

**STUDI MODEL FARMAKOFOR DAN SKRINING VIRTUAL
SENYAWA PENGHAMBAT ACE TERHADAP RESEPTOR ACE**



YOHANES MARIO TAKA KOREBIMA

2443012079

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2016

**STUDI MODEL FARMAKOFOR DAN SKRINING VIRTUAL
SENYAWA PENGHAMBAT ACE TERHADAP RESEPTOR ACE**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

YOHANES MARIO TAKA KOREBIMA

2443012079

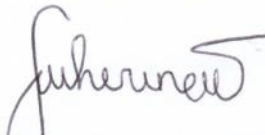
Telah disetujui pada tanggal 25 mei 2016 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing I,



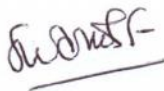
Dr. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si.
NIK. 241.00.0437

Pembimbing II,



Catherine Caroline, S.Si., M.Si., Apt
NIK. 241.00.0444

Mengetahui,
Ketua Penguji,



Prof. Dr. Siswandono, MS., Apt
NIP. 195210021980021001

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi Perkembangan Ilmu Pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **STUDI MODEL FARMAKOFOR DAN SKRINING VIRTUAL SENYAWA PENGHAMBAT ACE TERHADAP RESEPTOR ACE** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 3 Agustus 2016



Yohanes M. T. Korebima
2443012079

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 3 Agustus 2016



Yohanes M. T. Korebima
2443012079

STUDI MODEL FARMAKOFOR DAN SKRINING VIRTUAL SENYAWA PENGHAMBAT ACE TERHADAP RESEPTOR ACE

Yohanes M. T. Korebima^{a*}, Lanny Hartanti^a, Catherine Caroline^a

^aFakultas Farmasi, Universitas Katolik Widya Mandala, Surabaya

*Correspondence: riokorebima@gmail.com

Hipertensi merupakan salah satu penyakit kardiovaskular yang menyebabkan lebih dari 8 juta kematian di seluruh dunia setiap tahun. Salah satu terapi obat pada pengobatan hipertensi adalah dengan golongan senyawa *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor* (ACE Inhibitor). Terapi menggunakan ACE Inhibitor memiliki beberapa kekurangan, antara lain dapat menyebabkan batuk, hiperkalemia, disgeusia, ruam kulit dan angioedema. Perlu adanya pengembangan obat baru untuk meningkatkan aktivitas. Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan teknik *In Silico*, yaitu menggunakan kompleks ligan dan reseptor yang diperoleh dari PDB untuk pemodelan farmakofor serta skrining virtual terhadap Senyawa-senyawa ACE inhibitor. Parameter yang digunakan dalam penelitian berupa *pharmacophore fit score*, % *hit rate*, % *yield*, nilai AUC dan nilai *Enrichment Factor* (EF). Model farmakofor modifikasi (4) (6 fitur) menunjukkan nilai *pharmacophore fit score* sebesar 68,26 ; *hit rate* sebesar 3,85% ; % *Yield* sebesar 24,71 ; nilai EF_{1%} sebesar 14,10; dan nilai AUC_{100%} sebesar 0,61. Hasil yang didapatkan menunjukkan bahwa model farmakofor modifikasi (4) memiliki kualitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan model farmakofor senyawa awal serta dapat dipakai sebagai acuan dalam menskrining senyawa golongan ACE Inhibitor.

Kata Kunci : Angiotensin Converting Enzyme, Hipertensi, Pemodelan Farmakofor, Skrining Virtual.

A STUDY OF PHARMACOPHORE MODELLING AND VIRTUAL SCREENING OF ACE INHIBITORS AGAINST ACE RECEPTOR

Yohanes M. T. Korebima ^{a*}, Lanny Hartanti ^a, Catherine Caroline ^a

^aFaculty of Pharmacy, Widya Mandala Catholic University, Surabaya

*Correspondence: riokorebima@gmail.com

Hypertension is a cardiovascular disease that causes more than 8 million deaths worldwide each year. One of hypertension drug treatment is *Angiotensin Converting Enzyme* Inhibitors (ACE inhibitors). ACE inhibitors have several side effects such as coughing, hyperkalemia, dysgeusia, skin rash and angioedema. It is necessary to develop new drugs to improve the drug activity. This research was done by *in silico* technique, which used ligand and receptor complex obtained from PDB for pharmacophore modeling and further used to virtual screen ACE inhibitors. The parameters used in this research was pharmacophore fit score, % hit rate, % yield, AUC value and Enrichment Factor (EF) value. Pharmacophore model from modification (4) (6 features) showed the pharmacophore fit score 68.26; hit rate 3.85%; % yield 24.71%; EF_{1%} value 14.10%; and AUC_{100%} value was 0.61. The result showed that pharmacophore model from modification (4) have higher quality than the starting compound pharmacophore models and can be use to screen ACE Inhibitors.

Keywords : Angiotensin Converting Enzyme, Hypertension, Pharmacophore modeling, Virtual Screening.

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas anugrah penyertaan dan berkat yang diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan dukungan dari berbagai pihak skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik, maka rasa terima kasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan penulis kesehatan, kelancaran, solusi dan kekuatan kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.
2. Dr.Lanny Hartanti, S.Si., M.Si., selaku Pembimbing I dan Catherine Caroline S.Si., M.Si., Apt. selaku Pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu dalam memberikan bimbingan, petunjuk, nasihat dan saran-saran yang membangun dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Prof. Dr. Siswandono,M.S., Apt. dan Prof. Dr. J.S. Ami Soewandi, Apt., selaku Dosen Penguji yang telah memberikan saran dan masukan berharga guna penyempurnaan skripsi ini.
4. Henry Kurnia S., S.Si., M.Si., Apt. selaku penasehat akademik yang senantiasa mendorong penulis untuk segera menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
5. Martha Ervina, S. Si., M. Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

6. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt selaku kaprodi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya
7. Keluarga yang senantiasa memberikan dukungan secara penuh dan selalu memberikan dorongan serta doa kepada penulis hingga penulis menyelesaikan skripsi ini.
8. Teman-teman seperjuangan angkatan 2012 yang telah memberikan dukungan motivasi dan saran selama penyusunan skripsi ini.

Mengingat bahwa skripsi ini merupakan pengalaman belajar dalam merencanakan, melaksanakan, dan menyusun karya ilmiah, maka penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini. Oleh karenanya diharapkan saran dan kritik dari semua pihak agar naskah ini dapat lebih disempurnakan. Semoga penelitian ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi pembaca.

Surabaya, Agustus 2016

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Hipotesis Penelitian	6
1.5 Manfaat Penelitian	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Tinjauan tentang Hipertensi	8
2.2 Tinjauan tentang RAAS	10
2.3 Tinjauan tentang Enzim Pengubah Angiotensin (ACE)	12
2.4 Senyawa Golongan ACE Inhibitor	13
2.5 Tinjauan tentang <i>Virtual Screening</i>	19
2.6 Tinjauan tentang Ligan dan Reseptor	19
2.7 Tinjauan tentang Farmakofor	20
2.8 Tinjauan tentang <i>LigandScout</i>	21
2.9. Tinjauan tentang <i>Pharmacophore fit score</i>	23
2.10 Tinjauan tentang Kurva ROC	23
2.11 Tinjauan tentang <i>molecular docking</i>	25
BAB 3 METODE PENELITIAN	27
3.1 Jenis Penelitian	27

3.2	Bahan dan Alat Penelitian	27
3.3	Metode Penelitian.....	29
3.4	Tahapan Penelitian	30
3.5	Skema Kerja Penelitian	34
3.6	Analisis Data	34
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN		35
4.1	Analisi Model Farmakofor	35
4.2	Modifikasi Model Farmakofor	38
4.3	Validasi Model Farmakofor Modifikasi	46
4.4	Hasil Perbandingan Model Farmakofor Modifikasi Terhadap Model Farmakofor Senyawa ACE Inhibitor	49
4.5	Preparasi Ligan dan Reseptor	51
4.6	Parameter Sifat Kimia-Fisika dari Senyawa Hasil Skrining Model Farmakofor.....	54
4.7	Hasil <i>Docking</i> dan Analisis Interaksi Reseptor ACE Terhadap Senyawa.....	54
BAB 5 KESIMPULAN		59
5.1	Kesimpulan	59
5.2	Saran	59
DAFTAR PUSTAKA.....		60

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR

1.	Interaksi dari kaptopril (A) dan enalaprilat (B) pada sisi aktif Enzim Pengkonversi Angiotensin.....	3
2.1	Skema Pembentukan Angiotensin II.....	11
2.2	Struktur Kaptopril.....	15
2.3	Struktur Enalapril	16
2.4	Struktur Lisinopril	17
2.5	Struktur Ramipril dan Ramiprilat	17
2.6	Trandolapril dan Trandolaprilat.....	18
2.7	Perindopril dan Perindoprilat.....	18
2.8	Fitur pada tampilan farmakofor <i>LigandScout</i>	22
2.9	Kurva ROC	24
3.1	Skema kerja penelitian.....	34
4.1	Fitur yang terdapat pada model farmakofor.....	36
4.2	Tampilan ligan Senyawa ACE Inhibitor (Captopril, Enalaprilat, Lisinopril, dan Perindoprilat) yang berikatan dengan sisi aktif reseptor ACE dan model farmakofor yang didapat.....	37
4,3	Tampilan ligan Senyawa ACE Inhibitor (Ramiprilat dan Trandolaprilat) yang berikatan dengan sisi aktif reseptor ACE dan model farmakofor yang didapat.. ..	38
4.4	Struktur senyawa dan model farmakofor dari senyawa ACE Inhibitor yang ditambahkan <i>hydrogen bond acceptor</i> pada gugus karbonil.	39
4.5	Model farmakofor modifikasi (1)	42
4.6	Model farmakofor modifikasi (2)	43
4.7	Model farmakofor modifikasi (3)	44
4.8	Model farmakofor modifikasi (4).	45
4.9	Pembuatan model farmakofor modifikasi (5)	46

4.10	Kurva ROC dari model farmakofor captopril, enalaprilat, perindoprilat, ramiprilat, dan trandolaprilat.	47
4.11	Kurva ROC dari model farmakofor modifikasi.	48
4.12	Struktur senyawa atau ligan yang dipakai dalam simulasi <i>docking</i>	53
4.13	Ikatan hidrogen yang terlibat dalam pengikatan senyawa captopril, perindoprilat, dan ramiprilat terhadap reseptor ACE.	57

DAFTAR TABEL

TABEL

1.	Klasifikasi Hipertensi Berdasarkan Tekanan Darah	1
2.1	Hipertensi Menurut Kelompok Umur.....	8
4.1.	Perbandingan jumlah fitur dalam masing-masing model farmakofor senyawa ACE Inhibitor.....	38
4.2.	Perbandingan Nilai parameter dari hasil validasi model farmakofor senyawa golongan ACE Inhibitor.....	41
4.3.	Perbandingan hasil validasi dari model farmakofor senyawa ACE Inhibitor dan model farmakofor modifikasi.	49
4.4.	Senyawa dengan nilai <i>pharmacophore fit-score</i> terbesar dari tiap model farmakofor modifikasi.....	52
4.5.	Parameter sifat fisika kimia	54
4.6.	Hasil <i>docking</i> senyawa terhadap reseptor ACE	55