

TRIANI PATONAH

**SKRINING FARMAKOFOR DAN KAJIAN PENAMBATAN
MOLEKUL SENYAWA AKTIF YANG TERDAPAT DALAM
TANAMAN MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) TERHADAP
RESEPTOR JAK2 SEBAGAI TERAPI BADAI SITOKIN
COVID-19**



**PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

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

DEKAN



dr. Siva Hamdani, MARS, M.Farm

**SKRINING FARMAKOFOR DAN KAJIAN PENAMBATAN
MOLEKUL SENYAWA AKTIF YANG TERDAPAT DALAM
TANAMAN MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) TERHADAP
RESEPTOR JAK2 SEBAGAI TERAPI BADAI SITOKIN**

COVID-19.

TUGAS AKHIR

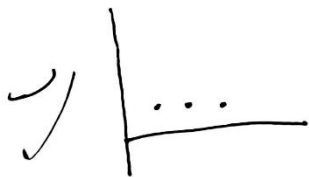
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh
gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi S1
Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu
Pengetahuan Alam, Universitas Garut

November, 2021

Oleh :

Triani Patonah
24041117236

Disetujui oleh:



Prof. apt. Muchtaridi, Ph.D
Pembimbing Utama



Dr. apt. Riska Prasetiawati, M.Farm
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

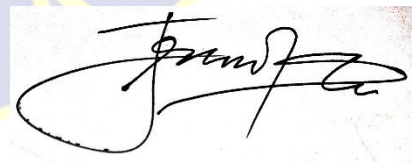
DEKLARASI

Dengan ini menyatakan bahwa buku tugas akhir dengan judul **“SKRINING FARMAKOFOR DAN KAJIAN PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA AKTIF YANG TERDAPAT DALAM TANAMAN MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) TERHADAP RESEPTOR JAK2 SEBAGAI TERAPI BADAI SITOKIN COVID-19”** 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 lain dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Garut, November 2021

Yang membuat pernyataan

Tertanda



TRIANI PATONAH

SKRINING FARMAKOFOR DAN KAJIAN PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA AKTIF DARI TANAMAN MENIRAN (*Phyllanthus Niruri* L.) TERHADAP RESEPTOR JAK2 SEBAGAI TERAPI BADAI SITOKIN COVID-19

Triani Patonah
24041117236

ABSTRAK

Badai sitokin (*Cytokine Storm*) merupakan proses respon imun yang menyebabkan produksi sitokin yang berlebih sehingga disebut juga sebagai sindrom inflamasi sistemik yang dapat menimbulkan kematian karena gangguan yang melibatkan sirkulasi kadar sitokin dan hiperaktivitas sel imun. Berdasarkan pustaka yang dilakukan diketahui bahwa meniran memiliki aktivitas antivirus dan anti-inflamasi. Terdapat 14 senyawa flavonoid yang terkandung dalam meniran (*Phyllanthus niruri* L.). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memprediksi aktivitas senyawa flavonoid dari meniran melalui interaksi terhadap reseptor JAK2 dengan menggunakan metode uji *in silico* untuk menekan persinyalan JAK2 yang merupakan mediasi terjadinya badai sitokin. Metode yang digunakan yaitu skrining farmakofor dan penambatan molekul dengan pengujian lebih lanjut yaitu prediksi sifat fisikokimia, analisis profil farmakokinetik serta uji toksisitas. Hasil skrining farmakofor menunjukkan terdapat satu senyawa aktif meniran sebagai senyawa pemandu terhadap JAK2 yaitu *quercetol* dengan nilai *pharmacophore-fit* sebesar 56.32%. Hasil penambatan molekul menunjukkan nilai energi bebas (ΔG) dan konstanta inhibisi (KI) berturut-turut sebesar -8.53 kkal/mol dan 561.93 nM. Dengan residu asam amino penting yang terikat pada *quercetol* yaitu SER936 dan LEU932. Berdasarkan prediksi yang dilakukan *quercetol* memiliki bioavailabilitas yang baik sebagai sediaan oral.

Kata kunci: Badai Sitokin, Meniran (*Phyllanthus niruri* L.), Skrining Farmakofor, Penambatan Molekul, JAK2

PHARMACOPHORE SCREENING AND MOLECULAR DOCKING OF ACTIVE COMPOUNDS FROM MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) ON JAK2 RECEPTORS AS THE THERAPY OF COVID-19 CYTOKINE STORM

Triani Patonah
24041117236

ABSTRACT

Cytokine storm is an immune response process that causes excessive cytokine production, so it is also known as a systemic inflammatory syndrome that can cause death due to disturbances involving circulating cytokine levels and immune cell hyperactivity. Based on the literature conducted, it is known that meniran has antiviral and anti-inflammatory activity. There are 14 flavonoid compounds contained in meniran (*Phyllanthus niruri* L.). The purpose of this study was to predict the activity of flavonoid compounds from meniran through interactions with JAK2 receptors using the in silico test method to suppress JAK2 signaling which mediates the occurrence of cytokine storms. The method used was pharmacophore screening and molecular docking with further testing, namely prediction of physicochemical properties, analysis of pharmacokinetic profiles and toxicity tests. The result of the pharmacophore screening showed that there was one active compound of meniran as a guide compound againsts JAK2, namely quercetol with a pharmacophore-fit value of 56.32%. Molecular docking results showed that the free energy (ΔG) and inhibition constant (KI) values were -8.53 kcal/mol and 561.92 nM, respectively. With an important amino acid residue bound to quercetol namely SER936 and LEU932. Based on prediction made, quercetol has good bioavailability as an oral preparation.

Keywords: Cytokine Storm, Meniran (*Phyllanthus niruri* L.), Pharmacophore Screening, Molecular Docking, JAK2

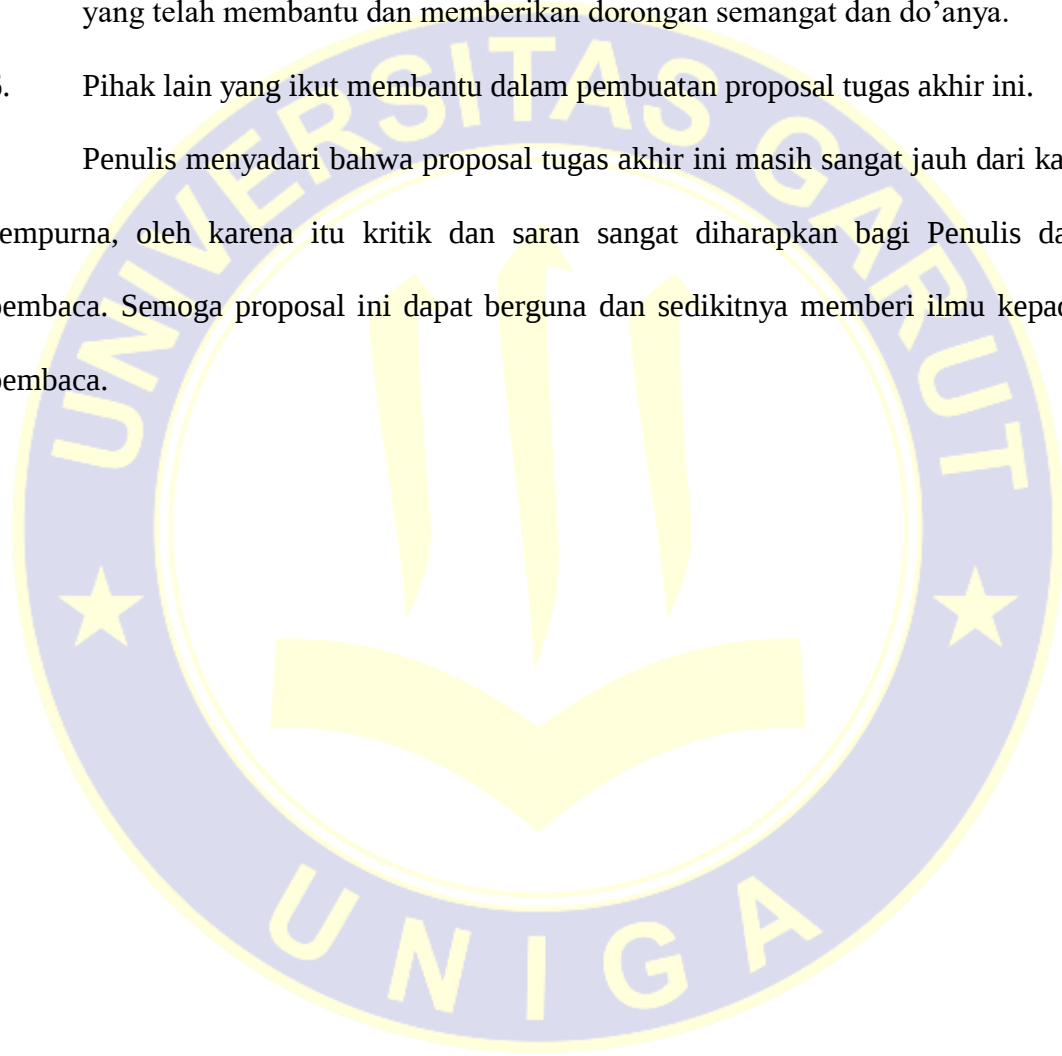
KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga Penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini dengan judul **“SKRINING FARMAKOFOR DAN KAJIAN PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA AKTIF YANG TERDAPAT DALAM TANAMAN MENIRAN (*Phyllanthus niruri* L.) TERHADAP RESEPTOR JAK2 6TWO SEBAGAI TERAPI BADAI SITOKIN COVID-19.”**. Tugas Akhir ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat agar bisa memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Prodi S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.

Pada kesempatan ini penulis menyadari bahwa tugas akhir ini tidak terlepas dari bantuan dari berbagai pihak yang telah membimbing dan memberi saran baik secara moral maupun materil. Ucapan terimakasih Penulis sampaikan kepada :

1. Ibu dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.
2. Bapak Prof. apt. Muchtaridi, Ph.D dan Ibu Dr. apt. Riska Prasetiawati., M.Si, selaku pembimbing yang telah memberikan bimbingan, saran serta arahan dalam proses pembuatan proposal ini.
3. Orangtua, kedua kakak serta keluarga tercinta yang telah memberikan do'a, kasih sayang dan *support* yang tiada hentinya sehingga Penulis dapat menyelesaikan proposal tugas akhir ini dengan lancar.

4. Seluruh dosen pengajar, staf akademik dan perpustakaan FMIPA Universitas Garut yang telah turut andil memberikan ilmu yang bermanfaat sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal tugas akhir ini.
5. Sahabat-sahabat terdekat saya dan teman seperjuangan Farmasi D tahun 2017 yang telah membantu dan memberikan dorongan semangat dan do'anya.
6. Pihak lain yang ikut membantu dalam pembuatan proposal tugas akhir ini.
Penulis menyadari bahwa proposal tugas akhir ini masih sangat jauh dari kata sempurna, oleh karena itu kritik dan saran sangat diharapkan bagi Penulis dari pembaca. Semoga proposal ini dapat berguna dan sedikitnya memberi ilmu kepada pembaca.



DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR LAMPIRAN	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
 BAB	
I. PENDAHULUAN	1
II. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Tinjauan Botani Menira	3
2.2 Corona virus	5
2.3 SARS-CoV	6
2.4 Sistem Imun	7
2.5 Mekanisme Sistem Imun	8
2.6 Badai Sitokin	8
2.7 Reseptor JAK2	9
2.8 Flavonoid	11
2.9 Skrining Farmakofor	12
2.10 Penambatan Molekul	12
2.11 <i>Lipinski's Eule of Five</i>	12

2.12	Pre-ADMET	14
2.13	<i>Toxtree</i>	14
2.14	<i>Protein Data Bank</i>	15
2.15	DUD-E	15
III.	METODE PENELITIAN	16
IV.	PENELITIAN	18
4.1	Alat	18
4.2	Bahan	18
4.3	Skrining Farmakofor	18
4.4	<i>Prediksi Drug Likeness</i>	21
4.5	Penambatan Molekul	21
4.6	Pre-ADMET	23
4.7	Prediksi Toksisitas	23
V.	HASIL DAN PEMBAHASAN	25
VI.	KESIMPULAN DAN SARAN	36
6.1	Kesimpulan	36
6.2	Saran	38
	DAFTAR PUSTAKA	39
	LAMPIRAN	44

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1 ALUR PENELITIAN	43
2 APLIKASI DAN SITUS	44
3 STRUKTUR 3D RESEPTOR	49
4 VALIDASI METODE	50
5 SKRINING FARMAKOFOR	59
6 PREDIKSI LIPINSKI'S RULE OF FIVE	61
7 ANALISIS PRE-ADMET	62
8 ANALISIS TOKSISITAS	64
9 PENAMBATAN MOLEKUL	65
10 GAMBAR SSTRUKTUR LIGAN UJI	68

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
V.1 Hasil Validasi Penambatan Molekul	50
V.2 Hasil Validasi Skrining Farmakofor	60
V.3 Hasil Pengujian Lipinski's Rule of Five	61
V.4 Hasil Pengujian PreADME	62
V.5 Hasil Pengujian Toksisitas	64
V.6 Hasil Penambatan Molekul terhadap Ligan Uji	65

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
II.1 Tampilan <i>LigandScout</i> [®]	14
II.2 Tampilan <i>Autodock Tools</i>	14
II.3 Tampilan <i>Discovery Studio</i>	15
II.4 Tampilan <i>ChemDraw</i>	15
II.5 Tampilan situs <i>Protein Data Bank</i> (PDB)	16
II.6 Tampilan situs <i>Binding Database</i>	16
II.7 Tampilan situs DUD-E	17
II.8 Tampilan situs <i>Pre-ADMET</i>	17
II.9 Tampilan situs <i>PubChem</i>	18
II.10 Tampilan <i>Toxtree</i>	18
III.12 Tyrosine-protein kinase JAK2	49
III.13 Ligan alami	49
III.14 Visualisasi tumpang tindih	50
IV.15 Visualisasi <i>Native Ligand</i> terhadap JAK2	51
IV.16 Visualisasi ligan pembanding	51
IV.17 Visualisasi <i>Astragalin</i> terhadap reseptor JAK2	52
IV.18 Visualisasi <i>Eriodictyol</i> terhadap reseptor JAK2	52
IV.19 Visualisasi <i>Fisetin</i> terhadap reseptor JAK2	53
IV.20 Visualisasi <i>Gallicocatechin</i> terhadap reseptor JAK2	53
IV.21 Visualisasi <i>Isoquercitrin</i> terhadap reseptor JAK2	54

IV.22	Visualisasi <i>Katekin</i> terhadap reseptor JAK2	54
IV.23	Visualisasi <i>Leukodelfinidin</i> terhadap reseptor JAK2	55
IV.24	Visualisasi <i>Niruriflavone</i> terhadap reseptor JAK2	55
IV.25	Visualisasi <i>Nirurin</i> terhadap reseptor JAK2	56
IV.26	Visualisasi <i>Quercetin</i> terhadap reseptor JAK2	56
IV.27	Visualisasi <i>Quercetol</i> terhadap reseptor JAK2	57
IV.28	Visualisasi <i>Quercitrin</i> terhadap reseptor JAK2	57
IV.29	Visualisasi <i>Rutin</i> terhadap reseptor JAK2	58
IV.30	Visualisasi <i>Saponin</i> terhadap reseptor JAK2	58
V.1	Visualisasi ligan alami	59
V.2	Model 1 farmakofor ligan <i>Tyrosine-kinase JAK2</i>	59