

KARAKTERISTIK SENYAWA INHIBITOR YANG BERPOTENSI SELEKTIF TERHADAP RESEPTOR *INDUCIBLE* NITRAT OKSIDA SINTASE (iNOS): REVIEW JURNAL

Syafdal Farisi, Ida Musfiroh

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung-Sumedang km 21 Jatinangor 45363, Indonesia
Email: syafdal87@gmail.com

ABSTRAK

Secara endogen, NO disintesis oleh enzim NOS yang mempunyai tiga isoenzim yaitu endothelial NOS (eNOS), neuronal NOS (nNOS), dan inducible NOS (iNOS). Ketiga enzim NOS ini memiliki arsitektur domain yang serupa dan sisi aktif sebagai homodimernya. Dalam beberapa penelitian yang dilakukan terhadap inhibitor NOS telah diketahui bahwa ada beberapa inhibitor yang telah *established* untuk menghambat aktivitas atau ekspresi dari enzim iNOS, inhibitor tersebut adalah L-NIO, L-NMMA, thiocitrullines, turunan isothiouraea, 1400W, GW 274150, GW273629, AR-C102222, dan BYK191023. Pada inhibitor L-NIO (N-iminoethyl-L-ornithine), L-NMMA (N^ω-monomethyl-L-arginine), thiocitrullines, atau turunan isothiouraea yang merupakan senyawa yang struktur kimianya mirip dengan L-arginin menunjukkan tidak selektif terhadap isoform NOS. Sedangkan inhibitor lainnya yaitu 1400W, GW 274150, GW273629, AR-C102222, dan BYK191023 menunjukkan hasil selektif terhadap isoform NOS dengan aktivitas yang bagus terhadap iNOS. Namun senyawa BYK191023 menunjukkan tingkat selektivitas yang paling bagus hanya terhadap reseptor iNOS.

Kata kunci : Inducible NOS, Inhibitor, Selektif

ABSTRACT

Endogenously, NO is synthesized by NOS enzymes that have three isoenzymes namely endothelial NOS (eNOS), neuronal NOS (nNOS), and inducible NOS (iNOS). These three NOS enzymes have a similar domain architecture and active side as the homodimer. In several studies conducted on NOS inhibitors it has been found that several inhibitors have been established to inhibit the activity or expression of the iNOS enzyme, the inhibitors are L-NIO, L-NMMA, thiocitrullines, isothiouraea derivatives, 1400W, GW 274150, GW273629, AR-C102222, and BYK191023. In L-NIO (N-iminoethyl-L-ornithine) inhibitors, L-NMMA (N^ω-monomethyl-L-arginine), thiocitrullines, or isothiouraea derivatives which are compounds whose chemical structure is similar to L-arginine shows are not selective against NOS isoforms. Whereas other inhibitors of 1400W, GW 274150, GW273629, AR-C102222, and BYK191023 show selective results on NOS isoforms with good activity against iNOS. However, the BYK191023 compound exhibits the best level of selectivity only to the iNOS receptor.

Keywords : Inducible NOS, Inhibitor, Selective

I. Pendahuluan

Nitrat oksida (NO) merupakan suatu molekul yang bersifat radikal bebas yang reaktif dan dikenal sebagai *biomessenger*. NO memiliki peran penting dalam banyak proses fisiologis termasuk pengendalian kematian sel, neurotransmitter, pengatur tekanan darah, regulasi transkripsi gen dan translasi mRNA, dan produksi modifikasi protein (dengan ADP ribosilasi) dan respons system imun [1].

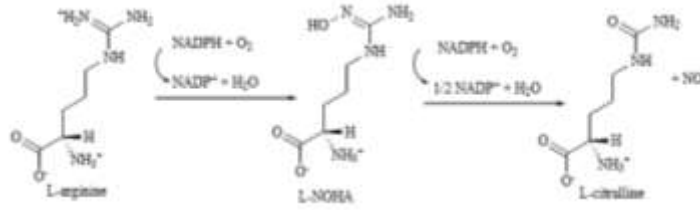
NO diperoleh dari hasil biosintesis asam amino L-arginin oleh family isoenzim NO synthase (NOS) secara *in vivo* [2]. NOS merupakan enzim homodimerik dengan masing-masing monomer dapat dibagi menjadi C-terminal *reductase* domain dan N-terminal *oxygenase* domain; elektron berpindah mulai dari NADPH ke satu monomer C-terminal domain dan, melalui FAD dan FMN, mencapai monomer lain dari N-

terminal domain, yang berikatan dengan L-arginin, tetrahydrobiopterin (BH₄), dan heme [1].

1.1 Biosintesis NO

Pada biosintesis NO diperlukan sejumlah molekul oksigen, nicotinamide adenine dinucleotidephosphate (NADPH), dan *co-factors* seperti heme, flavin adeninedinucleotide (FAD), flavin mononucleotide (FMN), dan tetrahydrobiopterin (BH₄). Heme mengikat L-arginin dalam proses biosintesis NO yang fungsi dari *co-factor* tersebut memainkan peran sentral dalam siklus katalitik [3].

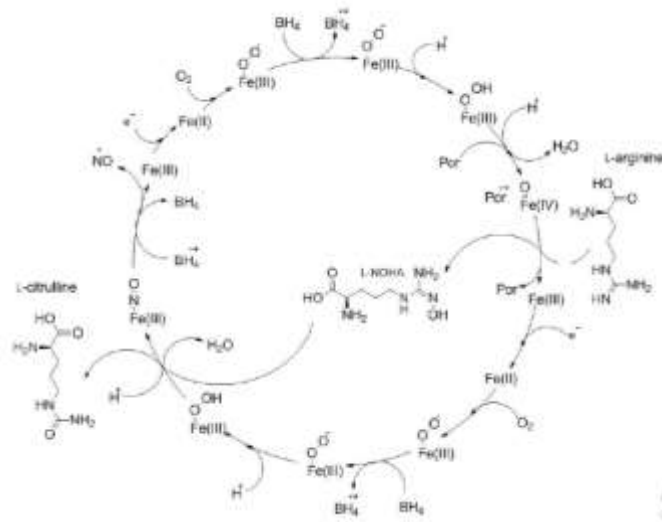
Isoenzim NOS merubah L-arginin dengan proses oksidasi. Reaksi oksidatif dari L-arginin tersebut terdiri dari 2 tahap : pertama menghasilkan produk antara berupa senyawa Nhydroxy-L-arginin (L-NOHA) dan kedua menghasilkan produk akhir L-citrulline dan NO (Gambar. 1) [3].



Gambar 1. Mekanisme Pembentukan NO Dari L-arginin dan Molekul Oksigen

Siklus biosintesis NO oleh enzim NOS dimulai dengan besi heme dalam keadaan oksidasi dengan kondisi yang tidak aktif berupa besi (III). Sebuah elektron dipindahkan dari domain reduktase sehingga merubah besi heme ke keadaan oksidasi dengan kondisi aktif berupa besi (II). Oksigen molekul mengikat besi (II) dan transfer elektron berikutnya dari BH₄ dan protonasi menghasilkan kompleks peroksi besi. Protonasi, transfer elektron (dari cincin porphyrin (Por)) dan hilangnya molekul air menghasilkan kompleks besi (IV) dengan atom oksigen terikat ganda [3, 4].

Kemudian kompleks besi (IV) bereaksi dengan L -arginin untuk membentuk L-NOHA intermediate dan besi (III). Urutan langkah yang sama kemudian diulang, dimulai dengan transfer elektron dari domain reduktase, merubah besi heme ke keadaan oksidasi (II). Urutan reaksi berubah begitu jenis besi (III) peroksi dihasilkan, yang bereaksi dengan L-NOHA untuk menghasilkan L-citrulline dan spesies nitrosil besi (III). Pada tahap akhir, radikal NO terbentuk dan dilepaskan bersamaan dengan regenerasi besi (III) dan siklusnya dimulai lagi (Gambar. 2) [3].



Gambar 2. Siklus Katalitik NOS

1.2 Isoenzim NOS

NOS memiliki tiga isoenzim yang terdiri dari neuronal/syaraf NOS (nNOS atau NOS1), inducible NOS (iNOS atau NOS2), dan endothelial/lapisan pembuluh darah NOS (eNOS atau NOS3). Semua tiga isoenzim ini memiliki lokalisasi jaringan yang berbeda dan peran yang terpisah. [11].

Ada beberapa perbedaan terhadap ketiga isoenzim NOS pada mamalia tersebut dalam memproduksi NO. nNOS dan eNOS menghasilkan NO dalam jumlah kecil selama periode waktu yang relatif singkat dan selama produksi NO sangat tergantung terhadap Ca^{2+} , sementara iNOS tidak tergantung terhadap Ca^{2+} selama

proses sintesis NO dan dapat menghasilkan NO dalam jumlah besar selama periode waktu yang cukup lama [5].

Aktivitas eNOS dominan dalam sistem kardiovaskular, NO yang diproduksi oleh eNOS berfungsi untuk mempertahankan aliran dan tekanan darah normal, dan penghambatan NO ini dapat menyebabkan efek yang tidak diinginkan seperti platelet dan peningkatan aktivasi sel darah putih, peningkatan aterosclerosis, dan hipertensi [6, 7, 11].

nNOS dilokalisasi terutama di otak dan sistem saraf pusat (SSP). NO yang dihasilkan oleh nNOS digunakan untuk neurogenesis dan regulasi jalur sinyal

glutaminergik, kolinergik, dan dopaminergik [6].

Sedangkan iNOS diinduksi oleh endotoksin yang dihasilkan mikroba seperti lipopolisakarida (LPS) dan sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-1 dan sel-sel lain [8]. Apabila terjadi produksi NO berlebih oleh enzim iNOS maka akan dapat menyebabkan inflamasi, radang sendi, peradangan usus serta efek sitotoksik dan mutagenik (kondisi stress oksidatif) [8].

Ikatan transpor elektron NOS yang tidak berpasangan, atau produksi NO yang berlebih oleh enzim NOS telah dikaitkan dengan berbagai macam kelainan neurologis dan fisiologis [12, 13]. Dengan tidak adanya BH₄, ikatan transpor elektron NOS menjadi tidak beraturan, yang menghasilkan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) seperti superoksida, O²⁻. Superoksida ini selanjutnya dapat bereaksi untuk menghasilkan RNS (*Reactive Nitrogen Species*), seperti peroxynitrite (ONOO⁻) [5, 14, 15]. ROS dan RNS ini dapat menimbulkan stres oksidatif pada sel

sehingga dapat menghasilkan kesalahan terjemahan dan agregasi protein. Hal ini dapat terjadi dengan salah satu isoform NOS, jika dalam keadaan tertentu di mana enzim NOS terlalu aktif, kejadian stres oksidatif ini terjadi lebih cepat sehingga terjadi kerusakan sel yang dipercepat. Kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh iNOS yang terlalu aktif telah dikaitkan dengan gangguan kekebalan dan inflamasi termasuk rheumatoid arthritis [16]. Sedangkan pada nNOS yang terlalu aktif dapat mengakibatkan hiperphosphorilasi dan akumulasi protein Tau (protein T) yang terlibat dalam penyakit Alzheimer [17, 18]. Selain kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh nNOS yang terlalu aktif juga dapat menyebabkan disregulasi jalur sinyal dengan berbagai kondisi neurologis termasuk penyakit Parkinson [19], dan juga telah diamati pada jaringan otak penderita skizofrenia terjadi peningkatan kadar NO [20]. Untuk eNOS belum diidentifikasi secara langsung sebagai "pembawa penyakit", namun kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh eNOS yang

terlalu aktif telah diamati pada berbagai penyakit kardiovaskular [5].

1.3 Lokasi Target Inhibitor NOS

Pada isoenzim NOS terdapat empat lokasi target terapeutik potensial yang bekerja untuk menghambat produksi NO oleh inhibitor yaitu : [3]

1. Sisi pengikatan BH₄ : terletak di domain oksigenase yang mengikat co-factor BH₄.
2. Sisi pengikatan CaM : berada di antara domain oksigenase dan reduktase.
3. Sisi pengikatan NADPH : terletak di domain reduktase.
4. Sisi aktif katalitik, yang terletak di domain oksigenase dan mengikat arginin untuk produksi NO.

1.4 Pengembangan Inhibitor yang Selektif Terhadap iNOS

Banyak perusahaan telah menetapkan ambisi untuk menghasilkan inhibitor yang selektif terhadap iNOS, namun jelas harus berusaha selektif terhadap dua isoform lainnya karena semuanya penting dalam fisiologi normal [9]. Oleh karena itu, pencarian inhibitor yang selektif hanya

terhadap reseptor iNOS menjadi tantangan baru bagi para peneliti karena ketiga enzim tersebut memiliki arsitektur domain yang serupa dan sisi aktif sebagai homodimernya. Dengan mempelajari perbedaan dari struktur biologi dari masing-masing isoenzymes NOS dan karakteristik dari senyawa inhibitor iNOS, sehingga diharapkan dapat diperoleh inhibitor yang selektif terhadap iNOS.

Upaya yang cukup berat untuk menemukan inhibitor yang benar-benar selektif iNOS dengan cara mencegah kelebihan produksi NO sambil mempertahankan pembentukan rutin NO dari nNOS dan eNOS yang diperlukan untuk fungsi fisiologis normal. Tidak mengherankan, dalam pengembangan inhibitor yang selektif terhadap iNOS ini mengambil substrat alami L-arginine sebagai titik awal, yang menyebabkan banyak rangkaian senyawa yang bekerja secara kompetitif di tempat pengikatan substrat.

Penghambatan NOS bekerja secara kompetitif terhadap L-arginin membawa

kesulitan potensial dalam pengembangan inhibitor yang selektif terhadap iNOS, hal ini disebabkan :

1. Senyawa inhibitor harus bersaing dengan konsentrasi substrat yang relatif tinggi yang ada di dalam sel (biasanya 10 - 100 kali lipat lebih tinggi dari Km). Ini menyiratkan bahwa inhibitor yang bekerja secara kompetitif dengan substrat murni harus memiliki afinitas yang sangat tinggi untuk sisi aktif enzim sehingga menunjukkan aktivitas yang signifikan pada sel [9].
2. Perbandingan antara struktur kristal sinar-X yang dipublikasikan untuk eNOS dan iNOS menunjukkan bahwa sisi aktif sangat terkonservasi secara struktural di daerah pengikatan L-arginin. Hal ini membuat satu komentator untuk menyarankan agar mencari selektivitas isoform dalam senyawa yang menargetkan situs aktif iNOS kemungkinan besar akan terbukti sia-sia, dan dikabarkan telah menyebabkan setidaknya satu perusahaan farmasi meninggalkan

pencarian mereka untuk selektif inhibitor [9]. Perkembangan selanjutnya, untuk inhibitor yang selektif dapat diarahkan ke lokasi sisi aktif untuk mengeksploitasi satu perbedaan asam amino.

Beberapa inhibitor yang telah mapan (established) untuk menghambat aktivitas atau ekspresi dari enzim iNOS dirangkum pada *review* jurnal ini. Sehingga data dalam *review* jurnal dapat bermanfaat sebagai acuan dalam pengembangan obat baru yang bekerja selektif terhadap reseptor iNOS dengan melihat karakteristik dari senyawa-senyawa inhibitor reseptor iNOS.

II. Metodologi

Referensi yang digunakan pada *review* jurnal ini mengacu pada studi atau penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya yaitu berupa jurnal-jurnal 17 tahun terakhir yaitu 2000-2017. Pencarian referensi jurnal yang digunakan pada *review* jurnal ini menggunakan metode pencarian menggunakan database elektronik pada Science-Direct, jipb.net.,

dan PubMed dengan menggunakan subjek judul yang berkaitan dengan *Senyawa Inhibitor Yang Berpotensi Selektif Terhadap Reseptor Inducible NOS* dengan kata kunci “*Selektif Inducible NOS*”.

III. Hasil Dan Pembahasan

Berikut ini adalah hasil penelitian yang menunjukkan beberapa inhibitor yang berpotensi untuk menghambat aktivitas atau ekspresi dari isoenzymes NOS yang dapat dilihat dari nilai IC_{50} : [10]

Inhibitor	IC_{50} (μ M)		
	iNOS	nNOS	eNOS
L-NMMA	1.30	1.30	0.66
L-NAME	44	3.40	2.80
L-NIL	0.50	3.40	12
AMT	0.005	0.004	0.011
1400W	0.13	3.40	66
GW274150	0.58	11	41
AR-C102222	0.25	0.48	>100
BYK191023	0.09	17	160
BYK402750	0.09	5.20	74

Tabel 1. Inhibitor yang Bekerja Terhadap Isoenzymes NOS (Copyright: *Biochemical Society Transactions, Volume 37, Part 4.* 2009 [10])

Berdasarkan data tabel 1. menjelaskan bahwa inhibitor 1400W (N-([3-(Aminomethyl)phenyl]methyl)ethanimidamide), GW274150, AR-C102222, BYK191023 (2-(2-(4-methoxypyridin-2-yl)ethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridine), dan

BYK402750 memiliki potensi yang besar sebagai inhibitor iNOS yang memiliki nilai IC_{50} paling kecil dengan perbedaan yang cukup signifikan jika dibandingkan terhadap nilai IC_{50} pada inhibitor yang sama yang bekerja menghambat nNOS dan eNOS. Sedangkan inhibitor L-NMMA (N^{ω} -monomethyl-L-arginine), L-NAME (N^{ω} -nitro-L-arginine methyl ester), L-NIL (N-(iminoethyl)-L-lysine), dan AMT bekerja kurang selektif terhadap iNOS.

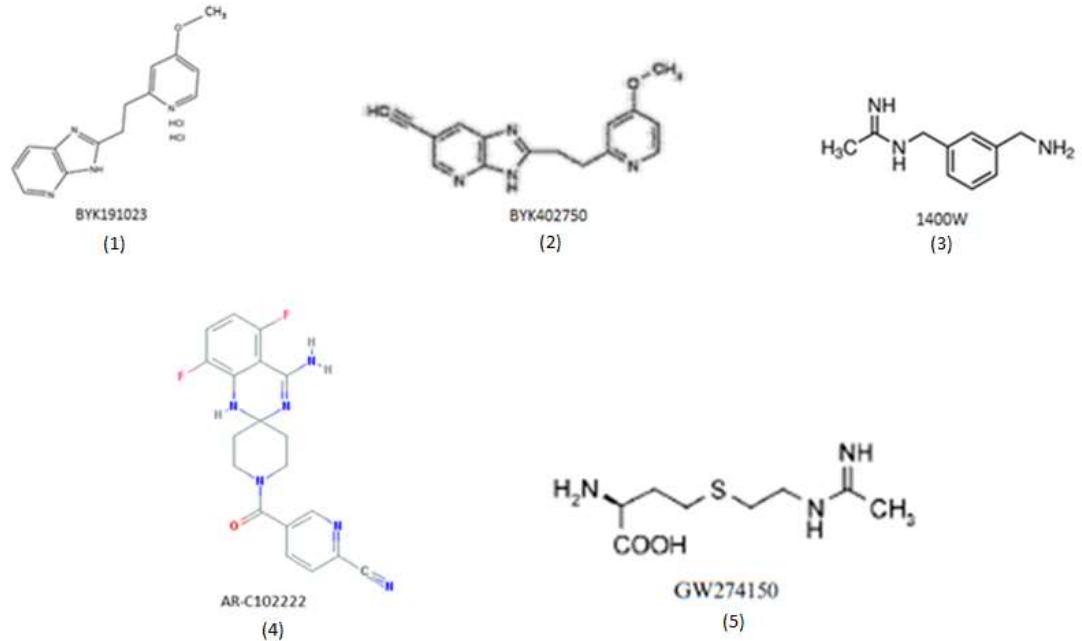
Dari nilai IC_{50} pada data tabel 1, maka dapat diperoleh nilai rasio selektifitas terhadap reseptor iNOS dengan reseptor nNOS dan eNOS sebagai berikut:

Inhibitor	Rasio Selektifitas (Dari Data Rasio IC_{50})	
	nNOS/iNOS	eNOS/iNOS
L-NMMA	1	0.51
L-NAME	0.08	0.06
L-NIL	6.80	24
AMT	0.80	2.20
1400W	26.15	507.69
GW274150	18.97	70.69
AR-C102222	1.92	> 400
BYK191023	188.89	1777.78
BYK402750	57.78	822.22

Tabel 2. Rasio Selektifitas Pada Isoenzymes NOS

Dari data rasio selektifitas pada tabel 2, maka diperoleh kesimpulan bahwa terdapat lima inhibitor yang bekerja paling selektif terhadap iNOS secara berurutan adalah (1) BYK191023, (2) BYK402750, (3) 1400W,

(4) AR-C102222, dan (5) GW274150
dengan struktur senyawa inhibitor tersebut
sebagai berikut:



Gambar 3. Struktur Senyawa Inhibitor Selektif Terhadap iNOS

Pada penelitian yang dilakukan oleh Alderton et. al (2005), dipaparkan hasil nilai IC_{50} pada inhibitor GW274150, GW273629 dan L-NMMA yang bekerja terhadap Isoform NOS sebagai berikut : [22]

Compound	Structure	IC_{50} (μM , $\pm$ s.e.m.) against human NOS isoforms (fold selectivity for iNOS)			IC_{50} (μM) against rodent NOS isoforms $\pm$ s.e.m. (fold selectivity for iNOS)	
		iNOS	eNOS	nNOS	iNOS	nNOS
GW274150		2.19 ± 0.23	544 ± 61 (248)	177 ± 44 (81)	4.46 ± 0.33	206 ± 13 (46)
GW273629		9.03 ± 0.85	$> 1000^a$ (> 110)	719 ± 179 (80)	4.71 ± 0.45	$> 1000^b$ (> 210)
L-NMMA		6.61 ± 0.37	3.51 ± 0.46 (0.53)	4.88 ± 0.42 (0.73)	4.86 ± 0.29	3.24 ± 0.59 (0.67)

Values are means $\pm$ s.e.m. from three experiments.
^a21% inhibition at 1 mM GW273629.
^b63% inhibition at 1 mM GW273629.

Tabel 3. Perbandingan Nilai IC_{50} GW274150, GW273629 dan L-NMMA Pada Penghambatan Isoform NOS Manusia dan Hewan Pengerat (Copyright : Br J Pharmacol Oct. 2005 [22])

Pada tabel 3 menunjukkan bahwa
ketika diuji pada isoform NOS manusia
(baculovirus yang diekspresikan,

rekombinan), senyawa GW274150 adalah
inhibitor yang sangat selektif terhadap
iNOS manusia dengan selektivitas 248-

fold jika dibandingkan terhadap eNOS manusia dan selektivitas 81-fold jika dibandingkan terhadap nNOS manusia. Senyawa GW274150 juga memiliki potensi yang sama terhadap iNOS tikus dengan selektivitas 46-fold jika dibandingkan terhadap nNOS tikus.

Sedangkan pada senyawa GW273629 juga selektif terhadap iNOS manusia dengan selektivitas 110-fold jika dibandingkan terhadap eNOS manusia dan selektivitas 80-fold jika dibandingkan terhadap nNOS manusia (tabel 3). Jika senyawa tersebut dibandingkan iNOS tikus memiliki nilai selektivitas lebih besar dari 210-fold jika dibandingkan terhadap nNOS tikus (tabel 3). Sebaliknya, senyawa L-NMMA, inhibitor NOS nonselektif yang banyak digunakan, memiliki potensi yang sama terhadap semua isoform NOS (tidak selektif).

Berdasarkan data pada tabel 3, disimpulkan senyawa GW274150 memiliki potensi sebagai inhibitor yang selektif pada reseptor iNOS jika dibandingkan terhadap senyawa GW273629 dan senyawa L-

NMMA. Berdasarkan struktur senyawa GW274150, GW273629 dan L-NMMA pada tabel 1, terlihat bahwa selektivitas senyawa tersebut akan meningkat jika terdapat gugus $-S-$ dan selektivitasnya akan berkurang jika gugus $-S-$ terikat terhadap oksigen menjadi gugus $-SO_2-$.

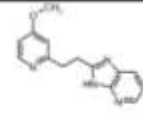
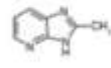
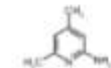
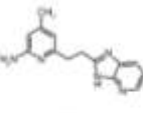
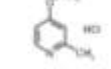
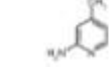
Selain itu, beberapa inhibitor yang secara struktural mirip dengan substrat L-arginin telah dikembangkan seperti L-NIO, L-NMMA, thiocitrullines, atau turunan isothioureia, dengan harapan dapat bekerja secara kompetitif dengan L-arginin. Namun tidak satu pun dari inhibitor tersebut menunjukkan selektivitas terhadap isoform NOS [21].

Data dari selektif inhibitor tersedia seperti 1400W (GlaxoSmithKline), GW274150 dan GW273629 (GlaxoSmithKline), AR-C102222 (AstraZeneca), turunan L-arginin dari Pfizer (SC-51 atau L-NIL) dan inhibitor dimerisasi BBS-2 (Berlex Laboratories Inc.) pada hewan coba model sepsis menunjukkan hasil radang paru-paru, artritis dan diabetes autoimun. Perkembangan beberapa

senyawa ini ke dalam klinik telah dihentikan karena masalah toksisitas [21]. Sedangkan pada senyawa BYK191023, yang merupakan turunan dari imidazopiridin, memiliki potensi yang besar sebagai kandidat inhibitor yang paling selektif terhadap iNOS yang dapat dilihat pada tabel 1 dan tabel 2.

Pada gambar 3, terlihat bahwa secara struktur kimia senyawa BYK191023 tidak mirip dengan substrat alami L-arginin. Senyawa BYK191023 terdiri dari dua gugus fungsi yaitu metoksi piridin dan residu imidazopiridin yang dihubungkan melalui jembatan etilen.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Strub *et. al* (2005), terhadap senyawa BYK191023 sebagai inhibitor NOS menunjukkan hasil sebagai berikut : [21]

		IC ₅₀ (iNOS)	IC ₅₀ (nNOS)	IC ₅₀ (eNOS)
BYK191023		86 nM	17 µM	162 µM
BYK205513		> 100 µM	> 100 µM	> 100 µM
BYK205516		102 nM	26 nM	43 nM
BYK237007		55 nM	98 nM	5.6 µM
BYK299621		3.5 µM	5.6 µM	2.6 µM
2-AP		79 nM	68 nM	112 nM

Tabel 4. Struktur dan Potensi BYK191023 dan Analog Pada Isoform NOS Manusia
(Copyright : Molecular Pharmacology Fast Forward Oct. 2005 [21])

Pada table 4, diketahui bahwa senyawa BYK191023 menunjukkan nilai IC₅₀ pada isoform NOS manusia yaitu iNOS, nNOS, dan eNOS masing-masing pada 86 nM, 17 µM dan 162 µM. Penghambatan iNOS kompetitif dengan L-arginin, yang mengarah ke interaksi BYK191023 dengan pusat katalitik enzim. Selain itu, juga dijelaskan bahwa senyawa heterosiklik kecil seperti aminopikolin (AP) atau imidazol atau senyawa alifatik kecil (isothioireas) menunjukkan inhibitor yang kuat namun tidak selektif terhadap

semua isoenzim NOS. Bagian metoksi piridin juga menunjukkan potensi sebagai inhibitor NOS tetapi tidak selektif. Pengenalan residu etilimidazopiridin menyebabkan potensi sedikit meningkat pada isoform iNOS dan selektivitas yang sangat jelas dari senyawa BYK191023. Peningkatan selektifitas yang serupa namun kurang dramatis terlihat menghubungkan 2-aminopikolin (BYK205516) dengan imidazopiridin (BYK205513) menjadi BYK237007. Sedangkan pada imidazopiridin (BYK205513) sendiri tidak menunjukkan afinitas yang terukur dan tidak selektif terhadap isoform NOS.

IV. Simpulan

Enzim NOS memiliki tiga isoform yaitu nNOS, iNOS, dan eNOS. Ketiga enzim NOS ini memiliki arsitektur domain yang serupa dan sisi aktif sebagai homodimernya. Sehingga pencarian inhibitor yang selektif hanya terhadap reseptor iNOS menjadi tantangan baru bagi para peneliti. Telah diketahui inhibitor yang bentuk struktur kimianya mirip

dengan substrat L-arginin seperti L-NIO, L-NMMA, thiocitrullines, atau turunan isothiourea menunjukkan selektivitasnya terhadap isoform NOS tidak ada. Pada inhibitor 1400W (GlaxoSmithKline), GW274150 dan GW273629 (GlaxoSmithKline), dan AR-C102222 (Astra Zeneca), memberikan selektifitas yang bagus terhadap isoform NOS, namun inhibitor-inhibitor tersebut pada hewan coba model sepsis menunjukkan hasil radang paru-paru, artritis dan diabetes autoimun. Sehingga saat ini perkembangan terbaru untuk inhibitor yang selektif terhadap isoform NOS pada senyawa BYK191023. Senyawa ini mampu menunjukkan IC_{50} yang bagus terhadap iNOS serta bekerja selektif hanya terhadap reseptor iNOS.

V. Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terima kasih kepada ibu Dr. Ida Musfiroh, M.Si., Apt selaku dosen pembimbing atas kritik, saran, dan kesediaannya dalam menelaah artikel ini.

Daftar Pustaka

- [1] Fantacuzzi, Marialuigia, Cristina Maccallini, Mauro Di Matteo, Alessandra Ammazalorso, Isabella Bruno, Barbara De Filippis, et al. Screening of NOS activity and selectivity of newly synthesized acetamidines using RP-HPLC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 120. 2016. 419–424
- [2] Yamaguchi, Hideaki, Katsuyoshi Kamiie, Yumi Kidachi, Toshiro Noshita, Hironori Umetsu, Yoko Fuke, and Kazuo Ryoyama. Structural basis for the interaction of 6-(methylsulfinyl) hexyl isothiocyanate with inducible nitric oxide synthase. *International Journal of Computational Bioinformatics and In Silico Modeling* Vol. 3 No. 4. 2014. 426-432
- [3] Curtin, Adam. M, Gemma K, Kinsella, and John. C. Stephens. Computational Development of Selective nNOS Inhibitors: Binding Modes and Pharmacokinetic Considerations. *Current Medicinal Chemistry*. 2015. DOI: 10.2174/092986732266615042911 2600
- [4] Giroud, C, M. Moreau, T. A. Mattioli, V. Balland, J. L Boucher, Y. Xu-Li, D. J. Stuehr, and J. Santolini. Role of arginine guanidinium moiety in nitric-oxide synthase mechanism of oxygen activation. *J. Biol. Chem.* 2010. 285(10). 7233-7245.
- [5] Sessa, W.C and U. Forstermann. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 2012. 33(7). 829-837
- [6] Poulos, T.L and H. Li. Structural basis for isoform-selective inhibition in nitricoxide synthase. *Acc. Chem. Res.* 46. 2013. 390–398
- [7] Mukherjee, P, M. A. Cinelli, S. Kang, and R. B. Silverman. Development of nitricoxide synthase inhibitors for neurodegenerative and neuropathic pain. *Chem.Soc. Rev.* 43. 2014. 6814–6838
- [8] ED, Garcin, Arvai AS, Rosenfeld RJ, Kroeger MD, Crane BR, Andersson G, et al. Anchored plasticity opens doors for selective inhibitor design in nitric oxide synthase. *Nat Chem Biol.* 2008. 4(11): 700-707
- [9] Tinker, Alan C. and Alan V. Wallace. Selective Inhibitors of Inducible Nitric Oxide Synthase: Potential Agents for the Treatment of Inflammatory Diseases?. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2006. 6. 77-92
- [10] Hesslinger, Christian, Andreas Strub, Rainer Boer, Wolf-Ru" diger Ulrich, Martin D. Lehner, and Clemens Braun. Inhibition of inducible nitric oxide synthase in respiratory diseases. *Biochemical Society Transactions*. 2009. Volume 37. Part 4

- [11] Maccallini, Cristina, Mauro Di Matteo, Daniela Vullo, Alessandra Ammazalorso, Simone Carradori, Barbara De Filippis, et al. Indazole, Pyrazole, and Oxazole Derivatives Targeting Nitric Oxide Synthases and Carbonic Anhydrases. *ChemMedChem*. 2016. 11. 1 – 6
- [12] Förstermann, U and H. Li. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling. *Br. J. Pharmacol*. 2011. 164(2). 213-23
- [13] Roe, N.D and J. Ren. Nitric oxide synthase uncoupling: a therapeutic target in cardiovascular diseases. *Vascul. Pharmacol*. 2012. 57(56). 168-72
- [14] Gorren, A.C.F and B. Mayer. Nitric-oxide synthase: a cytochrome P450 family foster child. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007. 1770(3). 432-45
- [15] Gorren, A.C.F and B. Mayer. Tetrahydrobiopterin in nitric oxide synthesis: A novel biological role for pteridines. *Curr. Drug Metab*. 2002. 3(2). 133-157
- [16] Bian, K and F. Murad. Nitric oxide (NO)--biogenesis, regulation, and relevance to human diseases. *Font. Biosci*. 2003. 1(8). 264278
- [17] Zhou, L and D. Zhu. Nitric Oxide Neuronal nitric oxide synthase: Structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide*. 2009. 20(4). 223-230
- [18] Zhang, Y.J, Y. F. Xu, Y. H. Liu, J. Yin, and J. Z. Wang. Nitric oxide induces tau hyperphosphorylation via glycogen synthase kinase 3 β activation. *FEBS Lett*. 2005. 579(27). 6230-6236
- [19] Gatto, E.M, N. A. Riobó, M. C. Carreras, A. Chervavsky, A. Rubio, M. L. Satz, and J. J. Poderoso. Overexpression of neutrophil neuronal nitric oxide synthase in Parkinson's disease. *Nitric Oxide*. 2000. 4(5). 534-9
- [20] Yao, J.K, S. Leonard, and R. D. Reddy. Increased nitric oxide radicals in postmortem brain from patients with schizophrenia radical scavengers. *Schizophr. Bull*. 2004. 30(4). 923-934
- [21] Strub, Andreas, Wolf-Rüdiger Ulrich, Christian Hesslinger, Manfred Eltze, Thomas Fuchß, Jochen Strassner, et al. The Novel Imidazopyridine BYK191023 is a Highly Selective Inhibitor of the Inducible Nitric Oxide Synthase. *Molecular Pharmacology Fast Forward*. 2005. DOI: 10.1124/mol.105.017087
- [22] Alderton WK, Angell AD, Craig C, Dawson J, Garvey E, Moncada S, Monkhous J, Rees D, Russel RJ, Schwartz S, Waslidge N, and Knowles RG. GW274150 and GW273629 are potent and highly selective inhibitors of inducible nitric oxide synthase in vitro and in

vivo. Br J Pharmacol. 2005. 145:
301-312