



**MODIFIKASI INHIBITOR ENALAPRIL UNTUK MENGHAMBAT  
KINERJA ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME PADA PENYAKIT  
HIPERTENSI SECARA *IN SILICO***

**SKRIPSI**

**Oleh :**

**Rahmad Soleh**

**NIM 071810301073**

**JURUSAN KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS JEMBER  
2013**



**MODIFIKASI INHIBITOR ENALAPRIL UNTUK MENGHAMBAT  
KINERJA ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME PADA PENYAKIT  
HIPERTENSI 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 :**

**Rahmad Soleh  
NIM 071810301073**

**JURUSAN KIMIA  
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM  
UNIVERSITAS JEMBER  
2013**

## PERSEMBAHAN

Skripsi ini Saya Persembahkan Kepada:

1. Ibunda Mudjiharti S.Pd yang tidak pernah mengeluh, ibunda yang selalu mendoakan, medidik dan ibu yang selalu menyemangati anaknya kejalan yang seharusnya ditempuh,karena mama adalah mama terbaik yang Allah SWT kirim buat ananda. Terimakasih untuk doa-doanya, jerih payah tetesan air mata dan keringatnya untuk semuanya walau ananda belum mampu membahagiakan lebih dari diwaktu ini. Engkau adalah ibunda terhebat dan yang saya banggakan untuk semua kesempurnaanmu;
2. Ayahanda Moedjono (ALM) ini adalah kebahagiaan yang bisa ananda bagi dan ceritakan kepada Ayah yang berada tempat terbaik disisi Allah SWT;
3. Rita Sari Oktavia S.Pd terimakasih untuk motivasi,doa dan dukungannya yang diberikan selama ini;
4. Rizki Asriningtyas S.Kep.Ns yang memberi motivasi, semangat, kesabaran dan cintanya selama ini yang tanpa henti. Ini adalah persembahan untuk Mahar yang pernah saya janjikan sebagai pasangan yang akan mendampingi sampai akhir;
5. Bapak Sumadi S.Pd,SE.M.Si dan ibu Oktaviana Nugrawati S.Pd.SD terimakasih untuk motivasi, doa dan bantuannya dalam menyelesaikan tugas akhir ini;
6. semua guru-guru SDN Kraton 5 Bangkalan, SMPN 4 Bangkalan, SMA PGRI 2 Bangkalan, serta Bapak ibu Dosen Kimia Fakultas MIPA Universitas Jember;
7. PCN Jember yang selalu mengingatkan dan menyemangati;
8. Almamater Tercinta, Jurusan FMIPA Universitas Jember.

## MOTTO

Don't just dream of success. Wake up, get up, and do something useful.

**(Mario Teguh)\***

Jangan menyerah karna kita tidak pernah tahu apa yang terjadi besok kalau kita berhenti hari ini

**(Nazril Irham) \*\***

Sukses bukan tentang hasil akhir melainkan proses dan semangat tanpa henti untuk hasil terbaik mimpi kita.

**(Rahmad Soleh)\*\*\***

---

\*) <https://twitter.com/MTLovenHoney/status/370361761989271552>

\*\*) [https://twitter.com/R\\_besar](https://twitter.com/R_besar)

\*\*\*) <http://akuindonesiabangkit-diri/raska.blogspot.com/>

## **PERNYATAAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rahmad Soleh

NIM : 071810301073

menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi yang berjudul “*Modifikasi Inhibitor Enalapril Untuk Menghambat kerja Angiotensin Converting Enzim Untuk Penyakit Hipertensi Secara In silico*” adalah benar-benar hasil karya sendiri, kecuali jika dalam pengutipan subtansi disebutkan sumbernya, dan belum pernah diajukan pada institusi manapun, serta 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 adanya tekanan dan paksaan dari pihak mana pun serta bersedia mendapat sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 6 Desember 2013

Rahmad Soleh

NIM.071810301073

**SKRIPSI**

**MODIFIKASI INHIBITOR ENALAPRIL UNTUK MENGHAMBAT  
KINERJA *ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME* PADA PENYAKIT  
HIPERTENSI SECARA *IN SILICO***

Oleh :

Rahmad Soleh

NIM 071810301073

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Drs. Sudarko, Ph.D

Dosen Pembimbing Anggota : Ika Oktavianawati, S.Si, M.Sc.

## PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Modifikasi Inhibitor Enalapril Untuk Menghambat kerja *Angiotensin Converting Enzim* Untuk Penyakit Hipertensi Secara *In silico*” telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember pada:

Hari/Tanggal :

Tempat : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas  
Jember

### Tim Penguji

Dosen Pembimbing Utama,

Dosen Pembimbing Anggota,

Drs. Sudarko Ph.D

Ika Oktavianawati S.Si, M.Sc

NIP. 196903121992031002

NIP. 198010012003122001

### Anggota Tim Penguji

Penguji I,

Penguji II,

Ir Neran M.Kes

Dr. Bambang Piluharto S.Si, M.Si

NIP. 194808071974121003

NIP. 197107031997021001

Mengesahkan

Dekan,

Prof.Drs.Kusno,DEA, Ph.D

NIP.196101081986021001

## RINGKASAN

**Modifikasi Inhibitor Enalapril Untuk Menghambat kerja Angiotensin Converting Enzim Untuk Penyakit Hipertensi Secara In silico**; Rahmad Soleh, 071810301073;2013: 43 halaman; Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.

Hipertensi merupakan peningkatan tekanan darah persisten dimana tekanan sistoliknya diatas 140 mmHg dan tekanan diastoliknya diatas 90 mmHg. Ismahun (2001) menyatakan hipertensi renal terjadi pada rangkaian dari seluruh sistem renin sampai menjadi angiotensin II yang dikenal dengan *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS). Sistem tersebut memegang peranan penting dalam patogenesis hipertensi baik sebagai salah satu penyebab timbulnya hipertensi renal, maupun dalam perjalanan penyakitnya. Enzim yang mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II disebut *angiotensin converting enzyme* (ACE) (Sargowo, 1999).

Pada tahun 1970 telah ditemukan ACE inhibitor yang dapat digunakan secara peroral maka selain itu digunakan untuk pengobatan hipertensi. ACE inhibitor bermanfaat sebagai pengobatan gagal jantung dan juga diduga mempunyai efek penting lainnya yaitu dapat mencegah terjadinya aterosklerosis (Bakri, 2001). *Captopril*, *lisinopril* dan *enalapril* merupakan ACE inhibitor yang telah ada di pasaran untuk penyakit hipertensi.

Salah satu langkah yang dapat dilakukan untuk mendapatkan model inhibitor yang memiliki kinerja lebih baik dalam menghambat ACE adalah dengan mendesain inhibitor baru melalui substitusi gugus fungsi di beberapa daerah dari struktur Enalapril menggunakan pendekatan *bioisosterik* dan analisa 3D-QSAR dan *docking* yang dilakukan secara simulasi komputer (*in silico*). Pada penelitian ini, modifikasi bioisoterik tersebut menghasilkan 90 senyawa baru yang selanjutnya dianalisa QSAR.

Analisa QSAR yang dilakukan adalah dengan menentukan ACE inhibitor yang telah diketahui aktivitasnya kemudian ditentukan parameter kimia fisikia dengan *software MarvinSketch*. Penelitian ini menggunakan 85 senyawa yang



telah diketahui aktivitasnya yang dibagi menjadi 60 data *training* dan 25 sebagai data *test*. Metode statistik yang digunakan adalah metode statistik *Partial Least Square* (PLS) untuk mendapat persamaan. Korelasi yang diperoleh untuk persamaan tersebut adalah untuk data *training* ( $r^2 = 0,705$ ) dan data *test* ( $r^2=0,898$ ). Persamaan inilah yang nantinya digunakan untuk memprediksi  $K_i$  senyawa modifikasi. Korelasi aktivitas tersebut selanjutnya dibandingkan dengan hasil korelasi aktivitas yang telah diperoleh melalui metode *docking*.

Senyawa hasil modifikasi ditentukan parameter kimia fisiknya, lalu dimasukkan dalam persamaan statistik QSAR yang telah diperoleh untuk menentukan  $K_i$  prediksi dari senyawa modifikasi.  $K_i$  prediksi senyawa modifikasi kemudian diranking dan diambil 20 senyawa sebagai sampel *docking* untuk melihat melihat korelasi hubungan metode QSAR dan *docking*. Korelasi hubungan metode QSAR dan *docking* yang diperoleh adalah  $r^2=0,220$ . Hal ini menunjukkan bahwasanya tidak ada korelasi antara metode QSAR dan *docking*.

Berdasarkan hasil penelitian ini, modifikasi struktur *Enalapril* dengan pendekatan bioisosterik menghasilkan 3 macam model inhibitor terbaik yakni Struktur kode senyawa MA4 (7,4), Struktur kode senyawa MA22 (7,2) dan Struktur kode senyawa MA40 (8,1) pada lampiran A.5. Semakin besar afinitas dari suatu ligan terhadap enzim maka nilai  $G^0$  *binding affinity* semakin kecil, sebaliknya apabila semakin rendah maka nilai  $G^0$  *binding affinity* semakin besar (Wardani, 2012).

## PRAKATA

Puji syukur ke Hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Modifikasi Inhibitor Enalapril Untuk Menghambat kerja *Angiotensin Converting Enzim* Untuk Penyakit Hipertensi Secara *In silico*". Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) pada Jurusan Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan 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. Bapak Drs. Sudarko Ph.D dan Ibu Ika Oktavianawati S.Si, M.Sc selaku dosen pembimbing terima kasih untuk bimbingan serta motivasi yang tak henti dalam menyelesaikan tugas akhir;
4. Bapak Ir Neran M.Kes dan Bapak Dr. Bambang Piluharto S.Si, M.Si selaku dosen penguji terimakasih untuk saran yang telah diberikan.;
5. Dosen-dosen FMIPA umumnya dan dosen-dosen Jurusan Kimia khususnya yang telah memberikan ilmu dan membimbing dengan penuh kesabaran;
6. Rekan kerja dalam penelitian kimia komputasi (deni dan ike), terima kasih atas segala bantuan, motivasi, semangat tremasktir dan kerja samanya;
7. teman-teman kimia angkatan 2007 terimakasih atas motivasi, semangat, bantuan, dan nasehatnya;
8. Sahabat PCN JEMBER, terima kasih atas semua dukungan, canda tawa, dan semangat bersama kalian adalah hal yang menyenangkan sebagai keluarga;
9. Mas Edi, Mas Darma, Mas Syamsul, Mas Maryono, Mas Dulkolim, dan Mbak Sari yang telah banyak membantu;

10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang telah banyak membantu terselesainya penulisan skripsi ini, saya ucapkan terima kasih.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ini masih jauh dari sempurna. Penulis menerima adanya kritik dan saran yang membangun dari semua pihak demi kesempurnaan karya tulis ini. Akhirnya, semoga karya tulis ini dapat bermanfaat dalam kemajuan ilmu pengetahuan.

Jember, 6 Desember 2013

Rahmad Soleh

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN MOTTO</b> .....	iii
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b> .....	iv
<b>HALAMAN PEMBIMBINGAN</b> .....	v
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	vi
<b>RINGKASAN</b> .....	vii
<b>PRAKATA</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xiv
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b> .....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	1
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	3
<b>1.3 Batasan Masalah</b> .....	3
<b>1.4 Tujuan Penelitian</b> .....	3
<b>1.5 Manfaat Penelitian</b> .....	4
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
<b>2.1 Hipertensi</b> .....	5
<b>2.2 Angiotensi Converting Enzim (ACE) Inhibitor</b> .....	5
2.2.1 Enzim .....	5
2.2.2 Inhibisi Enzim .....	7
2.2.3 Angiotensin Converting Enzim .....	8
<b>2.3 Modifikasi Molekul</b> .....	11
<b>2.4 Three-Dimensional Quantitative Structure - Activity         Relationship ( 3D-QSAR)</b> .....	12
<b>2.5 Docking</b> .....	17

<b>BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN</b> .....	21
<b>3.1 Waktu dan Tempat Penelitian</b> .....	21
<b>3.2 Alat Penelitian</b> .....	21
<b>3.3 Diagram Penelitian</b> .....	22
<b>3.4 Prosedur Penelitian</b> .....	25
3.4.1 Analisis QSAR .....	25
3.4.2 Modifikasi Struktur .....	25
3.4.3 Docking .....	27
3.4.4 Perbandingan Hasil QSAR dan <i>Docking</i> .....	29
<b>BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	30
<b>4.1 Analisa <i>Three-Dimensional Quantitative Struktur-Activity Relationship</i> (3DSAR)</b> .....	30
<b>4.2 Justifikasi Hasil Prediksi 3D-QSAR dengan Analisis <i>Docking</i></b> .....	35
<b>BAB 5. PENUTUP</b>	
<b>5.1 Kesimpulan</b> .....	41
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	42
<b>LAMPIRAN</b> .....	44

## DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1 Bioisosterik young .....	12
3.1 substituen gugus fungsi inhibitor ACE .....	26
4.1 Senyawa hasil modifikasi terbaik .....	38

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1 Struktur kristal Angiotensin Converting Enzim .....	9
2.2 Renin Angiotensin Aldosteron Sistem (RAAS).....	10
2.3 Struktur <i>Enalapril</i> (ACE) inhibitor .....	10
2.4 Siklus termodinamika pembentukan kompleks protein-inhibitor .....	19
4.1 Grafik hubungan $K_i$ eksperimen dan $K_i$ prediksi dengan metode multilinier regresi.....	31
4.2 Grafik Hubungan antara $K_i$ eksperimen dan nilai $K_i$ prediksi hasil perhitungan 3D-QSAR data <i>training</i> .....	34
4.3 Grafik hubungan antara nilai $K_i$ eksperiment dan $K_i$ <i>docking</i> .....	36
4.4 Grafik hubungan antara nilai $K_i$ eksperimen dengan $K_i$ Prediksi data test	36
4.5 Grafik hubungan antara $K_i$ prediksi Modifikasi dan $K_i$ docking modifikasi .....	37
4.6 Hasil interaksi interaksi ligan-protein .....	39

## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
A.1 Parameter Kimia Fisika .....	44
A.2 Parameter Kimia Fisika untuk Analisis 3D-QSAR .....	45
A.3 Nilai Ki Eksperimen dan nilai Ki prediksi hasil Perhitungan 3D-QSAR .....	47
A.4 struktur , nilai aktivitas senyawa <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> inhibitor dan Ki prediksi .....	49
A.5 struktur , nilai aktivitas senyawa <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> inhibitor Modifikasi dan Ki prediksi .....	64
A.6 20 Struktur Senyawa hasil modifikasi terbaik .....	73



