekskresinya. Pada intinya, kimia medisinal mempelajari sifat-sifat molekul senyawa ligan, makromolekul target, serta interaksi antara keduanya, yang digunakan sebagai acuan untuk merancang dan mengembangkan obat baru.

Sebenarnya disadari atau tidak, ilmu Kimia Medisinal telah diterapkan ribuan tahun yang silam. Sejak dahulu manusia mencari cara mengobati penyakit dengan mengunyah dedaunan, buah-buahan, akar, dan kulit kayu. Cara pengobatan kuno, yang tercatat sekitar 5100 tahun yang lalu, diungkapkan oleh Kaisar Cina Shen Nung di dalam bukunya berjudul *Pen Ts'ao*, yaitu akar tanaman *Ch'ang Shan* (*Dichroa febrifuga*) digunakan untuk mengobati demam. Senyawa ini mengandung alkaloid, yang hingga kini digunakan untuk mengobati malaria. Tanaman lain adalah *Ma Huang* (*Ephedra sinica*) diketahui mengandung efedrin, yaitu obat yang dapat meningkatkan tekanan darah serta mengurangi spasme bronkhial. Tanaman ini juga digunakan sebagai stimulan jantung, peluruh keringat, serta pada pengobatan asma, demam, serta pelega hidung dan dada (Silverman, 2004).

Theophrastus pada 300 SM, menyebutkan bahwa getah opium dapat digunakan sebagai penghilang nyeri, kemudian pada abad ke-10

ilmu Kimia
Medisinal telah diterapkan
ribuan tahun yang silam