



**MODIFIKASI INHIBITOR *CELECOXIB* UNTUK MENGHAMBAT
KERJA ENZIM *CYCLOOXIGENASE-2* SECARA *IN SILICO***

SKRIPSI

Oleh:

Ike Diah Kusuma Wardani

NIM 071810301079

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

2014



**MODIFIKASI INHIBITOR *CELECOXIB* UNTUK MENGHAMBAT KERJA
ENZIM *CYCLOOXIGENASE-2* 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

Ike Diah Kusuma Wardani

NIM 071810301079

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

2014

PERSEMBAHAN

Dengan ketulusan hati, skripsi ini saya persembahkan kepada:

1. Ayahanda Totok Sugeng Darmanto dan Ibunda Rachmi Mulyati tercinta yang selalu memberikan kasih sayang, dukungan, pengorbanan, serta doa yang terbaik kepada ananda;
2. Adik Bagus Satriya Darmawan Yudistira Tri Nugraha, Venti, dan Kenzi Alvarosemoga selalu termotivasi untuk menjadi lebih baik daripada saya;
3. bapak dan ibu guru TK Dharma Wanita II, SDN Kepundungan IV, SMPN I Genteng, SMAN I Genteng, serta dosen kimia FMIPA Universitas Jember;
4. almamater tercinta Jurusan Kimia FMIPA Universitas Jember.

MOTTO

Sesungguhnya Allah tidak akan merubah nasib suatu kaum sebelum mereka merubahnasib mereka sendiri. (terjemahan QS. *Ar Ra'du* ayat 11)^{*)}

Sebaik-baiknya manusia adalah manusia yang dapat bermanfaat bagi manusia yang lain.

^{*)} Departemen Agama Republik Indonesia. 2002. *Al Qur'an* dan Terjemahannya. Jakarta: CV Darus Sunnah

PERNYATAAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

nama : Ike Diah Kusuma Wardani

NIM : 071810301079

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah yang berjudul “Modifikasi Inhibitor *Celecoxib* untuk Menghambat Kerja Enzim *Cyclooxygenase-2 secara in Silico*” adalah benar-benar hasil karya saya sendiri, kecuali kutipan yang sudah saya sebutkan sumbernya, belum pernah diajukan pada instansi mana pun, 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 mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 17 Januari 2014

Yang menyatakan,

Ike Diah Kusuma Wardani

NIM 071810301079

SKRIPSI

**MODIFIKASI INHIBITOR CELECOXIB UNTUK MENGHAMBAT KERJA
ENZIM *CYCLOOXIGENASE-2* SECARA *IN SILICO***

Oleh

Ike Diah Kusuma Wardani

NIM 071810301079

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Drs. Sudarko, Ph.D

Dosen Pembimbing Anggota : Drs. Zulfikar, Ph.D

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Modifikasi Inhibitor *Celecoxib* untuk Menghambat Kerja Enzim *Cyclooxygenase-2* secara *in Silico*” telah diuji dan disahkan pada:

hari, tanggal :

tempat : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember

Tim Penguji

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Drs. Sudarko, Ph.D

Drs. Zulfikar, Ph.D

NIP.196903121992031002

NIP.196310121987021001

Penguji I,

Penguji II,

Drs. Siswoyo, M.Sc., Ph.D

I Nyoman Adi Winata, S.Si.,M.Si

NIP. 196605291993031003

NIP.197105011998021002

Mengesahkan

Dekan,

Prof. Drs. Kusno, DEA, Ph.D

NIP. 19610108198621001

RINGKASAN

Modifikasi Inhibitor *Celecoxib* untuk Menghambat Kerja Enzim *Cyclooxygenase-2* secara *in Silico*; Ike Diah Kusuma Wardani, 071810301079; 2014: 54 halaman; Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Inflamasi (peradangan) adalah reaksi vaskular yang menimbulkan pengiriman cairan, zat-zat terlarut dan sel-sel dari sirkulasi darah ke jaringan-jaringan interstisial di daerah cedera atau nekrosis. Karena adanya gangguan fungsi pada proses inflamasi, menyebabkan sel mengalami kerusakan. Pada sel yang rusak terjadi aktivasi enzim fosfolipase A2 yang bertanggung jawab pada pembentukan asam arakhidonat, yang merupakan percursor dari beberapa mediator inflamasi. Asam arakhidonat yang terbentuk selanjutnya diubah menjadi senyawa mediator melalui dua jalur utama yaitu lipooksigenase dan jalur siklooksigenase.

Siklooksigenase ditemukan di alam berupa isoform yaitu siklooksigenase-1 (COX-1) dan siklooksigenase-2 (COX-2). Hambatan selektif terhadap COX-2 akan menghasilkan efek menghilangkan rasa nyeri atau inflamasi tanpa menyebabkan efek samping akibat hambatan COX-1 seperti ulkus peptikum, disfungsi trombosit dan kerusakan ginjal. Salah satu inhibitor yang dapat menghambat kinerja COX-2 tanpa mempengaruhi kinerja COX-1 adalah inhibitor celecoxib. Namun, penggunaan celecoxib yang lebih dari 6 bulan akan mengakibatkan meningkatnya resiko kardiovaskuler. Oleh sebab itu, pada penelitian ini dilakukan modifikasi terhadap gugus-gugus inhibitor *celecoxib* dengan tujuan untuk mendapatkan inhibitor baru yang diharapkan memiliki kemampuan inhibisi lebih baik dan dapat mengurangi resiko yang ditimbulkan oleh inhibitor *celecoxib*.

Modifikasi dilakukan terhadap 3 daerah (gugus fungsi) inhibitor *celecoxib* melalui pendekatan *bioisosteric*. Modifikasi bioisosteric tersebut menghasilkan 504

senyawa yang selanjutnya dianalisa 3D-QSAR. Awalnya, untuk mendapatkan persamaan terbaik analisis 3D-QSAR digunakan metode statistik *multi linear regression* (MLR). Akan tetapi, persamaan yang dihasilkan dari metode MLR ini tidak dapat menguji data test dengan baik yaitu ditandai dengan nilai $r^2=0,000$. Penyebab buruknya nilai koefisien korelasi ini dikarenakan adanya gejala multikolinearitas antar sesama variabel bebas yang menyebabkan penduga model regresi yang tidak stabil dan jauh dari nilai prediksinya. Maka dari itu digunakan metode yang dapat mengatasi gejala multikolinearitas dan dapat menguji data test yang lebih baik yaitu metode *partial least square* (PLS). Persamaan terbaik yang dihasilkan dari analisis 3D-QSAR yang menggunakan metode PLS memiliki nilai $r^2=0,863$, sehingga persamaan terbaik hasil analisis 3D-QSAR ini kemudian digunakan untuk memprediksi nilai aktivitas senyawa modifikasi.

Sebanyak 10 senyawa modifikasi yang memiliki nilai aktivitas (IC_{50}) terkecil (nilai aktivitas terbaik) didocking untuk melihat interaksi antara inhibitor dengan enzimnya dan mengetahui nilai aktivitas (K_i) prediksi berdasarkan metode docking. Setelah dilakukan docking terhadap 10 senyawa hasil modifikasi ternyata didapatkan hasil yang tidak berkorelasi dengan baik antara nilai aktivitas prediksi 3D-QSAR dengan nilai aktivitas prediksi docking yang ditunjukkan dengan nilai $r^2=0,086$. Oleh karena itu, pada penelitian ini metode yang digunakan untuk menentukan aktivitas prediksi senyawa modifikasi adalah metode 3D-QSAR dan metode docking hanya digunakan untuk melihat konformasi ligan pada sisi aktif enzimnya.

Senyawa terbaik menurut hasil analisis 3D-QSAR dihasilkan dari penggantian gugus CF_3 menjadi Br (daerah 2) dan penggantian gugus CH_3 menjadi OH. Senyawa terbaik ini memiliki nilai IC_{50} prediksi sebesar $2,167 \times 10^{-6}$ μM sedangkan nilai IC_{50} *celecoxib* sebesar $0,04 \mu M$. Semakin kecil nilai IC_{50} maka semakin besar aktivitas senyawa tersebut dalam menghambat kinerja enzim, sehingga dapat disimpulkan bahwa senyawa terbaik hasil analisis 3D-QSAR memiliki aktivitas yang lebih baik daripada *celecoxib*.

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Modifikasi Inhibitor *Celecoxib* untuk Menghambat Enzim *Cyclooxygenase-2* 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 Dr. Bambang Piluharto, S.Si, M.Si., selaku Ketua Jurusan Kimia Fakultas MIPA Universitas Jember;
3. Ibu Asnawati, S.Si., M.Si, selaku dosen pembimbing akademik yang telah meluangkan waktu dan perhatian dalam membimbing dan memberikan motivasi;
4. Bapak Drs. Sudarko, Ph.D.dan Bapak Drs. Zulfikar, Ph.D.selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, pikiran, dan perhatian dalam penulisan skripsi ini;
5. Bapak Drs. Siswoyo, M.Sc., Ph.D. dan Bapak I Nyoman Adi Winata S.Si.,M.Si., selaku dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran yang berharga dalam penyempurnaan penyusunan skripsi ini;
6. Deni Hendriyanto dan Rahmad Soleh selaku teman seperjuangan, terimakasih atas segala bantuan dan semangatnya;
7. Yuliani Tri Lestari, Fera Anderia, Aninta Ayuning Tyas, Chatarinasebagai sahabat terbaik, terimakasih telah menemani dalam suka maupun duka, memberikan semangat, dan selalu menerima saya apa adanya;
8. Dani Catur Prasetya, terima kasih atas segala perhatian dan kesetiiaannya menjadi kritikus sekaligus motivator saya;

9. Ribka Wulandari, Elis Nur Faidah, Septi Anggraini, Ani Riani Hasana, terima kasih atas bantuan dan saran-saran yang telah diberikan dalam penyusunan skripsi ini;
10. Vivi Adeliana, Nurul Ilmi, Carolina Chintya Dewi, Zakiyatul MHM, Fiqih Maulana Yusuf, Tri Saktika Aji, Kurniawan Nur Huda, Arif Fajar Irawan, Yanuard Ari Bungsu terima kasih atas inspirasi-inspirasinya;
11. Eka Farista, Andika Monalisa, Juwariya, Linda Apriliyana, ErnaYulianti terimakasih untuk kebersamaan, canda tawa, dan segala bantuannya;
12. teman-teman angkatan 2007 terimakasih untuk kebersamaan dan semangat juangnya;
13. Enggar, Ridho, Fera Ayu, Ima, Dadang, Fisa, Indri, Faisol, Mayang terima kasih atas kepercayaan, kerja sama, dan dukungannya selama ini;
14. dulur-dulur UKMS TITIK angkatan bethorokolo, pandawa, ganesha, baladewa, yudhistira, brathasena, wibisana, dan basudewa, terima kasih telah memberikan warna baru dalam kehidupan saya;
15. seluruh teknisi dan petugas administrasi Jurusan Kimia FMIPA Universitas Jember, dan semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

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

Jember, Januari 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 TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Batasan Masalah.....	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Inflamasi.....	5
2.2 Enzim.....	7
2.2.1 Enzim Siklooksigenase	9
2.2.2 Inhibisi enzim.....	11
2.2.3 Inhibitor celecoxib.....	13
2.3 Modifikasi Molekul	16

2.4 Metode Simulasi	17
2.4.1 <i>Quantitative Structure-Activity Relationship</i>	18
2.4.2 <i>Docking</i>	23
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN.....	28
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	28
3.2 Alat Penelitian.....	28
3.3 Diagram Alir Penelitian	29
3.3.1 Modifikasi Inhibitor	29
3.3.2 <i>Three Dimentional Quantitative Structure-Activity Relationship</i>	29
3.3.3 <i>Docking</i>	30
3.3.4 Hubungan antara hasil analisis QSAR dan docking.....	30
3.4 Prosedur Penelitian	31
3.4.1 Penyiapan struktur senyawa yang spesifik terhadap enzim COX-2	31
3.4.2 Penentuan parameter 3D-QSAR	31
3.4.3 Analisis 3D-QSAR dengan metode MLR	31
3.4.4 Analisis 3D-QSAR dengan metode PLS	32
3.4.5 Modifikasi inhibitor.....	32
3.4.6 Persiapan ligand untuk docking	33
3.4.7 Penyiapan enzim COX-2 untuk docking.....	33
3.4.8 Penyiapan grid box	34
3.4.9 Menjalankan Autodock	34
3.4.10 Evaluasi hasil docking.....	35
3.4.11 Hubungan antara hasil analisis 3D-QSAR dengan docking.....	35
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	36
4.1 Analisis 3D-QSAR	36
4.2 Analisis docking.....	42
4.3 Justifikasi Inhibitor Modifikasi Terbaik.....	47
BAB 5. PENUTUP.....	51

5.1 Kesimpulan	51
5.2 Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN.....	57

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Subtituen Bioisosterik.....	17
Tabel 2.2 Subtituen dengan pendekatan bioisosterik.....	33

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Jalur pembentukan protaglandin	6
Gambar 2.2 Enzim COX berikatan dengan inhibitor celecoxib	10
Gambar 2.3 Struktur inhibitor celecoxib.....	15
Gambar 2.4 Siklus termodinamika pembentukan kompleks protein-inhibitor	26
Gambar 3.1 Daerah modifikasi inhibitor celecoxib	32
Gambar 4.1 Grafik hubungan nilai IC_{50} eksperimen dengan IC_{50} prediksi QSAR dengan metode MLR data training	38
Gambar 4.2 Grafik hubungan nilai IC_{50} eksperimen dengan IC_{50} prediksi QSAR dengan metode MLR data test	38
Gambar 4.3 Grafik hubungan nilai IC_{50} eksperimen dengan IC_{50} prediksi QSAR dengan metode PLS data training	41
Gambar 4.4 Grafik hubungan nilai IC_{50} eksperimen dengan IC_{50} prediksi QSAR dengan metode PLS data test	42
Gambar 4.5 Perbandingan posisi struktur celecoxib hasil menggambar dengan struktur celecoxib hasil dari pdb.org.....	43
Gambar 4.6 Hasil log dari Autodock Vina untuk senyawa celecoxib	44
Gambar 4.7 Perbandingan posisi struktur celecoxib untuk exhaustiveness 8,16,50,100	44
Gambar 4.8 Grafik hubungan nilai IC_{50} eksperimen dengan K_i hasil docking	46
Gambar 4.9 Grafik hubungan nilai IC_{50} prediksi QSAR dengan nilai K_i prediksi docking	48
Gambar 4.10 Struktur inhibitor modifikasi terbaik.....	49
Gambar 4.11 Interaksi antara inhibitor celecoxib dan inhibitor modifikasi terbaik dengan enzim COX-2.....	50

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A. Data struktur inhibitor yang selektif terhadap enzim COX-2	57
B. Parameter kimia fisika untuk analisis 3D-QSAR.....	75
C. Definisi parameter kimia fisika untuk analisis 3D-QSAR	77
D. Nilai IC ₅₀ dan nilai parameter kimia fisika inhibitor yang selektif terhadap enzim COX-2.....	80
E. Data hasil perhitungan docking untuk inhibitor yang selktif terhadap enzim COX-2	102
F. Nilai IC ₅₀ prediksi hasil analisis 3D-QSAR untuk senyawa modifikasi ...	105
G. Data IC ₅₀ prediksi 10 senyawa terbaik	134