

FEBIA CITRAENI RUSDAITA

**STUDI *MOLECULAR DOCKING* SENYAWA TURUNAN
FLAVONOID PADA TANAMAN KUMIS KUCING
(*Orthosiphon stamineus* Benth.) SEBAGAI ANTIDIABETES**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

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

DEKAN



dr. Siva Hamdani, MARS.M.Farm

**STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA TURUNAN
FLAVONOID PADA TANAMAN KUMIS KUCING
(*Orthosiphon stamineus* Benth.) SEBAGAI ANTIDIABETES**

TUGAS AKHIR

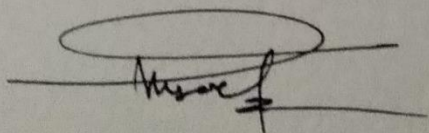
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1
Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu
Pengetahuan Alam Universitas Garut

Garut, Juli 2020

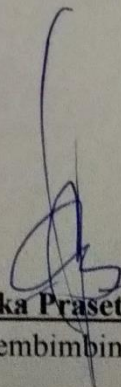
Oleh :

Febia Citraeni Rusdaita
24041116024

Disetujui Oleh :



Dr. apt. Saeful Amin, M.Si.
Pembimbing Utama



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 Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.

DEKLARASI

Dengan ini menyatakan bahwa buku tugas akhir dengan judul **"STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA TURUNAN FLAVONOID TANAMAN KUMIS KUCING (*Orthosiphon stamineus* Benth.) SEBAGAI ANTIDIABETES"** ini beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya 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 risiko/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, Juli 2020

Yang Membuat Pernyataan

Tertanda



Febia Citraeni Rusdaita

**STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA TURUNAN
FLAVONOID PADA TANAMAN KUMIS KUCING
(*Orthosiphon stamineus* Benth.) SEBAGAI ANTIDIABETES**

FEBIA CITRAENI RUSDAITA
24041116024

ABSTRAK

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia. Telah dilakukan penelitian secara *in silico* senyawa turunan flavonoid tanaman kumis kucing (*Orthosiphon stamineus* Benth.) terhadap *Protein Tyrosin Phosphatase* 1B (2F70) dan enzim *aldose reductase* (4YVP dan 4YVX) sebagai antidiabetes. Hasil *molecular docking* senyawa uji didapatkan 3 senyawa dengan aktivitas terbaik daripada ligan pembanding yaitu senyawa luteolin dapat menghambat kerja reseptor *Protein Tyrosin Phosphatase* 1B dengan nilai ΔG -8,05 kkal/mol, K_i 1,25 μM membentuk residu asam amino SER A:216, ARG A:221, ALA A:217, VAL A:490, TYR A:46, ASP A:181; senyawa sinensetin dapat menghambat kerja enzim *aldose reductase* dengan nilai ΔG -7,72 kkal/mol, K_i 2,19 μM membentuk residu asam amino ALA B:25, GLU B:224, LEU B:54, HIS B:222, TRP B:227 serta senyawa *6-hydroxy-5,7,4'-trimethoxyflavone* dapat menghambat kerja enzim *aldose reductase* dengan nilai ΔG -7,02 kkal/mol, K_i 7,14 μM membentuk residu asam amino HIS B:117, TYR B:55, SER B:217, PHE B:306. Berdasarkan analisis senyawa-senyawa tersebut mempunyai profil fisikokimia dan farmakokinetika yang baik, sedangkan untuk analisis toksisitas seluruh senyawa tersebut tidak bersifat mutagenik, karsinogenik dan aman pada manusia.

Kata kunci: antidiabetes, flavonoid, *molecular docking*

**MOLECULAR DOCKING STUDY OF FLAVONOID
DERIVATIVES IN KUMIS KUCING PLANT (*Orthosiphon
stamineus* Benth.) AS ANTIDIABETIC**

FEBIA CITRAENI RUSDAITA
24041116024

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic disease characterized by the condition hyperglycemia. In this research we conducted in silico study of flavonoid derivatives of kumis kucing plant (*Orthosiphon stamineus* Benth.) on Protein Tyrosin Phosphatase 1B (2F70) and aldose reductase enzymes (4YVP and 4YVX) as antidiabetes. Molecular docking test showed that there were 3 compounds which has the best activity instead of reference ligand. They were luteolin which could inhibit Protein Tyrosin Phosphatase 1B with ΔG -8.05 kcal/mol, Ki 1.25 μM forming amino acid residue SER A:216, ARG A:221, ALA A:217, VAL A:490, TYR A:46, ASP A:181; sinensetin which could inhibit reductase aldose enzymes with a value of ΔG -7.72 kcal/mol, Ki 2.19 μM forming amino acid residues ALA B:25, GLU B:224, LEU B:54, HIS B:222, TRP B:227 as well as compounds 6-hydroxy-5,7,7,04'-trimethoxyflavone which could inhibit the work of the enzyme aldose reductase with a value of ΔG -7.02 kcal/mol, Ki 7.14 μM forming the amino acid residue HIS B:117, TYR B:55, SER B:217, PHE B:306. Based on analysis that these compounds had favorable physical and pharmacokinetic profile, while for toxicity analysis showed that these compounds were not mutagenic, carcinogenic and no risk to humans.

Keywords: antidiabetic, flavonoid, molecular docking

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini dengan judul **”STUDI MOLECULAR DOCKING SENYAWA TURUNAN FLAVONOID TANAMAN KUMIS KUCING (*Orthosiphon stamineus* Benth.) SEBAGAI ANTIDIABETES”**. Tugas Akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Prodi S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.

Pada kesempatan ini, rasa hormat serta ucapan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada pihak yang telah membantu dan membimbing dalam penyusunan tugas akhir ini. Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada:

1. dr. Siva Hamdani, MARS, M.Farm selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.
2. Dr. apt. Saeful Amin, M.Si. dan apt. Riska Prasetiawati, M.Si. selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, petunjuk serta saran dalam penyusunan tugas akhir ini.
3. apt. Retty Handayani, M.Si. selaku dosen wali yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan selama masa perkuliahan.
4. apt. Siti Hindun, M.Si. selaku koordinator TA yang telah memberikan pengarahan dan bimbingan tugas pada penelitian yang telah saya lakukan.
5. Orang tua serta keluarga yang senantiasa tiada henti memberikan kasih sayang, do'a, material dan nasehatnya.

6. Dosen Staf Program Studi S1 Farmasi Fakultas MIPA Universitas Garut yang telah memberikan bekal ilmu serta bimbingannya.
7. Teman dan sahabat yang senantiasa memberikan dukungan, membantu penyusunan tugas akhir ini dan memberikan motivasi kepada penulis.
8. Guru Pondok Pesantren Al-Islami Ibu Ustadzah Muniroh, Bapak Ustadz Gunawi, K.H Yusuf yang selalu memberikan dukungan dan do'a.
9. Lyly Hudan yang tidak pernah lelah dan selalu memberi dukungan.
10. Sherin Anindhia teman seperjuangan yang selalu membimbing selama tugas akhir.
11. Pihak lain yang membantu dalam penyusunan tugas akhir ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan tugas akhir ini masih jauh dari kata sempurna, untuk itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat konstruksi, sehingga dapat menyempurnakan penulisan selanjutnya.

DAFTAR ISI

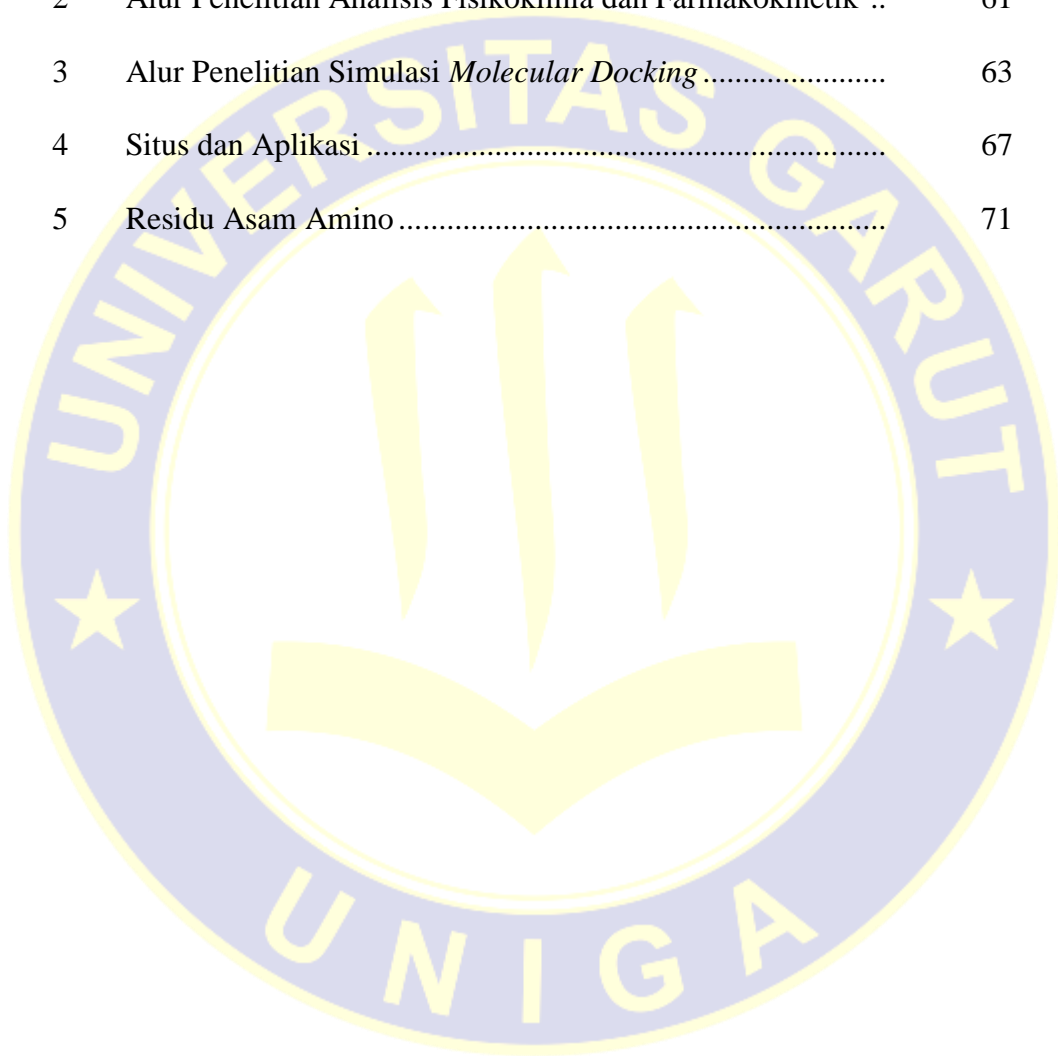
	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	iii
DAFTAR LAMPIRAN.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
BAB	
I. PENDAHULUAN.....	1
II. TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1 Tinjauan Botani Kumis Kucing	3
2.2 Flavonoid.....	5
2.3 Diabetes Melitus.....	9
2.4 Reseptor.....	9
2.5 Protein	10
2.6 Enzim	11
2.7 Hubungan Struktur, Ikatan Kimia dan Aktivitas Biologis Obat	13
2.8 Analisis Fisikokimia.....	15
2.9 Analisis Farmakokinetik	15
2.10 <i>Molecular Docking</i>	16

III.	METODE PENELITIAN.....	17
IV.	PENELITIAN	19
4.1	Alat	19
4.2	Bahan.....	19
4.3	Prosedur Penelitian.....	20
V.	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.	24
VI.	SIMPULAN DAN SARAN.	51
6.1	Simpulan.	51
6.2	Saran.....	52
	DAFTAR PUSTAKA	53
	LAMPIRAN.....	60



DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN		Halaman
1	Gambar Tanaman Kumis Kucing	60
2	Alur Penelitian Analisis Fisikokimia dan Farmakokinetik ..	61
3	Alur Penelitian Simulasi <i>Molecular Docking</i>	63
4	Situs dan Aplikasi	67
5	Residu Asam Amino	71



DAFTAR GAMBAR

GAMBAR		Halaman
II.1	Struktur Flavonoid	5
II.2	Reaksi Penangkapan Radikal Bebas	6
II.3	Penomoran Pada Struktur Flavonoid	7
V.1	Struktur 3D makromolekul ID 2F70.....	31
V.2	Struktur 3D makromolekul ID 4YVP	31
V.3	Struktur 3D makromolekul ID 4YVX	31
V.4	<i>Grid-Box</i> pada reseptor ID 2F70, 4YVP dan 4YVX	34
V.5	Visualisasi tumpang tindih hasil validasi metode <i>sulfamic acid</i> terhadap reseptor <i>Protein Tyrosin Phosphatase</i> 1B (PTP1B) ID 2F70	35
V.6	Visualisasi tumpang tindih hasil validasi metode glibenklamid terhadap reseptor <i>aldose reductase</i> ID 4YVP.....	35
V.7	Visualisasi tumpang tindih hasil validasi metode glimepirid terhadap reseptor <i>aldose reductase</i> ID 4YVX.....	35
V.8	Hasil validasi reseptor <i>Protein Tyrosin Phosphatase</i> 1B (PTP1B) ID 2F70.....	37
V.9	Visualisasi residu asam amino penambatan <i>sulfamic acid</i> terhadap reseptor <i>Protein Tyrosin Phosphatase</i> 1B (PTP1B) ID 2F70	37
V.10	Hasil validasi reseptor <i>aldose reductase</i> ID 4YVP.....	38

V.11	Hasil validasi reseptor <i>aldose reductase</i> ID 4YVX.....	38
V.12	Visualisasi residu asam amino penambatan glibenklamid terhadap reseptor <i>aldose reductase</i> ID 4YVP.....	38
V.13	Visualisasi residu asam amino penambatan glibenklamid terhadap reseptor <i>aldose reductase</i> ID 4YVX.....	39
V.14	Pengaturan <i>Number Of Ga Runs</i> Menjadi 100	42
V.15	Visualisasi residu asam amino senyawa luteolin terhadap reseptor <i>Protein Tyrosin Phosphatase 1B (PTP1B)</i> ID 2F70	45
V.16	Visualisasi residu asam amino ligan pembanding metformin terhadap reseptor <i>Protein Tyrosin Phosphatase 1B (PTP1B)</i> ID 2F70	45
V.17	Visualisasi residu asam amino senyawa sinensetin terhadap reseptor <i>aldose reductase</i> ID 4YVP	47
V.18	Visualisasi residu asam amino senyawa sinensetin terhadap reseptor klorpropamid ID 4YVP.....	48
V.19	Visualisasi residu asam amino senyawa <i>6-hydroxy-5,7,4'</i> <i>trimethoxyflavone</i> terhadap reseptor <i>aldose reductase</i> ID 4YVX.....	49
V.20	Visualisasi residu asam amino ligan pembanding klorpropamid terhadap reseptor <i>aldose reductase</i> ID 4YVX.....	50
VII.1	Tanaman Kumis Kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth)...	60

VII.2	Analisis fisikokimia berdasarkan <i>Lipinski Rule Of Five</i>	61
VII.3	Analisis farmakokinetik PreADMET	61
VII.4	Analisis toksisitas menggunakan <i>Toxtree 3.1.0</i> [®]	62
VII.5	Alur Penelitian <i>Molecular Docking</i>	63
VII.6	Tampilan Situs <i>Lipinski Rule of Five</i>	67
VII.7	Tampilan Situs PreADMET.....	67
VII.8	Tampilan Situs <i>Protein Data Bank</i> (PDB)	68
VII.9	Tampilan Situs <i>PubChem</i>	68
VII.10	Tampilan Aplikasi <i>Discovery Studio Visualizer</i> [®]	69
VII.11	Tampilan Aplikasi <i>ChemDraw Professional 15.0</i> [®]	69
VII.12	Tampilan Aplikasi <i>AutoDock Tools</i> [®]	70
VII.13	Tampilan Aplikasi <i>Notepad</i> ⁺⁺ [®]	70

DAFTAR TABEL

TABEL		Halaman
II.1	Struktur dan aktivitas flavonoid.....	6
V.1	Sifat fisikokimia <i>native ligand</i> , ligan pembanding dan senyawa turunan flavonoid tanaman kumis kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.) berdasarkan aturan <i>Lipinski's Rule Of Five</i>	25
V.2	Uji PreADME (absorpsi dan distribusi) <i>native ligand</i> , ligan pembanding dan senyawa turunan flavonoid dari tanaman kumis kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.).....	26
V.3	Uji toksisitas <i>native ligand</i> , ligan pembanding dan senyawa turunan flavonoid tanaman kumis kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.).....	28
V.4	Makromolekul hasil preparasi menggunakan aplikasi <i>Discovery Studio Visualizer</i> [®]	32
V.5	Hasil <i>molecular docking native ligand</i> terhadap reseptor pada saat validasi metode	36
V.6	Struktur 2D dan 3D <i>native ligand</i> , ligan pembanding dan senyawa uji digambar menggunakan aplikasi <i>Chemdraw Professional 15.0</i> [®]	39
V.7	Hasil simulasi <i>molecular docking</i> nilai ΔG dan K_i <i>native ligand</i> , ligan pembanding dan senyawa turunan flavonoid	

	tanaman kumis kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.) terhadap reseptor <i>Protein Tyrosin Phosphatase</i> 1B (PTP1B) ID 2F70	44
V.8	Hasil simulasi <i>molecular docking</i> nilai ΔG dan <i>Ki native ligand</i> , ligan pembanding dan senyawa turunan flavonoid tanaman kumis kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.) terhadap reseptor reseptor <i>aldose reductase</i> ID 4YVP.....	46
V.9	Hasil simulasi <i>molecular docking</i> nilai ΔG dan <i>Ki native ligand</i> , ligan pembanding dan senyawa turunan flavonoid tanaman kumis kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.) terhadap reseptor reseptor <i>aldose reductase</i> ID 4YVX	48
VII.1	Residu asam amino simulasi <i>molecular docking</i> senyawa turunan flavonoid tanaman kumis kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.) terhadap reseptor ID 2F70	71
VII.2	Residu asam amino simulasi <i>molecular docking</i> senyawa turunan flavonoid tanaman kumis kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.) terhadap reseptor ID 4YVP.....	72
VII.3	Residu asam amino simulasi <i>molecular docking</i> senyawa turunan flavonoid tanaman kumis kucing (<i>Orthosiphon stamineus</i> Benth.) terhadap reseptor ID 4YVX	73