

ANNISA ILHAMI FITRARIANA

**STUDI FARMAKOFOR DAN PENAMBATAN MOLEKUL
SENYAWA FLAVONOID TERHADAP RESEPTOR TGF- β
TIPE 1 SEBAGAI TERAPI FIBROSIS PARU PADA COVID-19**



**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

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

DEKAN



dr. Siva Hamdani, MARS, M.Farm

**STUDI FARMAKOFOR DAN PENAMBATAN MOLEKUL
SENYAWA FLAVONOID TERHADAP RESEPTOR TGF- β
TIPE 1 SEBAGAI TERAPI FIBROSIS PARU PADA COVID-19**

TUGAS AKHIR

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

Garut, September 2022

Oleh:

Annisa Ilhami Fitrariana
24041118207

Disetujui oleh:



Prof. apt. Muchtaridi, Ph.D
Pembimbing Utama



Dr. apt. Riska Prasetiawati, M.Si
Pembimbing Serta



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

DEKLARASI

Dengan ini menyatakan bahwa buku tugas akhir dengan judul “ **STUDI FARMAKOFOR DAN PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA FLAVONOID TERHADAP RESEPTOR TGF- β TIPE 1 SEBAGAI TERAPI FIBROSIS PARU PADA COVID-19** ” ini beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika keilmuan yang tidak berlaku dengan masyarakat keilmuan. Atas pernyataan ini, saya siap menanggung risiko/sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya ini, atau ada klaim lain dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Garut, Oktober 2022

Yang membuat pernyataan

Tertanda



Annisa Ilhami Fitrariana

STUDI FARMAKOFOR DAN PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA FLAVONOID TERHADAP RESEPTOR TGF- β TIPE 1 SEBAGAI TERAPI FIBROSIS PARU PADA COVID-19

Annisa Ilhami Fitrariana
24041118207

ABSTRAK

Fibrosis paru merupakan proses pembentukan jaringan parut yang ditandai dengan akumulasi matriks ekstraseluler (ECM) akibat peradangan paru kronis. Kondisi ini menyebabkan jaringan fibrosis akan menggantikan parenkim paru sebagai penyembuhannya secara alami, akibatnya dapat menimbulkan gangguan respirasi. Fibrosis paru merupakan komplikasi yang ditimbulkan akibat COVID-19. Berdasarkan pustaka yang dilakukan diketahui bahwa senyawa golongan flavonoid memiliki berbagai macam aktivitas, salah satunya sebagai antifibrosis. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi senyawa flavonoid yang dapat digunakan sebagai terapi fibrosis paru pada COVID-19 melalui pendekatan *in silico* menggunakan metode skrining farmakofor (LBDD) dan penambatan molekul (SBDD dengan pengujian lainnya yaitu prediksi sifat fisiko kimia, analisis farmakokinetik serta uji toksisitas. Berdasarkan hasil prediksi *druglikeness* dari 80 senyawa dihasilkan 63 senyawa yang memenuhi persyaratan parameter *Lipinski's rule of five*, 31 senyawa yang diprediksi memiliki kemampuan absorpsi dan distribusi yang baik dan 56 senyawa tidak beresiko toksik. Hasil skrining farmakofor menunjukkan terdapat satu senyawa yang memiliki potensi untuk dijadikan senyawa pemandu yaitu *kalkonaringenin* dengan nilai *fit score* 70.95%. Hasil penambatan molekul menunjukkan terdapat tiga senyawa terbaik dengan nilai energi bebas dan konstanta inhibisi berturut-turut yaitu -8.02 kkal/mol dan 1.32 nM untuk petunidin, -7.94 kkal/mol dan 1.51 nM untuk fisetin, dan -6.46 kkal/mol Ki 18.33 nM untuk galangin.

Kata kunci: fibrosis paru, reseptor TGF Beta Tipe 1, senyawa flavonoid, skrining farmakofor, penambatan molekul

STUDY OF PHARMACOPHORE AND MOLECULAR DOCKING OF FLAVONOIDS ON TGF BETA TYPE-1 RECEPTOR AS COVID-19 INDUCED PULMONARY FIBROSIS THERAPY

Annisa Ilhami Fitrariana
24041118207

ABSTRACT

Pulmonary fibrosis is a process of scar tissue formation characterized by the accumulation of an extracellular matrix (ECM) due to chronic lung inflammation. This condition causes fibrosis tissue to replace the pulmonary parenchyma as a natural healing process, thus it can cause respiration disorders. Pulmonary fibrosis is a complication caused by COVID-19. Based on the literature study, flavonoids have a variety of activities, one of which is as an antifibrosis. The purpose of this study was to identify flavonoid compounds that can be used as COVID-19-induced pulmonary fibrosis therapy through an in-silico approach using pharmacophores screening methods (LBDD), molecular tethering (SBDD), and with other tests as well, including prediction of physicochemical properties, pharmacokinetic analysis and toxicity tests. Based on the results of drug likeness predictions, among 80 compounds tested, 63 compounds met the requirements of Lipinski's rule of five parameters, 31 compounds were predicted to have good absorption and distribution capabilities, and 56 compounds were predicted to be not at risk of toxicity. The results of pharmacophore screening showed that there was one compound that had the potential to be used as a guiding compound, namely kalkonaringenin with a fit score of 70.95%. The results of molecular docking showed that there were three compounds with best free energy values and inhibition constants of -8.02 kcal / mol and 1.32 nM for petunidin, -7.94 kcal / mol and 1.51 nM for fisetin, and -6.46 kcal / mol Ki 18.33 nM for galangin.

Keywords: *pulmonary fibrosis, TGF Beta Type 1 receptor, flavonoid compound, pharmacophore screening, molecular docking*

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirrabilalamin, segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya kepada Penulis sehingga Penulis dapat menyelesaikan proposal ini dengan judul **“STUDI FARMAKOFOR DAN PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA FLAVONOID TERHADAP RESEPTOR TGF- β TIPE 1 SEBAGAI TERAPI FIBROSIS PARU PADA COVID-19”**. Proposal tugas akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.

Penulis menyadari bahwa proposal ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak yang telah membimbing dan memberi saran baik secara moral maupun materil. Ucapan terimakasih Penulis sampaikan kepada:

1. dr. Siva Hamdani., MARS., M. Farm., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.
2. Prof. apt Muchtaridi, Ph.D., Dr. apt. Riska Preasetiawati, M.Farm., selaku pembimbing yang telah memberikan petunjuk, arahan dan bimbingan dalam penyusunan Tugas Akhir.
3. apt. R Aldizal Mahendra R., S., M.Farm. selaku dosen wali yang telah memberikan saran dan arahan selama perkuliahan.
4. Apt. Siti Hindun, M. Si. selaku koordinator TA yang senantiasa dengan sabar memberikan informasi dan petunjuk untuk menyelesaikan tugas akhir.

5. Orang tua serta adik yang selalu mendukung materil, kasih sayang, juga do'a pada Penulis dalam setiap keadaan.
6. Dosen Staf Program S1 Farmasi Fakultas MIPA Universitas Garut yang telah memberikan ilmu dan pelajaran baru selama perkuliahan.
7. Zulfikar Arifin Rahmat selaku teman dekat Penulis yang senantiasa membantu dalam hal meminjamkan fasilitas dan memberi motivasi serta dukungan dalam menyelesaikan tugas akhir.
8. Ajeng Irhas, Annisa Desta, Dila Siti, Fitri Anggiana, Hanun Zahron, Lulu Afifah, Niar Putri, Nita Nurpadila, Resva Reviana dan Rini Rahmawati selaku sahabat dan teman seperjuangan Penulis yang telah memberikan motivasi dan semangat dalam menyelesaikan tugas akhir.
9. Fadhilah Utami dan Triani Patonah selaku kakak tingkat Penulis yang senantiasa memberikan motivasi, dukungan dan arahan dalam menyelesaikan tugas akhir.
10. Rini Rahmawati dan Peva selaku teman seperjuangan dalam penelitian *docking*.
11. Pihak lain yang membantu dalam penyusunan tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penyusunan tugas akhir ini, oleh karena itu sangat diharapkan kritik dan saran yang membangun bagi Penulis dari semua pihak. Penulis berharap semoga tugas akhir ini dapat bermanfaat khususnya bagi Penulis dan umumnya bagi yang membaca tugas akhir ini.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR LAMPIRAN	vi
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR	vii
BAB	
I PENDAHULUAN	1
II ★ TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Flavonoid	4
2.1.1 Flavon	5
2.1.2 Flavonol	6
2.1.3 Flavanon	6
2.1.4 Flavanol	7
2.1.5 Antosianidin	7
2.1.6 Kalkon	8
2.1.7 Isoflavon	8

2.1.8 Biflavonoid	9
2.1.9 Auran	9
2.2 COVID-19	10
2.3 SARS-CoV-2	10
2.4 Fibrosis Paru pada COVID-19.....	11
2.5 Reseptor TGF- β	13
2.6 Skrining Farmakofor.....	14
2.7 Penambatan Molekuler	14
2.8 DUD-E	15
2.9 Lipinski's Rule of Five	15
2.10 Prediksi ADMET	16
2.11 Toxtree	16
2.12 Protein Data Bank.....	16
III METODE PENELITIAN	18
IV PENELITIAN.....	21
4.1 Alat	21
4.2 Bahan	21
4.2.1 Struktur Tiga Dimensi Reseptor.....	21
4.2.2 Struktur Tiga Dimensi Senyawa Uji.....	22
4.3 Prosedur Penelitian	22
4.3.1 Skrining Farmakofor	22

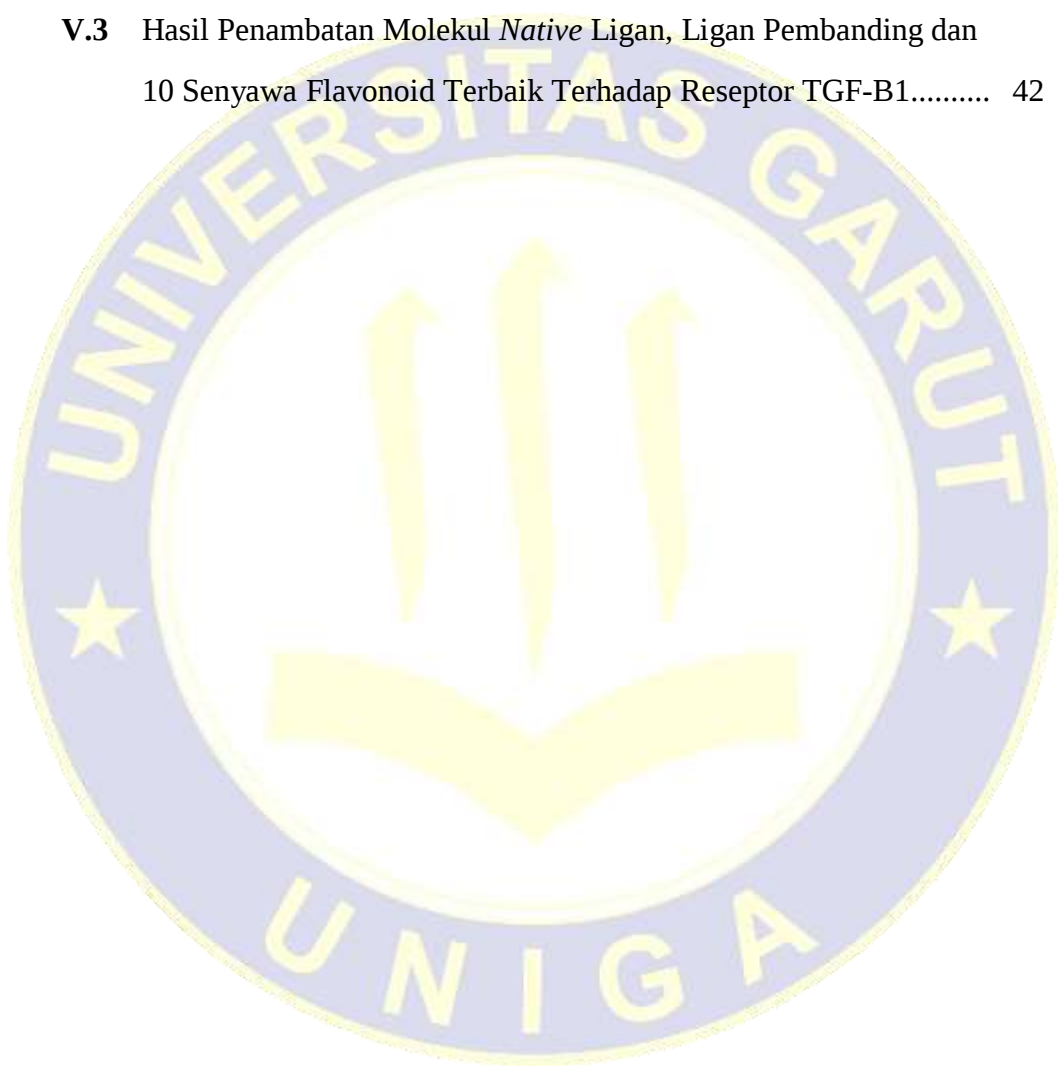
4.3.2	Penambatan Molekul	25
4.3.3	Prediksi Druglikeness	27
4.3.4	Pre-ADMET	27
4.3.5	Prediksi Toksisitas	28
V	HASIL DAN PEMBAHASAN	29
5.1	Prediksi Druglikeness	30
5.2	Prediksi Farmakokinetik	32
5.3	Prediksi Toksisitas	34
5.4	Skrining Farmakofofor	35
5.5	Penambatan Molekul	37
VI	SIMPULAN DAN SARAN	47
6.1	Simpulan	47
6.2	Saran	48
	DAFTAR PUSTAKA	49
	LAMPIRAN	56

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. SENYAWA FLAVONOID DAN SUMBERNYA	56
2. ALUR PENELITIAN SKRINING FARMAKOFOR DAN PENAMBATAN MOLEKUL	59
3. APLIKASI DAN SITUS	60
4. STRUKTUR SENYAWA FLAVONOID.....	67
5. HASIL PENELITIAN PREDIKSI DRUGLIKENESS	84
6. HASIL PENELITIAN PREDIKSI FARMAKOKINETIKA	88
7. HASIL PENELITIAN PREDIKSI TOKSISTAS.....	91
8. HASIL PENELITIAN SKRINING FARMAKOFOR	96
9. HASIL PENELITIAN SIMULASI PENAMBATAN MOLEKUL.....	99
10. VISUALISASI HASIL PENAMBATAN MOLEKUL	112

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
V.1 Hasil Validasi Farmakofor	36
V.2 Makromolekul Hasil Preparasi pada <i>Discovery Studio Visualizer</i> ®	38
V.3 Hasil Penambatan Molekul <i>Native</i> Ligan, Ligan Pembanding dan 10 Senyawa Flavonoid Terbaik Terhadap Reseptor TGF-B1.....	42



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
II. 1 Struktur Flavonoid	4
II. 2 Struktur Flavon	6
II. 3 Struktur Flavonol	6
II. 4 Struktur Flavanon	7
II. 5 Struktur Flavanol	7
II. 6 Struktur Antosianidin	8
II. 7 Struktur Kalkon	8
II. 8 Struktur Isoflavon	9
II. 9 Struktur Auron	10
V.1 Struktur 3D Makromolekul PDB ID 3HMM	37
V.2 Grid-box Validasi Metode	39
V.3 Visualisasi Tumpang Tindih Hasil Validasi Metode Penambatan Molekul	40
V.4 Hasil Validasi Metode	41
V.5 Visualisasi Struktur 2D dan 3D Residu Asam Amino Penambatan Ligan Pembanding SD-208 Terhadap Reseptor TGF- β 1	42
V.6 Visualisasi Struktur 2D dan 3D Residu Asam Amino Penambatan Senyawa Petunidin Terhadap Reseptor TGF- β 1	45
V.7 Visualisasi Struktur 2D dan 3D Residu Asam Amino Penambatan Senyawa Fisetin Terhadap Reseptor TGF- β 1	45
V.8 Visualisasi Struktur 2D dan 3D Residu Asam Amino Penambatan Senyawa Terhadap Reseptor TGF- β 1	46