

SOPIAWATI

**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA DARI DAUN
MIMBA (*Azadirachta indica* A. Juss) SEBAGAI
ANTIDIABETES MELLITUS TIPE 2**



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

**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA DARI DAUN
MIMBA (*Azadirachta indica* A. Juss) SEBAGAI
ANTIDIABETES MELLITUS TIPE 2**

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, Oktober 2018

Oleh:

Sopiawati
2404114128

Disetujui oleh



Benny Permana, Ph.D.
Pembimbing Utama



Riska Prasetiawati, M.Si., Apt.
Pembimbing Serta

LEMBAR PENGESAHAN



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 saya menyatakan bahwa Tugas Akhir dengan judul “**STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA DARI DAUN MIMBA (*Azadirachta indica* A. Juss) SEBAGAI ANTIDIABETES MELLITUS TIPE 2**” ini beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri, dan saya tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai etika keilmuan yang berlaku dalam masyarakat keilmuan. Atas pernyataan ini, saya siap menanggung resiko atau sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila kemudian ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya ini atau ada klaim dari pihak lain terhadap etika keilmuan dalam karya ini atau ada klaim dari pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Garut, Oktober 2018

Yang membuat pernyataan
Tertanda



SOPIAWATI

STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA DARI DAUN MIMBA (*Azadirachta indica* A. Juss) SEBAGAI ANTIDIABETES MELLITUS TIPE 2

Sopiawati
2404114128

ABSTRAK

Daun mimba (*Azadirachta indica* A. Juss) telah banyak digunakan sebagai obat tradisional untuk penyakit DM dan terdapat 12 senyawa yang sudah diketahui terkandung dalam daun mimba. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mencari senyawa kandidat dari daun mimba yang memiliki aktivitas sebagai antidiabetes mellitus tipe 2 melalui interaksi terhadap reseptor α -Glukosidase, DPP-4, dan PPAR γ yang dilakukan secara *in silico* dengan menggunakan program *AutoDock* 4.2, serta prediksi absorpsi, distribusi dan toksisitasnya. Hasil simulasi *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa meliantriol memiliki afinitas lebih baik pada reseptor α -glukosidase yaitu ΔG sebesar -7,94 kkal/mol, nilai K_i 2,61 μM , sedangkan senyawa pembanding menghasilkan ΔG -7,75 kkal/mol, nilai K_i 2,03 μM , pada reseptor DPP-4 senyawa nimbolida menghasilkan ΔG sebesar -9,30 kkal/mol, K_i 1,47 μM , sedangkan ligan pembanding menghasilkan ΔG sebesar -8,27 kkal/mol, dan pada reseptor PPAR γ senyawa nimbolida menghasilkan ΔG sebesar -10.30 kkal/mol, sedangkan ligan pembanding menghasilkan ΔG sebesar -10.05 kkal/mol, K_i 43,18 μM . Hasil penetapan sifat fisikokimia senyawa kandidat dinyatakan memenuhi 5 aturan *Lipinski's* yang berarti memiliki bioavailabilitas yang baik. Hasil analisis Pre-ADME senyawa meliantriol dan nimbolida menghasilkan prediksi absorpsi yang baik, senyawa meliantriol ikatan kimia kuat sedangkan senyawa nimbolida ikatan kimia rendah, serta permeabilitas sedang untuk kedua senyawa. Hasil analisis toksisitas, senyawa meliantriol memiliki nilai ambang batas paparan yang aman sedangkan senyawa nimbolida memiliki nilai ambang batas paparan tidak lebih dari 0,15 $\mu g/hari$.

Kata kunci : diabetes mellitus, *Azadirachta indica* A. Juss, penambatan molekul

MOLECULAR DOCKING STUDY OF COMPOUNDS NEEM LEAF (*Azadirachta indica* A. Juss) AS A ANTIDIABETES MELLITUS TYPE 2

Sopiawati
2404114128

ABSTRACT

Neem leaves (*Azadirachta indica* A. Juss) have been widely used as traditional medicine for DM disease and there are 12 known compounds contained in neem leaves. The purpose of this study was to look for candidate compounds from neem leaves that have activity as antidiabetic type 2 mellitus through interactions with α -Glucosidase, DPP-4, and PPAR γ receptors carried out *in silico* using the program AutoDock 4.2, as well as predictions of absorption, distribution and its toxicity. Simulation Molecular docking results showed that meliantriol compounds had better affinity for α -Glucosidase receptors, namely ΔG of -7.94 kcal/mol, K_i value of 2.61 μM , whereas comparative compounds produced ΔG -7.75 kcal/mol, value K_i 2.03 μM , at the DPP-4 receptor the nimbolida compound produces ΔG of -9.30 kcal/mol, K_i 1.47 μM , while the comparative ligand produces ΔG of -8.27 kcal/mol, and at the PPAR γ receptor Nimbolida compounds produce ΔG of -10.30 kcal/mol, while comparative ligands produce ΔG of -10.05 kcal/mol, K_i 43.18 μM . Results of determination of physicochemical properties of candidate compounds are stated to fulfill Lipinski's Rule of Five which means they have good bioavailability. The results of the Pre-ADME analysis of meliantriol and nimbolida compounds produced a good prediction of absorption, the chemical bond meliantriol compound was strong while the chemical bond compound nimbolida was low, and the permeability was moderate for both compounds. The results of the toxicity analysis, meliantriol compounds have a safe exposure threshold value while the compound nimbolida has a threshold value exposure to no more than 0.15 $\mu g/day$.

Keywords: diabetes mellitus, *Azadirachta indica* A. Juss, molecular docking

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'alamin segala puji serta syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas segala rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan Tugas Akhir II yang berjudul **“STUDI PENAMBATAN MOLEKUL SENYAWA DARI DAUN MIMBA (*Azadirachta indica* A. Juss) SEBAGAI ANTIDIABETES MELLITUS TIPE 2”**. Penulisan Tugas Akhir II dimaksudkan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana pada Program Studi S1 Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut.

Pada kesempatan ini, dengan segenap kerendahan hati penulis menyampaikan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu penyusunan Tugas Akhir II, terutama kepada :

1. dr. Siva Hamdani, MARS. selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Garut,
2. Benny Permana, Ph.D. selaku dosen pembimbing utama yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan, saran dan perhatian sehingga Tugas Akhir II ini dapat diselesaikan,
3. Riska Prasetiawati, M.Si., Apt. selaku dosen pembimbing serta yang telah memberikan pengarahan serta bimbingan kepada penulis sehingga Tugas Akhir II ini dapat diselesaikan,
4. Orang tua beserta keluarga yang telah memberikan dorongan doa dan dukungan baik moril maupun materil,

5. Doni Anshar Nuari, M.Si., Apt. selaku dosen wali yang telah memberikan nasihat dan pengarahan kepada penulis selama menyelesaikan studi,
6. Bapak dan Ibu Dosen yang telah banyak memberikan bekal ilmu pengetahuan kepada penulis selama mengikuti perkuliahan,
7. Rekan-rekan mahasiswa/i seangkatan yang selalu memberikan dorongan sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir II,
8. Sahabat-sahabatku Ai Dini Latifah, Nadya Maulida, Putri Maya Indah Sari, dan Siti Nur Azizah Nurafiati yang selalu memberikan semangat dan motivasi dalam melaksanakan pembuatan Tugas Akhir II,
9. Teman-temanku khususnya Erca Citra, Fathurahman Al Ihsanu, terimakasih atas kebersamaan dalam suka dan duka, serta kepedulian yang telah diberikan kepada penulis, dan juga untuk Gandhi Absalom yang selalu mendukung dalam doa sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir II.

Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat-Nya kepada semua pihak yang sudah membantu. Penulis menyadari bahwa dalam penelitian ini jauh dari kesempurnaan, untuk itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran dari pembaca yang bersifat membangun dan memacu penulis untuk berkarya lebih baik dimasa yang akan datang.

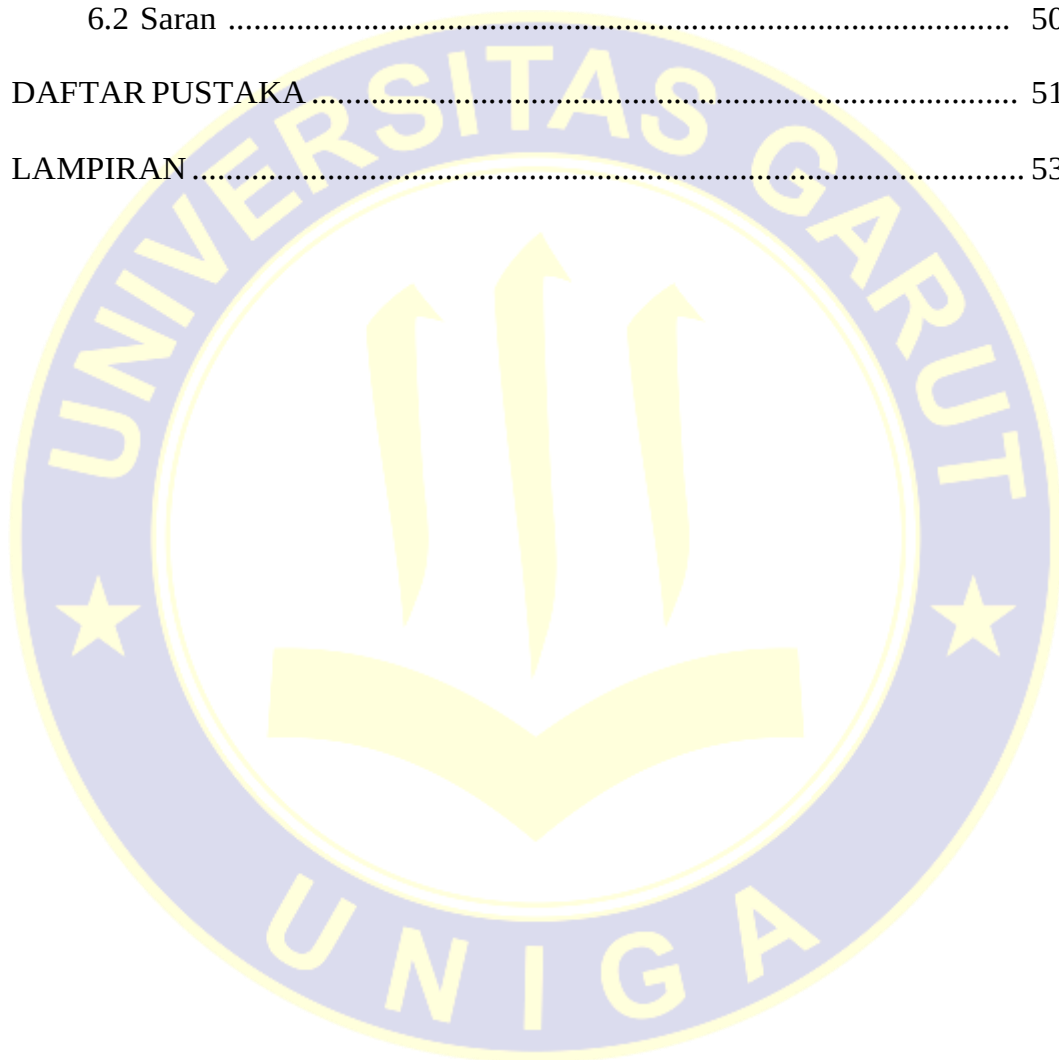
Akhir kata, penulis berharap Tugas Akhir II ini dapat memberikan manfaat bagi penulis khususnya, dan dapat memberikan kontribusi ilmu pengetahuan bagi semua pihak. Aamiin ya Rabbal'allamin.

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR LAMPIRAN	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
PENDAHULUAN.....	1
BAB	
I TINJAUAN PUSTAKA	4
1.1 Tinjauan Botani Tumbuhan Mimba	4
1.2 Tinjauan Tentang Diabetes Mellitus	6
1.3 Reseptor Antidiabetes Mellitus	15
1.4 Protein dan Asam Amino	17
1.5 Enzim	18
1.6 Interaksi Ikatan	20
1.7 Penambatan Molekul	21
1.8 <i>Lipinski's Rule of Five</i>	22
1.9 <i>Marvin Sketch</i>	23
1.10 <i>Protein Data Bank</i>	23
1.11 <i>PubChem</i>	23
1.12 <i>Discovery Studio Visualizer</i>	24

1.13 <i>AutoDock</i>	24
II METODE PENELITIAN	26
III ALAT DAN BAHAN	28
3.1 Alat	28
3.2 Bahan	28
IV PENELITIAN	30
4.1 Preparasi Reseptor	30
4.2 Preparasi Senyawa Uji (Ligan)	30
4.3 Validasi Metode	30
4.4 Penentuan <i>Grid Box</i>	31
4.5 Penambatan Molekul	31
4.6 Analisis Hasil Penambatan Molekul	32
4.7 Analisis <i>Lipinski's Rule of Five</i>	32
4.8 Pengujian Pre-ADME	32
4.9 Pengujian Toksisitas	33
V HASIL DAN PEMBAHASAN	34
5.1 Penyiapan Struktur Molekul Reseptor	34
5.2 Penyiapan Struktur Ligan	35
5.3 Mengatur <i>Grid Box</i>	36
5.4 Validasi Metode	36
5.5 Penambatan Molekul	37
5.6 Analisa dan Visualisasi	37
5.7 Analisis <i>Lipinski's Rule of Five</i>	42

5.8 Analisis Pre-ADME	44
5.9 Analisis Toksisitas	46
VI KESIMPULAN DAN SARAN	49
6.1 Kesimpulan	49
6.2 Saran	50
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN	53



DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN	Halaman
1 ALUR PENELITIAN	53
2 SITUS	55
3 <i>SOFTWARE</i>	57
4 STRUKTUR 3D MAKROMOLEKUL PROTEIN	59
5 STRUKTUR 2D LIGAN ALAMI.....	61
6 STRUKTUR 2D SENYAWA UJI.....	63
7 PARAMETER <i>GRIDBOX</i>	69
8 HASIL VALIDASI METODE	71
9 VISUALISASI <i>REDOCKING</i>	74
10 VISUALISASI INTERAKSI IKATAN KIMIA	75

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
V.1 Nilai ΔG , Nilai K_i , dan Interaksi Ligan dengan Residu Protein pada Reseptor α -Glukosidase.....	40
V.2 Nilai ΔG , Nilai K_i , dan Interaksi Ligan dengan Residu Protein pada Reseptor DPP-4	40
V.3 Nilai ΔG , Nilai K_i , dan Interaksi Ligan dengan Residu Protein pada Reseptor PPAR γ	41
V.4 <i>Lipinski's Rule of Five</i> pada Ligan Alami	43
V.5 <i>Lipinski's Rule of Five</i> pada Senyawa Uji	44
V.6 Hasil Uji Pre-ADME pada Ligan Alami.....	45
V.7 Hasil Uji Pre-ADME pada Senyawa Uji	45
V.8 Hasil Prediksi Toksisitas pada Ligan Alami	47
V.9 Hasil Prediksi Toksisitas pada Senyawa Uji	48

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
IV.1 Alur penelitian penambatan molekul	53
IV.2 Analisis <i>Lipinski's Rule of Five</i>	54
IV.3 Analisis Pre-ADME.....	54
IV.4 Analisis Toksisitas	54
IV.5 Tampilan situs <i>Protein Data Bank</i>	55
IV.6 Tampilan situs <i>PubChem</i>	55
IV.7 Tampilan situs <i>Lipinski's Rule of Five</i>	56
IV.8 Tampilan situs Pre-ADME	56
IV.9 Tampilan aplikasi <i>AutoDock Tools</i>	57
IV.10 Tampilan aplikasi <i>Discovery Studio Visualizer</i>	57
IV.11 Tampilan aplikasi <i>Toxtree</i>	58
IV.12 Tampilan aplikasi <i>Marvin Sketch</i>	58
V.1 Reseptor α -Glukosidase dengan PDB ID 2QMJ	59
V.2 Reseptor DPP-4 dengan PDB ID 6B1E	59
V.3 Reseptor PPAR γ dengan PDB ID 5JI0	60
V.4 α -Glukosidase (Acarbose)	61
V.5 DPP-4 (Vildagliptin)	61
V.6 PPAR γ (Rosiglitazone)	62
V.7 6-Deacetylrimbin	63
V.8 Azadirachtin	63

V.9	Beta Sitosterol	64
V.10	Gedunin	64
V.11	Hyperoside	65
V.12	Meliantriol	65
V.13	Nimbin	66
V.14	Nimbolida	66
V.15	Quercetin	67
V.16	Quercitrin	67
V.17	Rutin	68
V.18	Salannin	68
V.19	Tampilan parameter <i>gridbox</i> reseptor α -Glukosidase	69
V.20	Tampilan parameter <i>gridbox</i> reseptor DPP-4	69
V.21	Tampilan parameter <i>gridbox</i> reseptor PPAR γ	70
V.22	Hasil validasi metode <i>redocking</i> α -Glukosidase 2QMJ	71
V.23	Hasil validasi metode <i>redocking</i> DPP-4 6B1E	72
V.24	Hasil validasi metode <i>redocking</i> PPAR γ 5JI0	73
V.25	Hasil visualisasi tumpang tindih ligan alami dari reseptor α -Glukosidase dari hasil kristalografi sinar-X (biru) dengan ligan alami hasil <i>redocking</i> (kuning)	74
V.26	Hasil visualisasi tumpang tindih ligan alam dari reseptor DPP-4 dari hasil kristalografi sinar-X (biru) dengan ligan alami hasil <i>redocking</i> (kuning)	74
V.27	Hasil visualisasi tumpang tindih ligan alami dari reseptor	

	PPAR γ dari hasil kristalografi sinar-X (biru) dengan ligan alami hasil <i>redocking</i> (kuning)	74
V.28	Interaksi ikatan kimia ligan alami pada reseptor α -Glukosidase	75
V.29	Interaksi ikatan kimia ligan alami pada reseptor PPAR γ	75
V.30	Interaksi ikatan kimia ligan uji terbaik Meliantriol pada reseptor α -Glukosidase	76
V.31	Interaksi ikatan kimia ligan uji terbaik Nimbolida pada reseptor DPP-4	76
V.32	Interaksi ikatan kimia ligan uji terbaik Nimbolida pada reseptor PPAR γ	77