

PUTRI MAYA INDAH SARI

**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA TURUNAN
KUMARIN TERHADAP ACE INHIBITOR SEBAGAI
ANTIHIPERTENSI**



**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2018**

LEMBAR PENGESAHAN

**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT**

DEKAN



dr. Siva Hamdani, MARS.

**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA TURUNAN KUMARIN
TERHADAP ACE INHIBITOR SEBAGAI ANTIHIPERTENSI**

TUGAS AKHIR

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1
Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu
Pengetahuan Alam, Universitas Garut

Garut, November 2018

Oleh:

Putri Maya Indah Sari
2404114120

Disetujui oleh


Riska Prasetiawati, M.Si., Apt.
Pembimbing Utama


Benny Permana, Ph.D
Pembimbing Serta



Kutipan atau saduran, baik sebagian maupun seluruh naskah ini, harus menyebutkan nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut

DEKLARASI

Dengan ini saya menyatakan bahwa Tugas Akhir dengan judul “**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA TURUNAN KUMARIN TERHADAP ACE INHIBITOR SEBAGAI ANTIHIPERTENSI**” ini beserta isinya adalah benar-benar karya saya sendiri, dan saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai etika keilmuan yang berlaku dalam masyarakat keilmuan atas pernyataan ini, saya siap menanggung resiko atau sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya ini atau ada klaim dari pihak lain terhadap etika keilmuan dalam karya ini atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Garut, November 2018

Yang membuat pernyataan

Tertanda



PUTRI MAYA INDAH SARI

STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA TURUNAN KUMARIN TERHADAP ACE INHIBITOR SEBAGAI ANTIHIPERTENSI

PUTRI MAYA INDAH SARI

2404114120

ABSTRAK

Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE) merupakan enzim yang berperan penting dalam pengaturan tekanan darah sehingga terapi antihipertensi dapat dilakukan melalui pemberian agen penghambat aktivitas ACE atau sering disebut ACE-I. Antihipertensi yang bersifat lebih aman dapat diperoleh dari produk alam. Senyawa yang memiliki kandungan fenolik dapat berkhasiat menurunkan tekanan darah melalui penghambatan dan penurunan ekspresi ACE. Kumarin merupakan senyawa fenolik. Dalam penelitian ini, interaksi antara senyawa turunan kumarin berperan sebagai ligan, dengan *Angiotensin Converting Enzyme* sebagai reseptor. Interaksi keduanya diamati menggunakan AutoDock 4 yang merupakan suatu program yang dapat menambatkan molekul ligan pada makromolekul reseptor. Kemudian divisualisasi menggunakan *AutoDock Tools* dan *Discovery Studio Visualizer*. Dalam penelitian ini, kaptopril (1UZF) memiliki energi -6,84kkal/mol dengan residu asam amino His353, His513, Gln281, Tyr520, Lys511 dan lisinopril (1O86) memiliki energi -8,01kkal/mol dengan residu asam amino Tyr520, Tyr523, Ala354, Gln281 kedua obat tersebut digunakan sebagai ligan pembanding. Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa senyawa turunan kumarin memiliki nilai energi yang cukup baik yaitu -8,07kkal/mol untuk warfarin yang tertambat dengan 1UZF dengan residu asam amino Gln281, Lys511 sedangkan untuk makromolekul 1O86 dengan warfarin memiliki nilai energi bebas -8,37kkal/mol dengan residu asam amino Arg522, Glu384, His353, dan His513. Untuk libanotin yang tertambat pada 1O86 memiliki nilai energi -8,76kkal/mol dan residu asam amino Lys511, Tyr520, Gln281, Thr282, Lys454 sedangkan untuk nilai energi libanotin yang tertambat dengan 1UZF adalah -7,38kkal/mol dengan residu asam amino Ala354, His353, Lys511, dan Gln281. Untuk pengujian Pre-ADME yang berupa parameter absorbs dan distribusi senyawa warfarin memiliki nilai *HIA* 96,05% dan nilai Caco-2 $22,15\text{nm}^{\text{sec}^{-1}}$ dan nilai PPB sebesar 88,42% dengan hasil toksisitas mutagenik tetapi tidak bersifat karsinogenik. Sedangkan untuk libanotin memiliki nilai *HIA* 98,98%, Caco-2 $43,49\text{nm}^{\text{sec}^{-1}}$ dan nilai PPB 89,07% bersifat non-mutagenik dan tidak bersifat karsinogenik. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa turunan kumarin memiliki potensi sebagai antihipertensi.

Kata kunci: hipertensi, turunan kumarin, angiotensin converting enzyme, penambatan molekul

MOLECULAR DOCKING STUDIES OF COUMARIN DERIVATIVES AGAINST ACE INHIBITORS AS ANTIHYPERTENSIVE

PUTRI MAYA INDAH SARI

2404114120

ABSTRAK

Angiotensin-I Converting Enzyme (ACE) is an enzyme that plays an important role in regulating blood pressure so that antihypertensive therapy can be done through the provision of ACE activity inhibiting agents or often called ACE-I. Safer antihypertensives can be obtained from natural products. Compounds that have phenolic content can be effective in lowering blood pressure through inhibition and decrease in ACE expression. Coumarin is a phenolic compound. In this study, the interaction between the coumarin derivative compounds acts as a ligand, with Angiotensin Converting Enzyme as the receptor. Both interactions were observed using AutoDock 4 which is a program that can tether ligand molecules to receptor macromolecules. Then visualized using AutoDock Tools and Discovery Studio Visualizer. In this study, captopril (1UZF) has a energy of -6.84 kcal / mol with amino acid residues His353, His513, Gln281, Tyr520, Lys511 and lisinopril (1O86) having energies of -8.01 kcal / mol with amino acid residues Tyr520, Tyr523, Ala354, Gln281 both drugs are used as comparative ligands. The results obtained show that the coumarin derivative has a fairly good energy value of -8.07 kcal / mol for warfarin which is tethered to 1UZF with amino acid residues Gln281, Lys511 while for macromolecules 1O86 with warfarin has a free energy value of -8.37 kcal / mol with amino acid residues Arg522, Glu384, His353, and His513. For libanotin tethered to 1O86 it has an energy value of -8.76 kcal / mol and amino acid residues Lys511, Tyr520, Gln281, Thr282, Lys454 while for the libanotin energy value tethered to 1UZF is -7.38 kcal / mol with Ala354 amino acid residues, His353, Lys511, and Gln281. For the Pre-ADME test in the form of absorption parameters and distribution of warfarin compounds, the HIA value was 96.05% and Caco-2 value was 22.15nmsec⁻¹ and the PPB value was 88.42% with mutagenic toxicity but not carcinogenic. Whereas for libanotin has a HIA value of 98.98%, Caco-2 is 43.49nmsec⁻¹ and the PPB value of 89.07% is non-mutagenic and not carcinogenic. This indicates that the coumarin derivative has the potential as an antihypertensive agent.

Keywords: hypertension, coumarin derivatives, angiotensin converting enzyme, molecular docking,

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'alamin segala puji serta syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan Tugas Akhir II yang berjudul **“STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA TURUNAN KUMARIN TERHADAP ACE INHIBITOR SEBAGAI ANTIHIPERTENSI”**. Penulisan Tugas Akhir II dimaksudkan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.

Pada kesempatan ini, dengan segenap kerendahan hati penulis menyampaikan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu penyusunan Tugas Akhir II, terutama kepada :

1. dr. Siva Hamdani, MARS., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.
2. Riska Prasetiawati, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing utama yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, saran, dan perhatian sehingga Tugas Akhir II ini dapat diselesaikan.
3. Benny Permana, Ph.D., selaku dosen pembimbing serta yang telah memberikan pengarahannya serta bimbingan kepada penulis sehingga Tugas Akhir II ini dapat diselesaikan.

4. Keluarga yang telah memberikan doa serta dukungan secara moral dan materi kepada penulis sehingga Tugas Akhir II ini dapat diselesaikan.
5. Seluruh teman-teman angkatan 2014 yang saling mendukung dan saling membantu dalam menyelesaikan Tugas Akhir II ini.
6. Kepada sahabat yang selama ini mendukung dan membantu penulis dalam menyelesaikan Tugas Akhir II ini, yaitu Ai Dini Latifah, Nadya Maulida, Siti Nur Azizah, dan Sopiawati.
7. Kepada para anggota Pengembangan Organisasi yang selama ini mendukung penulis yaitu, Asep Kamalludin, Yeni Mardiyani, Sri Widya, serta Irfan Hilmawan.

Penulis menyadari dalam penyusunan Proposal Tugas Akhir II ini kurang dari kata sempurna, maka dari itu diharapkan saran dan kritik yang membangun dari pembaca. Semoga Proposal Tugas Akhir II ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca umumnya dan khususnya bagi penulis.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR LAMPIRAN.....	v
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
PENDAHULUAN.....	1
BAB	
I TINJAUAN PUSTAKA.....	4
1.1 Tinjauan Penyakit.....	4
1.2 <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>	14
1.3 Kumarin.....	15
1.4 Enzim	16
1.5 Protein dan Asam Amino	18
1.6 Interaksi Ikatan.....	19
1.7 Penambatan Molekul (<i>Molecular Docking</i>).....	21
1.8 <i>Lipinski's Rule of Five</i>	21
1.9 Protein Data Bank	22
1.10 <i>Discovery Studio Visualizer</i>	22
1.11 <i>Marvin Sketch</i>	23
1.12 <i>AutoDock</i>	23

1.13	<i>PubChem</i>	24
II	METODE PENELITIAN.....	25
III	ALAT DAN BAHAN	26
3.1	Alat.....	26
3.2	Bahan.....	26
IV	PENELITIAN	28
4.1	Penyiapan Struktur Molekul	28
4.2	Preparasi Senyawa Uji (Ligand)	28
4.3	Validasi Metode	29
4.4	Penambatan Molekul.....	29
4.5	Analisis dan visualisasi Penambatan Molekul	30
4.6	Pengujian Pre-ADME	30
4.7	Uji Toksisitas	31
4.8	Analisa Lipinski's Rule of Five	31
V	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	32
VI	KESIMPULAN DAN SARAN.....	40
6.1	Kesimpulan	40
6.2	Saran.....	40
	DAFTAR PUSTAKA	41
	LAMPIRAN.....	43

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1 ALUR PENELITIAN	43
2 PROTEIN DATA BANK.....	44
3 PUBCHEM.....	45
4 DISCOVERY STUDIO VISUALIZER.....	46
5 AUTODOCK.....	47
6 MAKROMOLEKUL.....	48
7 STRUKTUR KUMARIN	49
8 HASIL VALIDASI METODE	59
9 HASIL RE-DOCKING LIGAN ALAMI.....	60
10 HASIL PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA UJI	61
11 HASIL PRE-ADME	63
12 HASIL TOKSISITAS	64
13 SIFAT FISIKOKIMIA SENYAWA UJI	65
14 HASIL RESIDU ASAM AMINO YANG TERBENTUK ..	66
15 INTERAKSI MAKROMOLEKUL.....	68
16 INTERAKSI MAKROMOLEKUL SENYAWA UJI.....	70

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
V.1 Hasil Penambatan Molekul Senyawa Uji 1UZF	61
V.2 Hasil Penambatan Molekul Senyawa Uji 1O86.....	62
V.3 Hasil Pre-ADME.....	63
V.4 Hasil Toksisitas.....	64
V.5 Hasil Fisikokimia Senyawa Uji	65
V.6 Hasil Residu Asam Amino yang Terbentuk dari 1UZF.....	66
V.7 Hasil Residu Asam Amino yang Terbentuk dari 1O86	67

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
I.1 Alur penelitian secara umum	43
I.2 Protein Data Bank	44
I.3 <i>PubChem</i>	45
I.4 <i>Discovery Studio Visualizer</i>	46
I.5 <i>AutoDock</i>	47
I.6 Makromolekul	48
I.7 Umbelliferon	49
I.8 Esculetin	49
I.9 Scopoletin	50
I.10 Demetilsuberosin	50
I.11 Psoralen	51
I.12 Bergapten	51
I.13 Xanthotoksin	52
I.14 Isopimpinellin	52
I.15 Angelicin	53
I.16 Xantiletin	53
I.17 Marmesin	54
I.18 Dihidroorosenol	54
I.19 1'2-dihidrosantiletin	55
I.20 Libanotin	55

I.21	Seselin.....	56
I.22	Dikumarol.....	56
I.23	Warfarin.....	57
I.24	Skopolin.....	57
I.25	Avicennol	58
V.1	Hasil Validasi 1UZF dengan Captopril.....	59
V.2	Hasil Validasi 1O86 dengan Lisinopril.....	59
V.3	Hasil visualisasi re-docking 1UZF dengan Ligan Alami.....	60
V.4	Hasil visualisasi re-docking 1O86 dengan Ligan Alami	60
V.5	Interaksi Makromolekul 1UZF dengan Captopril.....	68
V.6	Interaksi Makromolekul 1O86 dengan Lisinopril.....	69
V.7	Interaksi Makromolekul 1UZF dengan Warfarin	70
V.8	Interaksi Makromolekul 1O86 dengan Warfarin	71
V.9	Interaksi Makromolekul 1UZF dengan Libanotin	72
V.10	Interaksi Makromolekul 1O86 dengan Libanotin.....	73