

RUBI RAHMAN FAUJI

**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA YANG
TERKANDUNG DIDALAM DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.)
SEBAGAI ANTIHIPERLIPIDEMIA**



**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2019**

**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA YANG
TERKANDUNG DIDALAM DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.)
SEBAGAI ANTIHIPERLIPIDEMIA**

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, Januari 2019

Oleh:

Rubi Rahman Fauji
24041115039

Disetujui Oleh:



Benny Permana, Ph.D.
Pembimbing utama



Riska Prasetyawati, M.Si., Apt.
Pembimbing serta

LEMBAR PENGESAHAN

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



DEKAN

A blue circular stamp of the Universitas Garut logo is positioned to the left of a handwritten signature in black ink. The signature is written in a cursive style and appears to read 'Siva Handani'.

dr. Siva Handani MARS. M.Farm



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 YANG TERKANDUNG DIDALAM DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) SEBAGAI ANTIHIPERLIPIDEMIA**” ini beserta seluruh 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, Agustus 2019

Yang membuat pernyataan

Tertanda



RUBI RAHMAN FAUJI

STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA YANG TERKANDUNG DIDALAM DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) SEBAGAI ANTIHIPERLIPIDEMIA

Rubi Rahman Fauji
24041115039

ABSTRAK

Hiperlipidemia merupakan kondisi dimana kadar lemak didalam sirkulasi darah meningkat. Kondisi ini dapat menyebabkan penyempitan pembuluh darah arteri yang disebut aterosklerosis. Daun sirsak (*Annona muricata* L.) secara tradisonal digunakan sebagai antikolesterolemia, antibakteri, antiinflamasi dan antioksidan. Terdapat 63 senyawa yang sudah diketahui terkandung dalam daun sirsak. Tujuan penelitian ini adalah untuk mencari senyawa kandidat dari daun sirsak yang memiliki aktivitas sebagai antihiperlipidemia melalui interaksi terhadap enzim HMG CoA reduktase dan reseptor PPAR α yang dilakukan secara *in silico* dengan metode *molecular docking*, serta prediksi absorpsi, distribusi serta toksisitasnya. Hasil penambatan molekul menunjukkan senyawa *chlorogenic acid* memiliki afinitas terhadap enzim HMG CoA reduktase yaitu ΔG -8,55 kkal/mol dan nilai KI 543,74 nM, sedangkan senyawa pembanding menghasilkan ΔG -7,33 kkal/mol dan nilai KI 4,24 μM , pada reseptor PPAR α senyawa yang memiliki afinitas terbaik yaitu solamin dengan nilai ΔG -8,14 kkal/mol dan nilai Ki 1,09 μM , sedangkan senyawa pembanding menghasilkan nilai ΔG -7,17 kkal/mol dan nilai KI 5,51. Solamin memenuhi aturan *Lipinski's rule of five* sedangkan *chlorogenic acid* tidak memenuhi aturan ini. Kedua senyawa memiliki profil absorpsi dan distribusi yang baik dan tidak karsinogenik namun *chlorogenic acid* menyebabkan mutagenik. Dapat disimpulkan bahwa kedua senyawa merupakan kandidat yang potensial dalam terapi hiperlipidemia.

Kata kunci: Daun sirsak, enzim HMG CoA reduktase, *molecular docking*, reseptor PPAR α .

MOLECULAR DOCKING STUDY OF COMPOUNDS IN SOURSOP LEAVES (*Annona muricata* L.) AS ANTIHYPERLIPIDEMIA

Rubi Rahman Fauji
24041115039

ABSTRACT

*Hyperlipidemia is a condition where is the level of fat increase in the blood circulation. This condition can cause the narrowing of the arteries called atherosclerosis. Soursop leaves (*Annona muricata* L.) are traditionally used as anticholesterol, antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant. There are 63 known compounds contained in soursop leaves. The purpose of this study was to search candidate compounds from soursop leaves that have activities as antihyperlipidemic through interactions with HMG CoA reductase and PPAR α receptor carried out in silico by molecular docking method, also prediction of absorption, distribution, and toxicity. Molecular docking results showed chlorogenic acid had a good affinity for the HMG CoA reductase enzyme, the value of ΔG -8.55 kcal/mol and KI value of 543.74 nM, while the compararison compound produced ΔG -7.33 kcal/mol and KI value of 4.24 μM . Toward PPAR α receptor, compound with the best affinity was solamin, with the value of ΔG -8.14 kcal/mol and KI value of 1.09 μM , while the comparison compound produced a value of ΔG -7.17 kcal/mol and Ki value 5.51 μM . Solamin fulfills Lipinski's rule of five while chlorogenic acid didn't fulfills this rule. Both compounds had good absorption and distribution profiles and are not carcinogenic but mutagenic chlorogenic acid. In conclusion, both compounds could be used as potential candidates for hyperlipidemia therapy.*

*Keywords: HMG CoA reductase enzyme, molecular docking, PPAR α receptors, soursop leaves (*Annona muricata* L.)*

KATA PENGANTAR

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 YANG TERKANDUNG DIDALAM DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.) SEBAGAI ANTIHIPERLIPIDEMIA”**. 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, rasa hormat serta ucapan terimakasih penulis haturkan kepada :

1. dr. Siva Hamdani, MARS, M.Farm selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.
2. Benny Permana, Ph.D., selaku dosen pembimbing utama yang telah memberikan arahan serta bimbingan kepada penulis sehingga Tugas Akhir II ini dapat diselesaikan.
3. Riska Prasetiawati, M.Si., Apt., selaku dosen pembimbing serta yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, saran, dan perhatian 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 2015 yang senantiasa tiada henti memberikan kasih sayang, do'a dan nasehatnya untuk membantu penulis dalam menyelesaikan Tugas Akhir II ini.

Penulis menyadari begitu banyak kekurangan dalam penulisan Tugas Akhir II ini, oleh karena itu kritik dan saran membangun dari pembaca sangat penulis harapkan. Semoga Tugas Akhir 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	5
1.1 Tinjauan Botani Tanaman Sirsak	5
1.2 Metabolisme Lemak	8
1.3 Hiperlipidemia	10
1.4 Reseptor	14
1.5 Enzim.....	15
1.6 Asam Amino.....	16
1.7 Interaksi Ikatan	17
1.8 Penambatan Molekular.....	18
1.9 <i>Lipinski's Rule of Five</i>	19
1.10 <i>Protein Data Bank</i>	20
1.11 <i>PubChem</i>	20
1.12 <i>Discovery Studio Visualizer</i>	21

1.13 <i>Autodock Tools</i>	21
II METODE PENELITIAN	23
III ALAT DAN BAHAN	25
3.1 Alat.....	25
3.2 Bahan	25
IV RENCANA PENELITIAN.....	26
4.1 Preparasi Makromolekul.....	26
4.2 Preparasi Ligan	26
4.3 Validasi Metode	27
4.4 Penambatan Molekul	27
4.5 Analisis dan Visualisasi	29
4.6 Analisis Lipinski's Rule Of five	30
4.7 Pengujian Pre-ADME dan Toksisitas	30
V HASIL DAN PEMBAHASAN.....	31
VI SIMPULAN DAN SARAN	42
6.1 Simpulan	42
6.2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	44

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN		Halaman
1	ALUR PENELITIAN	47
2	STRUKTUR 3D MAKROMOLEKUL	49
3	STRUKTUR 2D LIGAN ALAMI	50
4	STRUKTUR 2D LIGAN UJI	51
5	VALIDASI METODE	67
6	HASIL PENAMBATAN MOLEKUL	70
7	HASIL PENGUJIAN LIPINSKI'S RULE OF FIVE	80
8	HASIL PENGUJIAN PRE-ADME	85
9	HASIL PENGUJIAN TOKSISITAS	89

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
I.1	Jenis Hiperlipidemia Menurut Fredrickson	11
V.1	<i>Grid Box</i> , <i>RMSD</i> , Nilai ikatan Energi, Ligan Alami dan Ligan Pembanding	69
V.2	Nilai Ikatan Energi dari Ligan Alami dan Senyawa Uji Pada Enzim HMG CoA Reduktase	70
V.3	Nilai Ikatan Energi dari Ligan Alami dan Senyawa Uji Pada Reseptor PPAR α	75
V.4	Sifat Fisikokimia Senyawa yang Terkandung Didalam Daun Sirsak Berdasarkan Aturan 5 Lipinski.....	80
V.5	Uji PreADME (Absorpsi dan Distribusi)	85
V.6	Uji Toksisitas.....	89

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
II.1 Alur Penelitian Penambatan Molekul	47
II.2 Analisis <i>Lipinski's Rule Of Five</i>	48
II.3 Analisis Pre-ADME dan Toksisitas	48
III.1 Enzim HMG CoA Reduktase dengan PDB ID 1HW9	49
III.2 Reseptor PPAR α dengan PDB ID 2P54	49
III.3 Ligan alami enzim HMG CoA reduktase	50
III.4 Ligan alami reseptor PPAR α	50
III.5 (+)-epiloliolide	51
III.6 Annoionol A.....	51
III.7 Annoionol B.....	51
III.8 Annoionoside	51
III.9 Anomurine	51
III.10 Anonaine	51
III.11 Annonamine.....	52
III.12 Asam Galat.....	52
III.13 Atherosperminine.....	52
III.14 Blumenol C.....	52
III.15 Catechin	52
III.16 Chlorogenic Acid.....	52
III.17 Citroside A.....	53
III.18 Coclaurine	53

III.19	Coreximine.....	53
III.20	Epicatechin.....	53
III.21	Erigeside B.....	53
III.22	Isolaureline.....	53
III.23	Isoquercetin.....	54
III.24	Kaempferol	54
III.25	Kampferol 3-O-robinobioside.....	54
III.26	Kampferol 3-O-rutinoside.....	54
III.27	Loliolide.....	54
III.28	Norcorydine	54
III.29	Quercetin.....	55
III.30	Quercetin 3-O-neohesperidoside	55
III.31	Quercetin 3-O-robinobioside	55
III.32	Quercetin 3-O-rutinoside	55
III.33	Reticuline	55
III.34	Roseoside	55
III.35	Stepharine	56
III.36	Vomifoliol.....	56
III.37	Xylopine.....	56
III.38	Annocatalin.....	57
III.39	Annohexocine	57
III.40	Annomuricine A.....	57
III.41	Annomuricine B.....	58

III.42	Annomicine C.....	58
III.43	Annomicine E.....	58
III.44	Annomicin.....	59
III.45	Annonacin.....	59
III.46	Annonacin A.....	59
III.47	Annonacinone.....	60
III.48	Annopentocin A.....	60
III.49	Annopentocin B.....	60
III.50	Annopentocin C.....	61
III.51	Anomicine.....	61
III.52	Cis-Corossolone.....	61
III.53	Corossolone.....	62
III.54	Epomicenin A.....	62
III.55	Epomicenin B.....	62
III.56	Gigantetrocin A.....	62
III.57	Gigantetronenine.....	63
III.58	Goniothamicin.....	63
III.59	Muricapentocin.....	63
III.60	Muricatetrocin A.....	64
III.61	Muricatocin A.....	64
III.62	Muricatocin B.....	64
III.63	Muricatocin C.....	65
III.64	Muricahexocine A.....	65

III.65	Muricahexocin B.....	65
III.66	Muricahexocin C.....	66
III.67	Solamin	66
V.1	Residu asam amino yang berinteraksi dengan senyawa chlorogenic acid.....	36
V.2.	Residu asam amino yang berinteraksi dengan senyawa solamin	37
V.3	Hasil visualisasi tumpang tindih ligan alami dari Enzim HMG CoA Reduktase dari hasil kristalografi sinar-X (hijau) dengan ligan hasil redocking (biru).....	67
V.4	Hasil visualisasi interaksi ligan alami dengan enzim HMG-CoA reduktase	67
V.5	Hasil visualisasi tumpang tindih ligan alami dari reseptor PPAR α dari hasil kristalografi sinar-X (hijau) dengan ligan hasil redocking (biru)	68
V.6	Hasil visualisasi interaksi ligan alami dengan reseptor PPAR α .	68