

DANI RAMDHANI

**STUDI FARMAKOFOR DAN *MOLECULAR DOCKING*
SENYAWA AKTIF DAUN ASAM JAWA (*Tamarindus indica* L.)
SELEKTIF INHIBITOR SIKLOOKSIGENASE-2**



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

LEMBAR PENGESAHAN

PROGRAM STUDI S1 FARMASI

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS GARUT

DEKAN



dr. Sifa Hamdani, MARS. M.Farm.,

**“STUDI FARMAKOFOR DAN MOLECULAR DOCKING
SENYAWA AKTIF DAUN ASAM JAWA (*Tamarindus indica* L.)
SELEKTIF INHIBITOR SIKLOOKSIGENASE-2“**

TUGAS AKHIR

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh Gelar
Sarjana Farmasi pada Program Studi Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Garut

Garut, September 2019

Oleh

Dani Ramdhani

24041215259

Disetujui oleh :



Riska Prasetjawati, M.Si., Apt.

Pembimbing Utama



Meilia Suherman, M.Farm., Apt.

Pembimbing Serta



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 menyatakan bahwa buku tugas akhir dengan judul “**STUDI FARMAKOFOR DAN MOLECULAR DOCKING SENYAWA AKTIF DAUN ASAM JAWA (*Tamarindus indica* L.) SELEKTIF INHIBITOR SIKLOOKSIGENASE-2**” ini beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya sendiri dan saya 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 resiko/sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya ini, atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Garut, September 2019

Yang membuat pernyataan

Tertanda



DANI RAMDHANI

**STUDI FARMAKOFOR DAN MOLECULAR DOCKING
SENYAWA AKTIF DAUN ASAM JAWA (*Tamarindus indica* L.)
SELEKTIF INHIBITOR SIKLOOKSIGENASE-2**

DANI RAMDHANI
24041215259

ABSTRAK

Inflamasi merupakan keadaan yang cenderung merugikan sebagai respon perlindungan tubuh untuk mengurangi dan menghilangkan pemicu terjadinya cedera dan infeksi. Daun asam jawa (*Tamarindus indica* L.) memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi. Berdasarkan uraian tersebut, untuk mendapatkan senyawa dalam daun asam jawa yang diprediksi memiliki aktivitas selektif inhibitor COX-2 karena memiliki aktivitas sebagai antiinflamasi maka dilakukan pengujian dengan proses penambatan molekul pada senyawa aktif daun asam jawa terhadap reseptor Siklooksigenase-2. Penambatan 18 senyawa aktif daun asam jawa telah dilakukan terhadap COX-2 menggunakan metode identifikasi farmakofor dengan *LigandScout* 4.3 dan *molecular docking* dengan *AutoDockTools* 1.5.6. Hasil penambatan diperoleh satu senyawa aktif daun asam jawa sebagai senyawa pemandu terhadap COX-2 yaitu Linalool yang memiliki nilai *pharmacophore fit score* sebesar 52.11% dan memiliki nilai ikatan energi bebas (ΔG) sebesar -9.21 kkal/mol dimana lebih rendah dibandingkan dengan senyawa pembanding Celecoxib yang merupakan ligan alami dari reseptor yang digunakan yaitu sebesar -7.98 kkal/mol. Dengan residu asam amino ligan alami yang sama terikat pada Linalool yaitu TYR371. Dari hasil prediksi parameter absorpsi dan distribusi menunjukkan bahwa senyawa Linalool memiliki nilai Caco-2 cell sebesar 37.4763 nm^{sec-1}, HIA (%) sebesar 96.0055 dan Protein Plasma Binding (%) 95.0547.

Kata kunci: antiinflamasi, asam jawa, inhibitor selektif COX-2, penambatan molekul, skrining farmakofor

**PHARMACOPHORE STUDY AND MOLECULAR DOCKING
OF ACTIVE COMPOUND IN TAMARIND LEAVES
(*Tamarindus indica* L.) SELECTIVE INHIBITOR
CYCLOOXYGENASE-2**

DANI RAMDHANI
24041215259

ABSTRACT

Inflammation is the condition that a tend to be detrimental as a response to protection of the body to reduce and eliminate the triggers of injury and infection. The tamarind leaves extract (*Tamarindus indica* L.) has an activity as a anti-inflammatory. Based on the description, to gained the compounds in tamarind leaves that predicted to have selective COX-2 inhibitor activity because they had an activity as an antiinflammatory, so testing is done by the molecular docking processed in the active compound of tamarind leaves against Cyclooxygenase-2 receptor. The docking 18 active compounds of tamarind leaves had been carried out on COX-2 used the pharmacophore identification method with *LigandScout* 4.3 and molecular docking with *AutoDockTools* 1.5.6. The result of docking obtained one active compound of tamarind leaves as a lead compound against COX-2, that is a Linalool which has a pharmacophore fit score of 52.11% and a value of binding energy (ΔG) -9.21 kcal/mol which is lower than the Celecoxib compound that is a natural ligand from receptor used is -7.98 kcal/mol. With amino acid recidues the same is bound to Linalool that is TYR371. From the results prediction of the absorption parameters and distribution show that Linalool compound have a value Caco-2 cell of 37.4763 nm^{sec-1}, HIA (%) of 96.0055 and Plasma Binding Protein (%) of 95.05476.

Keywords: *antiinflammatory, molecular docking, pharmacophore screening, selective COX-2 inhibitor, tamarind.*

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil'alamiin, puji dan syukur Penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas berkat, rahmat dan hidayah-Nya sehingga Penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini dengan judul “**STUDI FARMAKOFOR DAN MOLECULAR DOCKING SENYAWA AKTIF DAUN ASAM JAWA (*Tamarindus indica* L.) SELEKTIF INHIBITOR SIKLOOKSIGENASE-2**”.

Penulis menyadari bahwa Tugas Akhir ini dapat terselesaikan berkat bimbingan, bantuan dan dorongan dari berbagai pihak, sehingga kendala dan halangan dapat Penulis lewati.

Oleh karena itu, pada kesempatan ini Penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Ibu dr. Siva Hamdani, MARS, M. Farm., selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.
2. Ibu Riska Prasetiawati, M.Si., Apt. selaku Dosen Pembimbing Utama dan Ibu Meilia Suherman, M.Farm., Apt. selaku Dosen Pembimbing Serta yang telah memberikan bimbingan, arahan dan saran bagi Penulis sehingga dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. Bapak Deden Wahyudin, M.Pd. selaku Dosen Wali yang telah memberikan bimbingan, pengarahan dan motivasi selama perkuliahan.

4. Kedua orangtua, Bapak Ian Sasmita dan Ibu Euis Ukarsih yang telah memberikan do'a, kasih sayang, cinta dan dukungannya sehingga Penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
5. Ketiga kakak tercinta yang telah memberikan do'a serta dukungannya kepada Penulis dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini.
6. Istri tercinta Rini Rohmayani S.Pd, dan anak tersayang Gathan Ruzain Alfatih yang selalu ada menemani dan memberikan dukungan semangat dari awal perkuliahan sampai akhir Penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
7. Seluruh teman-teman mahasiswa Farmasi angkatan 2015, kelas F-armasi, kakak dan adik tingkat yang tidak dapat Penulis sebutkan satu-persatu yang senantiasa memberikan semangat dan dukungan kepada Penulis dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini.
8. Serta pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang turut membantu dan terlibat dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini.

Penulis sangat menyadari dalam Tugas Akhir ini masih banyak kekurangan. Oleh karena itu segala saran dan kritik membangun dari penelaah sangat diharapkan demi penyempurnaan. Penulis mengharapkan semoga Allah SWT berkenan untuk selalu memberikan ilmu-Nya yang sangat bermanfaat kepada kita semua dalam berbagai hal dan ilmu pengetahuan. Semoga tugas akhir ini bermanfaat bagi Penulis sendiri maupun untuk kemajuan ilmu pengetahuan. Aamiin.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR LAMPIRAN.....	iv
DAFTAR TABEL.....	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
PENDAHULUAN.....	1
BAB	
I TINJAUAN PUSTAKA	4
1.1 Inflamasi.....	4
1.2 Obat Antiinflamasi	7
1.3 Asam Jawa (<i>Tamarindus indica L.</i>).....	12
1.4 Penambatan Molekul.....	15
1.5 Interaksi Ikatan	17
1.6 Perangkat Lunak Pemodelan Molekul.....	21
II METODE PENELITIAN	25
III ALAT DAN BAHAN	27
3.1 Alat	27
3.2 Bahan.....	28
IV PENELITIAN	29
4.1 Skrining Farmakofor	29
4.2 Penambatan Molekul.....	33
4.3 Pengujian Pre-ADMET	36
V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	37
VI SIMPULAN DAN SARAN	47
6.1 Simpulan.....	47
6.2 Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA	49
LAMPIRAN.....	51

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1 ALUR PENELITIAN SKRINING FARMAKOFOR	51
2 ALUR PENELITIAN <i>MOLECULAR DOCKING</i>	52
3 STRUKTUR 3D DAN 2D SENYAWA DAUN ASAM JAWA..	53
4 STRUKTUR 3D DAN 2D LIGAN ALAMI CELECOXIB	56
5 STRUKTUR 3D RESEPTOR SIKLOOKSIGENASE-2	57
6 STRUKTUR 3D DATABASE <i>ACTIVE</i> DAN <i>DECOY</i>	58
7 SITUS <i>PROTEIN DATA BANK</i>	59
8 SITUS PUBCHEM	60
9 SITUS DUD-E	61
10 SITUS <i>LIPINSKI'S RULE OF FIVE</i>	62
11 SITUS PREADMET	63
12 PERANGKAT LUNAK LIGANDSCOUT 4.3	64
13 PERANGKAT LUNAK CHEMDRAW ULTRA 12.0	65
14 PERANGKAT LUNAK CHEM3D PRO 12.0	66
15 PERANGKAT LUNAK MARVINSKETCH.....	67
16 PERANGKAT LUNAK DISCOVERY STUDIO VISUALIZER 2017 CLIENT	68
17 PERANGKAT LUNAK AUTODOCK TOOLS	69
18 KURVA VALIDASI SKRINING FARMAKOFOR.....	70
19 FARMAKOFOR RESEPTOR SIKLOOKSIGENASE-2.....	71
20 FARMAKOFOR MODEL 1.....	72
21 HASIL SKRINING FARMAKOFOR	73
22 VALIDASI RESEPTOR SIKLOOKSIGENASE-2	75
23 HASIL PENAMBATAN MOLEKUL LIGAN ALAMI DAN SENYAWA UJI.....	76
24 VISUALISASI PENAMBATAN MOLEKUL CELECOXIB	79

25	VISUALISASI HASIL PENAMBATAN LINALOOL	80
26	SIFAT FISIKOKIMIA SENYAWA DAUN ASAM JAWA BERDASARKAN <i>LIPINSKI'S RULE OF FIVE</i>	81
27	HASIL UJI PREADME SENYAWA DAUN ASAM JAWA.....	83
28	HASIL UJI TOKSISITAS SENYAWA DAUN ASAM JAWA..	85



DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
V.1	Hasil Skrining Farmakofor Senyawa Daun Asam Jawa	40
IV.1	Alur Penelitian Skrining Farmakofor.....	51
IV.2	Alur Penelitian <i>Molecular Docking</i>	52
V.1	Hasil Skrining Farmakofor Senyawa Daun Asam Jawa.....	74
V.2	Hasil Validasi Metode dengan <i>Redocking</i> Ligan Alaminya.....	75
V.3	Hasil Penambatan Molekul.....	76
V.4	Data Sifat Fisikokimia Senyawa Uji.....	81
V.5	Data Hasil Pengujian <i>PreADME</i>	83
V.6	Data Hasil Pengujian Toksisitas	85

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
I.1	Mekanisme Kerja Obat NSAID dan Selektif COX-2 11
I.2	Daun Asam Jawa..... 12
I.3	Penambatan ligan dengan reseptor..... 16
V.1	Kurva Validasi Skrining Farmakofor..... 39
IV.1	Struktur kimia kandungan senyawa aktif dalam daun asam jawa 53
IV.2	Struktur kimia ligan alami Celecoxib 56
IV.3	Struktur tiga dimensi (3D) reseptor Siklooksigenase-2 57
IV.4	Kumpulan struktur tiga dimensi senyawa active 58
IV.5	Kumpulan struktur tiga dimensi senyawa decoy 58
IV.6	Tampilan situs <i>Protein Data Bank</i> 59
IV.7	Tampilan utama situs <i>PubChem</i> 60
IV.8	Tampilan utama situs <i>DUD-E</i> 61
IV.9	Tampilan situs <i>Lipinski rule of five</i> 62
IV.10	Tampilan situs <i>PreADMET</i> 63
IV.11	Tampilan utama perangkat lunak <i>LigandScout 4.3</i> 64
IV.12	Tampilan utama perangkat lunak <i>ChemDraw Ultra 12.0</i> 65
IV.13	Tampilan utama perangkat lunak <i>Chem3D Pro 12.0</i> 66
IV.14	Tampilan perangkat lunak <i>MarvinSketch</i> 67
IV.15	Tampilan utama perangkat lunak <i>Discovery Studio Visualizer</i> 68
IV.16	Tampilan perangkat lunak <i>AutoDock Tools</i> 69
V.1	Kurva validasi (kurva ROC) model farmakofor 70
V.2	Farmakofor dari reseptor Siklooksigenase-2 71
V.3	Farmakofor dari model-1 72
V.4	Hasil skrining farmakofor senyawa daun asam jawa..... 73
V.5	Visualisasi tumpang tindih ligan alami Celecoxib dengan ligan

	hasil <i>redocking</i>	75
V.6	Visualisasi residu asam amino dengan ikatan hidrogen pada ligan alami Celecoxib	79
V.7	Visualisasi residu asam amino dengan ikatan hidrogen pada Linalool	80

