SOPYAN ANWAR

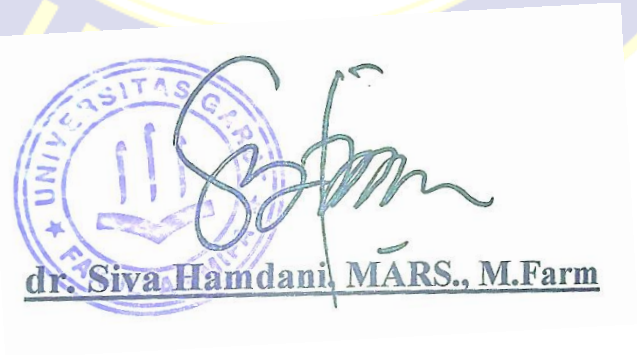
UJI IN SILICO SENYAWA AKTIF DARI BUAH MAHKOTA DEWA *(Phaleria macrocarpa)* SEBAGAI ANTIDIABETES

PROGRAM STUDI S1 FARMASI
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS GARUT
2024

LEMBAR PENGESAHAN

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

DEKAN



dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm

UJI IN SILICO SENYAWA AKTIF DARI BUAH MAHKOTA DEWA *(Phaleria macrocarpa)* SEBAGAI ANTIDIABETES

TUGAS AKHIR

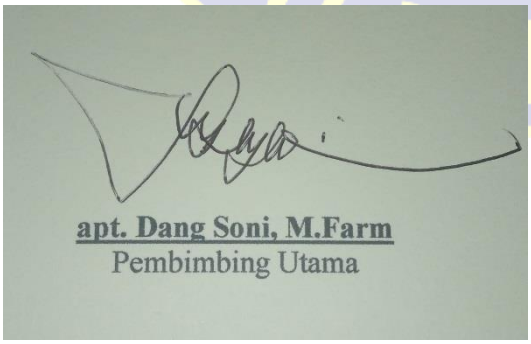
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Farmasi pada Program Studi S1 Farmasi
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Universitas Garut

Garut, Juli 2024

Oleh:

Sopyan Anwar
24041120068

Disetujui Oleh:





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

.

DEKLARASI

Dengan ini menyatakan bahwa buku tugas akhir dengan judul **"UJI IN SILICO SENYAWA AKTIF DARI BUAH MAHKOTA DEWA *(Phaleria macrocarpa)* 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 klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.



UJI IN SILICO SENYAWA AKTIF DARI BUAH MAHKOTA DEWA *(Phaleria macrocarpa)* SEBAGAI ANTIDIABETES

Sopyan Anwar
24041120068

ABSTRAK

Diabetes merupakan penyakit yang disebabkan oleh resistensi insulin, kurangnya produksi insulin atau keduanya dan di tandai dengan adanya hiperglikemia. Tanaman yang diduga berpotensi sebagai obat antidiabetes adalah buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa)* yang memiliki kandungan kimia seperti flavonoid, tannin, saponin dan kuinon. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan senyawa baru sebagai kandidat obat sehingga menjadi sumber alternatif bahan baku obat melalui metode penambatan molekul, guna mendapatkan hasil yang memiliki manfaat dalam pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kesehatan terutama dalam penemuan kandidat obat baru sebagai antidiabetes. Tahapan yang dilakukan yaitu *molecular docking, molecular dynamic,* prediksi *Lipinski Rule Of Five,* prediksi *Pre-ADME* dan prediksi *Toksisita*s. Reseptor target yang digunakan adalah ID PDB 5NN8, 3BCJ, dan 4A5S. Dari hasil pengujian senyawa aktif buah mahkota dewa (*Phaleria macrocarpa)* secara *in silico* yang ditambatkan dengan reseptor 5NN8, 3BCJ, dan 4A5S, senyawa *glyceryl pentacosanoate* diprediksi dapat menjadi kandidat obat antidiabetes yang bekerja pada reseptor 3BCJ. Karena senyawa ini memiliki asam amino yang sama dengan ligan alami dan memiliki hasil *Pre-ADMET* yang sesuai sehingga perancangan obat dari senyawa ini bisa dalam bentuk sediaan oral.

Kata kunci : diabetes, buah mahkota dewa, molekular doking dan molekular dinamik

IN SILICO TEST ACTIVE COMPOUND FROM CROWN OF GODS FRUIT (Phaleria macrocarpa) AS ANTIDIABETES

Sopyan Anwar
24041120068

ABSTRACT

Diabetic is a disease caused by insulin resistance, lack of insulin production or both and is characterized by hyperglycemia. Plants suspected of having the potential as antidiabetic drugs are mahkota dewa fruit (Phaleria macrocarpa), with chemical content such as flavonoids, tannins, saponins and quinones. This study aims to obtain new compounds as drug candidates so that they become alternative sources of raw materials for drugs through molecular docking methods to get results that are beneficial in the development of science in the health sector, especially in the discovery of new drug candidates as antidiabetics. The stages carried out are molecular docking, molecular dynamics, Lipinski Rule Of Five prediction, Pre-ADME prediction and Toxicity prediction. The target receptors used are PDB ID 5NN8, 3BCJ, and 4A5S. From the results of testing the active compounds of mahkota dewa fruit (Phaleria macrocarpa) in silico, which are docked with receptors 5NN8, 3BCJ, and 4A5S, the glyceryl pentacosanoate compound is predicted to be a candidate for antidiabetic drugs that work on the 3BCJ receptor. Because this compound has the same amino acids as the natural ligand and has the appropriate Pre-ADMET results, drug design from this compound can be oral preparations.

Keywords*: diabetetic, mahkota dewa fruit, molecular docking and molecular dynamics*

KATA PENGANTAR

Puji dan Syukur saya panjatkan kepadaAllah SWT karena berkah limpahan Rahmat dan Karunia-Nya penulis diberikan wawasan sehingga dapat menyelesikan tugas akhir yang berjudul **"UJI IN SILICO SENYAWA AKTIF DARI BUAH MAHKOTA DEWA (*Phaleria macrocarpa*) SEBAGAI ANTIDIABETES".** Tugas ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat dalam memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Garut.

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

1. Ibu dr. Siva Hamdani, MARS., M.Farm selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.
2. Bapak apt. Dang Soni, M.Farm., selaku pembimbing utama yang memberikan petunjuk dan bimbingan dalam penyusunan tugas akhir.
3. Ibu apt. Effan Cahyati Junaedi, M.Farm., selaku pembimbing serta yang memberikan petunjuk dan bimbingan dalam penyusunan tugas akhir.
4. Seluruh Dosen Pengajar di Program Studi Farmasi Universitas Garut yang telah memberikan ilmu yang bermanfaat serta masukan dalam penyusunan proposal ini.
5. Bapak tercinta, Ano Miharja. Terima kasih atas kerja keras dan usaha bapak memberikan Pendidikan terbaik kepada penulis. Terima kasih telah mendidik, mendoakan, memberikan semangat, motivasi,

perjuangan dan memberikan separuh hidupnya kepada penulis sehingga penulis dapat menyelesaikan pendidikannya sampai sarjana.

6. Mamah tersayang, Kurniasih. Terima kasih sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada beliau atas segala bentuk bantuan, dukungan, perhatian, semangat dan doa yang tidak pernah putus yang diberikan selama ini.
7. Kepada Nur Lana Ikmila yang telah menemani dalam proses penyelesaian skripsi penulis. Terima kasih telah berkontribusi banyak dalam penelitian ini, meluangkan waktu, tenaga dan pikiran kepada penulis. Terima kasih telah menjadi bagian dari perjalanan hidup penulis.
8. Kepada sahabat-sahabat saya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Terima kasih atas dukungan dan semangat yang telah diberikan selama perjalanan 4 tahun ini. Terima kasih untuk semua pengalaman dan kenangan yang telah diukir. Selamat berjumpa kembali dengan cerita dan kesuksesan masing-masing. *See you* Hajat Damri.
9. Rekan-rekan seperjuangan angakatan 2020, rekan-rekan Farmasi B serta teman-teman dari KBK Teknologi Farmasi terutama rekan-rekan *docking* yang senantiasa selalu memberikan semangat, motivasi dan doa.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan tugas akhir ini begitu banyak kekurangan, sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran yang dapat membangun untuk penyusunan tugas akhir yang lebih baik lagi.

DAFTAR ISI

Halaman

KATA PENGANTAR i

DAFTAR ISI iii

DAFTAR LAMPIRAN vi

DAFTAR TABEL viii

DAFTAR GAMBAR x

BAB

I PENDAHULUAN 1

II TINJAUAN PUSTAKA 4

2.1 TINJAUAN BOTANI 4

2.1.1 Klasifikasi Tanaman 4

2.1.2 Nama Daerah 4

2.1.3 Khasiat Tanaman 5

2.1.4 Morfologi dan Penyebaran 5

2.1.5 Efek Farmakologi 6

2.1.6 Kandungan Kimia 7

2.1.7 Ekologi 7

2.2 Diabetes 7

2.2.1 Definisi 7

2.2.2 Klafikasi Diabetes Melitus 8

2.3 Study In Silico 10

2.3.1 Molecular Docking 11
2.3.2 Molecular Dinamic (MD)..... 12
2.4 Reseptor 12
2.4.1 Enzim α-glukosidase 12
2.4.2 Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) 13
2.4.3 Aldosa Reductase 13
2.5 Program 14
2.5.1 Autodock Tools® 14
2.5.2 Chem Draw® 14
2.5.3 Discovery Studio Visualizer® 14
2.5.4 Protein Data Bank 15
2.5.5 Pre-ADMET 15
2.5.6 PubChem 15
2.5.7 KNApSAcK 16
2.5.8 Toxtree® 16
2.6 Interaksi Ikatan 16
III METODE PENELITIAN 18
IV RENCANA PENELITIAN 20
4.1 Alat 20
4.1.1 Perangkat Keras (Hardware) 20
4.1.2 Perangkat Lunak (Software) 20
4.2 Bahan 21
4.3 Prosedur Penelitian 21

4.3.1 Screening Farmakokinetik 21
4.3.2 Screening Toksisitas 21
4.4 Preparasi Struktur Tiga Dimensi Reseptor 21
4.5 Validasi Metode Molecular Docking 22
4.6 Docking Senyawa Phaleria macrocarpa Terhadap Reseptor Target 22
4.7 Molecular Dynamic (MD) 23
V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN 24
5. 1 Screening Aktivitas Antidiabetes Senyawa Uji 24
5.2 Penambatan Molekular (Molecular Docking) 25
5.3 Prediksi Druglikness (Lipinski Rule of Five) 42
5.4 Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas 43
5.5 Molecular Dinamic 46
VI SIMPULAN DAN SARAN 54
6.1 Simpulan 54
6.2 Saran 54
DAFTAR PUSTAKA 55
LAMPIRAN 61

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN		Halaman
1	SKEMA ALUR PENELITIAN SIMULASI MOLECULAR DOCKING	61
2	SKEMA DRUGLIKNESS, PRE-ADMET DAN SCREENING AKTIVITAS ANTIDIABETES SENYAWA UJI	64
3	ALUR SIMULASI MOLECULAR DYNAMIC (AMBER)	67
4	WEBSITE DAN APLIKASI……	68
5	HASIL SCREENING PASS ONLINE	74
6	HASIL MOLECULAR DOCKING RESEPTOR DIPEPTYDIL PEPTIDASE PDB 4A5S	76
7	HASIL MOLECULAR DOCKING RESEPTOR ALDOSE REDUCTASE 3BCJ	79
8	HASIL MOLECULAR DOCKING RESEPTOR AGLUKOSIDASE PDB 5NN8	83
9	HASIL PREDIKSI DRUGLIKENESS LIPINSKI'S RULE OF FIVE	86

10 HASIL PREDIKSI PRE-ADME DAN TOKSISITAS 87
11 STRUKTUR 2D SENYAWA UJI 88
12 STRUKTUR 2D LIGAN ALAMI 91
13 STRUKTUR 3D RESEPTOR 92

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
V. 1	Hasil Validasi Metode Docking	34
V. 2	Hasil Visualisasi Tumpang Tindih	35
VII. 1	Hasil Screening Uji Aktivitas Senyawa Uji	74
VII. 2	Hasil Molecular Docking Reseptor Dipeptydil peptidase PDB 4A5S	76
VII. 3	Hasil Molecular Docking Reseptor Aldosa Reductase PDB 3BCJ	79
VII. 4	Hasil Molecular Docking Reseptor Aglukosidase PDB 5NN8	83
VII. 5	Hasil Prediksi Druglikeness Lipinski Rule of Five Senyawa Uji	86
VII. 6	Hasil Prediksi ADME dan Toksitas	87
VII. 7	Struktur 2D Senyawa Uji Buah Mahkota Dewa (Phaleria macrocarpa)	88
VII. 8	Struktur 2D Ligan Alami	91

VII. 9 Struktur 3D Reseptor Antidiabetes 92

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
II. 1	Morfologi mahkota dewa	5
V. 1	Struktur 3D reseptor alpha-aglukosidase ID PDB 5NN8	26
V. 2	Struktur 3D reseptor aldose reductase ID PDB 3BCJ	26
V. 3	Struktur 3D DPP-4 ID PDB 4A5S	27
V. 4	Hasil Pengaturan Grid box ID PDB 5NN8	28
V. 5	Hasil Pengaturan Grid box ID PDB 3BCJ	29
V. 6	Hasil Pengaturan Grid box ID PDB 4A5S	29
V. 7	Tampilan file config.txt reseptor ID PDB 5NN8	30
V. 8	Tampilan file config.txt reseptor ID PDB 3BCJ.....	30
V. 9	Tampilan file config.txt reseptor ID PDB 4A5S	30
V. 10	Tampilan saat proses running validasi metode docking	31
V. 11	Hasil running validasi metode docking reseptor ID PDB 5NN8	31
V. 12	Hasil running validasi metode docking reseptor ID PDB 3BCJ	32
V. 13	Hasil running validasi metode docking reseptor ID PDB 4A5S	32
V. 14	Visualisasi 2D residu asam amino dan interaksi	

ikatan kimia pada docking antara reseptor
ID PDB 5NN8 dengan native ligand 36
V. 15 2D residu asam amino dan interaksi ikatan kimia pada docking antara reseptor ID PDB 3BCJ dengan native ligand 37
V. 16 2D residu asam amino dan interaksi ikatan kimia pada docking antara reseptor ID PDB 4A5S dengan native ligand 37
V. 17 Preparasi ligand dan reseptor 47
V. 18 Persiapan parameter force 47
V. 19 Persiapan sistem simulasi dinamika molekul 48
V. 20 Minimasi, MD heating dan MD equilibration 48
V. 21 Script 49
V. 22 MD production 49
V. 23 Analisis Trajektori 50
V. 24 Script proses analisis trajektori 50
V. 25 Mengedit file analisis trajektori (a) dan script (b) 50
V. 26 Grafik RMSD kompleks ligan-reseptor 3BCJ 51
V. 27 Grafik RMSF kompleks ligan-reseptor 3BCJ 52
VII. 1 Alur penelitian simulasi molecular docking 63
VII. 2 Alur prediksi druglikness, pre-admet dan screening aktivitas antidaibetes senyawa uji 66
VII. 3 Alur simulasi molecurlar dynamics (AMBER) 67

VII. 4 Tampilan situs website PASS online 68
VII. 5 Tampilan situs website KNApSAck 68
VII. 6 Tampilan situs website PubChem 69
VII. 7 Tampilan situs website RCBS PDB 69
VII. 8 Tampilan situs website Pre-ADMET 70
VII. 9 Tampilan situs website SCFBio
Lipinski's Rule of Five 70
VII. 10 Tampilan aplikasi AutodockTools® 71
VII. 11 Tampilan aplikasi Discovery Studio Visualizer® 71
VII. 12 Tampilan aplikasi MarvinSketch® 72
VII. 13 Tampilan software OpenBabel GUI® 72
VII. 14 Tampilan program Autodock Vina® 73