

AI FARHAH MAEMUNAH

**STUDI PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA
TUMBUHAN KEMUKUS (*Piper cubeba* Linn) SEBAGAI
ANTITUBERKULOSIS**



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

**STUDI PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA
TUMBUHAN KEMUKUS (*Piper cubeba* Linn) SEBAGAI
ANTITUBERKULOSIS**

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, September 2018

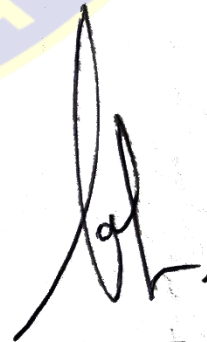
Oleh :

Ai Farhah Maemunah
2404114094

Disetujui oleh :



Letkol Kes Tedjo Narko, M.Si., Apt., M.Si (AP)
Pembimbing Utama



Benny Permana, Ph.D
Pembimbing Serta

LEMBAR PENGESAHAN

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

DEKAN

The block contains a circular official stamp of Universitas Garut. The outer ring of the stamp contains the text "UNIVERSITAS GARUT" at the top and "FAKULTAS MIPA" at the bottom, separated by two stars. The center of the stamp features a stylized yellow logo consisting of three vertical bars above an open book. Overlaid on the right side of the stamp is a handwritten signature in black ink.

dr. Siva Hamdani, MARS.



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 menyampaikan bahwa buku tugas akhir dengan judul **“STUDI PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA TUMBUHAN KEMUKUS (*Piper cubeba* Linn) SEBAGAI ANTITUBERKULOSIS”** ini beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya sendiri, dan saya tidak melakukan pengutipan atau penjiplakan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika keilmuan yang berlaku dalam masyarakat keilmuan. Atas pernyataan ini, saya menanggung resiko atau sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya ini atau klaim dari pihak lain terhadap keaslian dari karya saya ini.

Garut, September 2018

Yang membuat pernyataan

Tertanda



AL FARHAH MAEMUNAH

STUDI PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA TUMBUHAN KEMUKUS (*Piper cubeba* Linn) SEBAGAI ANTITUBERKULOSIS

Ai Farhah Maemunah
2404114094

ABSTRAK

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang menjadi masalah kesehatan di dunia. Saat ini, Indonesia menempati peringkat kedua dengan tuberkulosis paling tinggi di dunia. Tingkat keparahan penyakit, bersama dengan keberadaan strain *Mycobacterium tuberculosis* resisten memperkuat pentingnya dan kebutuhan untuk menyelidiki sumber-sumber baru molekul bioaktif untuk pengembangan obat baru yang lebih efektif terhadap TB. Pemanfaatan antibakteri alami adalah salah satu cara alternatif menggunakan tanaman yang berpotensi untuk menghambat dan membunuh bakteri seperti tanaman kemukus (*Piper cubeba* Linn). Berdasarkan penelitian Laurentiz RS, kemukus memiliki aktivitas antimikobakteri terhadap *M. tuberculosis* dan *M. avium* dengan konsentrasi hambat minimum 62,5 µg/ml⁵. Telah dilakukan uji *in silico* senyawa tumbuhan kemukus (*Piper cubeba* Linn) terhadap InhA sebagai kandidat anti tuberkulosis. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan prediksi aktivitas dari senyawa tumbuhan kemukus (*Piper cubeba* Linn) pada reseptor InhA sebagai antituberkulosis melalui penambatan molekuler. Penambatan molekuler dilakukan terhadap enzim InhA dengan isoniazid sebagai pembanding dan 43 senyawa kemukus. Hasil penambatan didapatkan 1 inhibitor terbaik yaitu senyawa α-O-Etilkubebin, yang mempunyai afinitas ikatan sebesar -9,04 kkal/mol, residu asam amino yang terikat adalah ILE194, LYS165, ILE21 serta memiliki potensi inhibisi yang lebih baik dibandingkan isoniazid yang mempunyai afinitas sebesar -4,56 kkal/mol dengan residu asam amino ILE194, THR196. Senyawa α-O-Etilkubebin memenuhi aturan *Lipinski's Rule of Five* sehingga baik digunakan untuk sediaan oral, memiliki profil absorpsi dan distribusi yang baik dengan nilai Caco2 56,92 HIA 96,98 dan *protein plasma binding* 85,40 dan memiliki nilai uji toksisitas ambang batas paparan yang aman.

Kata kunci : tuberkulosis, InhA, kemukus, penambatan molekuler

STUDY OF MOLECULAR DOCKING ON THE PLANT KEMUKUS COMPOUNDS (*Piper cubeba* Linn) AS ANTITUBERCULOSIS

Ai Farhah Maemunah
2404114094

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease that is a health problem in the world. Currently, Indonesia ranks second with the highest tuberculosis in the world. The severity of the disease, together with the presence of the resistant strain *Mycobacterium tuberculosis* reinforces the importance and need to investigate new sources of bioactive molecules for the development of new drugs that are more effective against TB. Natural antibacterial use is an alternative way to use plants that have the potential to inhibit and kill bacteria such as kemukus plants (*Piper cubeba* Linn). Based on the research of Laurentiz RS, kemukus has antimycobacterial activity against *M. tuberculosis* and *M. avium* with a minimum inhibitory concentration of 62.5 µg/mL. In silico test has been carried out for kemukus plant compounds (*Piper cubeba* Linn) for InhA as an antituberculosis candidate. The purpose of this study was to obtain a predictive activity of the kemukus plant compound (*Piper cubeba* Linn) on the InhA receptor as anti tuberculosis through molecular tethering. Molecular docking was carried out on the InhA enzyme with isoniazid as a comparison and 43 steamed compounds. The mooring results obtained the best inhibitor, the α -O-Ethylcubebine compounds, which has a bond affinity of -9.04 kkal/mol, the amino acid residue bound is ILE194, LYS165, ILE21 and has a better inhibitory potential than isoniazid which has affinity at -4.56 kcal/mol with amino acid residues ILE194, THR196. The α -O-Etilkubebin compounds comply with Lipinski's Rule of Five rules so that they are good to use for oral preparations, have good absorption and distribution profiles with Caco2 values of 56.92 HIA 96.98 and protein plasma binding 85.40 and have a threshold toxicity test safe exposure.

Keywords: tuberculosis, InhA, kemukus, molecular docking

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini dengan judul **“STUDI PENAMBATAN MOLEKULER SENYAWA TUMBUHAN KEMUKUS (*Piper cubeba* Linn) SEBAGAI ANTI TUBERKULOSIS”**. Adapun penulisan tugas akhir ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas MIPA Universitas Garut.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ibu dr. Siva Hamdani, MARS. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.
2. Bapak Letkol Kes Tedjo Narko, M.Si., Apt., M.Si (AP) selaku Dosen Pembimbing Utama dan Bapak Benny Permana, Ph.D. selaku Dosen Pembimbing Serta yang telah memberikan bimbingan, arahan, saran dan masukan bagi penulis sehingga dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. Bapak dan Mamah yang selalu memberikan dukungan kepada saya.
4. Sahabat dan teman seperjuangan yang selalu menyemangati saya dalam menyelesaikan tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan tugas akhir ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari para pembaca. Penulis berharap semoga tugas akhir ini

dapat memberikan manfaat khususnya bagi penulis umumnya bagi kita semua.
Semoga Allah SWT memberikan limpahan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya
kepada kita semua. Aamiin.



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 Botani Tumbuhan Kemukus	4
1.2 Tinjauan Tuberkulosis	6
1.3 Isoniazid	9
1.4 Enzim InhA	11
1.5 Penambatan Molekuler	12
1.6 <i>Lipinski's Rule of Five</i>	14
1.7 <i>Protein Data Bank</i>	15
1.8 PubChem	15
1.9 Discovery Studio Visualizer	16
1.10 AutoDock	16
II METODE PENELITIAN	17
III ALAT DAN BAHAN	18
3.1 Alat	18
3.2 Bahan	18
IV PENELITIAN	19
4.1 Preparasi Reseptor	19
4.2 Preparasi Ligan	19

4.3 Validasi Metode	20
4.4 Penambatan Molekul	20
4.5 Analisis dan Visualisasi Penambatan Molekul	22
4.6 Pengujian Pre-ADME	22
4.7 Pengujian Toksisitas	22
V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	23
VI KESIMPULAN DAN SARAN	29
6.1 Kesimpulan	29
6.2 Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
LAMPIRAN.....	32

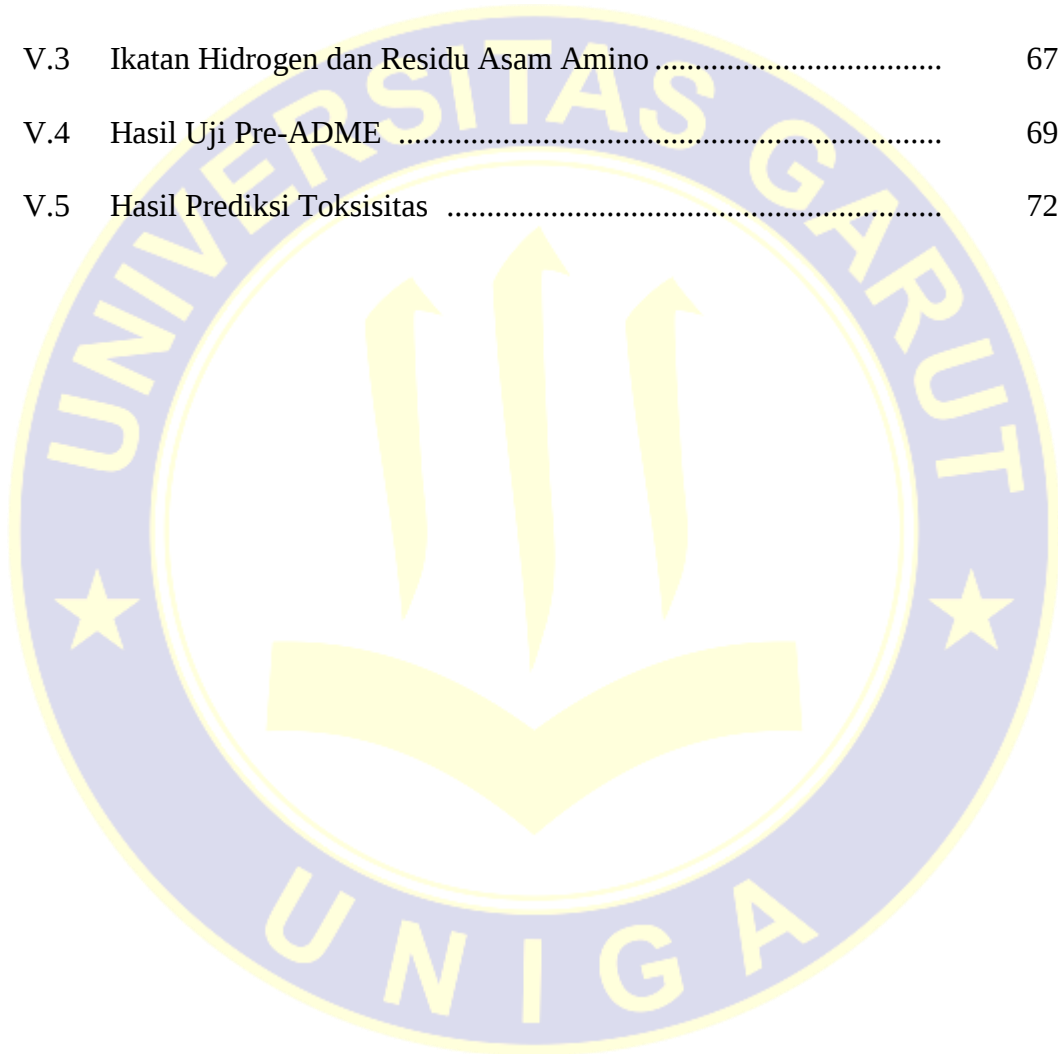


DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1 ALUR PENELITIAN	32
2 ENZIM InhA	33
3 SENYAWA LIGAN	34
4 HASIL VALIDASI METODE	57
5 HASIL <i>LIPINSKI'S RULE OF FIVE</i>	60
6 HASIL PENAMBATAN MOLEKUL	62
7 INTERAKSI ISONIAZID TERHADAP InhA	65
8 INTERAKSI α -O-ETILKUBEKIN TERHADAP InhA	66
9 IKATAN HIDROGEN DAN RESIDU ASAM AMINO.....	67
10 HASIL UJI PRE-ADME	69
11 HASIL UJI TOKSISITAS.....	72

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
V.1 <i>Lipinski's Rule of Five</i>	60
V.2 Hasil Penambatan Molekul	62
V.3 Ikatan Hidrogen dan Residu Asam Amino	67
V.4 Hasil Uji Pre-ADME	69
V.5 Hasil Prediksi Toksisitas	72



DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
IV.1 Alur Penelitian	32
IV.2 Enzim InhA	33
IV.3 Ligan alami dari Inhibitor Enzim InhA	34
IV.4 Ligan senyawa pembanding isoniazid	34
IV.5 Asam sinamat	35
IV.6 Dihidrokubebin.....	35
IV.7 Dihidroklusin	36
IV.8 Hemiarisensin	36
IV.9 (2R,3R)-2-(3'',4''-Metilen dioksibenzil)-3-(3',4'- dimetoksibenzil)butirolakton	37
IV.10 Hinokinin	37
IV.11 5''-Metoksihinokinin.....	38
IV.12 Tujaplikatin trimetil eter.....	38
IV.13 Yatein.....	39
IV.14 Isoyatein.....	39
IV.15 (8R,8'R)-4-Hidroksi-kubebinon	40
IV.16 Kubebinon	40
IV.17 Kubebinolida	41
IV.18 Kubebin	41
IV.19 α -Metil kubebin	42
IV.20 α -O-Etilkubebin.....	42
IV.21 β -O-Etilkubebin	43
IV.22 Klusin.....	43
IV.23 Etoksiklusin	44
IV.24 5-Metoksiklusin	44

IV.25	Kubebinin	45
IV.26	Sesamin.....	45
IV.27	Askantin.....	46
IV.28	Medioresinol.....	46
IV.29	Heterotropan	47
IV.30	Magnosalin	47
IV.31	Piperenon.....	48
IV.32	Kadsurin-A	48
IV.33	α -Asaron	49
IV.34	2,4,5-Trimetoksi fenilaseton.....	49
IV.35	1-(2,4,5-Trimetoksifenil)- 1,2-propandion	50
IV.36	2,4,5-Trimetoksi benzaldehida	50
IV.37	β -Elemen.....	51
IV.38	Piperenol C	51
IV.39	Piperenol A.....	52
IV.40	Sabinen	52
IV.41	Trans-Sabinen hidrat.....	53
IV.42	γ -Kadinen.....	53
IV.43	β -Kariofilen	54
IV.44	Kubebol	54
IV.45	Epikubebol.....	55
IV.46	(5 α ,8 α)-2-okso-1(10) 3,7(11)-guaiatrien-12,8-olida.....	55
IV.47	(1 α ,2 β ,5 α ,8 α ,10 α)-1,10-Epoksi-2-hidroksi3,7(11)-guaiadien-12,8-olida.....	56
V.1	Hasil validasi metode	57
V.2	Interaksi hasil validasi metode	58
V.3	Visualisasi interaksi.....	58
V.4	Hasil visualisasi tumpang tindih.....	59

V.5	Interaksi Isoniazid terhadap reseptor InhA.....	65
V.6	Visualisasi interaksi Isoniazid dengan reseptor InhA	65
V.7	Interaksi senyawa α -O-Etilkubebin terhadap reseptor InhA	66
V.8	Visualisasi interaksi senyawa α -O-Etilkubebin terhadap reseptor InhA	66

