

**STUDI *IN SILICO* BEBERAPA SENYAWA TURUNAN ASAM
SINAMAT TERHADAP RESEPTOR *MUSHROOM*
TYROSINASE (3NQ1)**



**OLIVIA YOUNG
2443009036**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

2013

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya dengan judul : **Studi *In Silico* beberapa Senyawa Turunan Asam Sinamat terhadap Reseptor *Mushroom Tyrosinase* (3NQ1)** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 14 Februari 2013



Olivia Young
2443009036

**Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini
adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri
Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini
merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia
menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan
dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh**

Surabaya, 14 Februari 2013



Olivia Young
2443009036

**STUDI IN SILICO BEBERAPA SENYAWA TURUNAN ASAM
SINAMAT
TERHADAP RESEPTOR MUSHROOM TYROSINASE (3NQ1)**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagai persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi
Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

**OLIVIA YOUNG
2443009036**

Telah disetujui tanggal 07 Februari 2013 dan dinyatakan **LULUS**

Pembimbing I



Lanny Hartanti, SSi., MSi.
NIK. 241.00.0437

Pembimbing II



Prof. Dr. Siswandono, MS, Apt.
NIK. 241.LB.0347

ABSTRAK

STUDI *IN SILICO* BEBERAPA SENYAWA TURUNAN ASAM SINAMAT TERHADAP RESEPTOR *MUSHROOM TYROSINASE* (3NQ1)

OLIVIA YOUNG
2443009036

Penelitian ini bertujuan untuk memprediksi hubungan antara aktivitas inhibisi *in vitro* turunan asam sinamat terhadap aktivitas inhibisi *mushroom tyrosinase* secara *in silico* dengan melihat ikatan yang terlibat dalam reaksi ligan-reseptor. Studi aktivitas *in silico* dilakukan menggunakan program pendocking molekuler Molegro Virtual Docker (MVD), dengan tiga senyawa pembanding dan menggunakan reseptor *mushroom tyrosinase* 3NQ1. Adapun analisa yang dilakukan pada hasil interaksi, meliputi hasil penentuan sifat fisika kimia turunan asam sinamat dengan hukum lima dari Lipinski, nilai *docking score* yang mempunyai nilai energi paling rendah dan asam-asam amino yang terlibat dalam interaksi ligan-reseptor. Energi paling rendah dilihat dari nilai *rerank score*-nya. Hukum Lipinski untuk memprediksi sifat absorpsi dan permeabilitas senyawa, sedangkan energi paling rendah menunjukkan interaksi ligan-reseptor paling stabil dan aktivitas biologis yang paling tinggi. Berdasarkan penelitian didapatkan urutan senyawa turunan asam sinamat dari rerank terendah berturut-turut adalah asam 4-fenilsinamat, etil-*p*-butoksisinamat, isopropil-*p*-butoksisinamat, asam 4-butoksisinamat, propil-*p*-butoksisinamat, metil-*p*-butoksisinamat, asam 4-*n*-butilsinamat, asam 4-*t*-butilsinamat. Asam amino yang terlibat pada interaksi turunan senyawa asam sinamat dengan reseptor 3NQ1 meliputi Asn205, Glu195, Gly196, His42, His208, His204, His231, His60, Met215, Gly216. Tidak ada korelasi antara inhibisi *in vitro* berdasarkan nilai $\log 1/IC_{50}$ dengan aktivitas inhibisi *in silico*. Namun asam 4-fenilsinamat memiliki *rerank score* terendah dari interaksi hidrofobiknya dengan reseptor menunjukkan hasil yang serupa dengan hasil percobaan *in vitro*, yaitu memiliki IC_{50} terendah menunjukkan aktivitas paling poten.

Kata-kata kunci: *docking score*, *rerank score*, asam sinamat, enzim tirosinase, hukum Lipinski.

ABSTRACT

IN SILICO STUDY OF SEVERAL CINNAMIC ACID DERIVATIVES IN MUSHROOM TYROSINASE RECEPTOR (3NQ1)

OLIVIA YOUNG
2443009036

This study was aimed to predict the relationship between in vitro inhibition activities of cinnamic acid derivatives toward mushroom tyrosinase and its in silico inhibition activities observing the involved bonds in ligand-receptor interaction. In silico activities study was done using docking program called Molegro Virtual Docker (MVD), with three references compound as and mushroom tyrosinase 3NQ1 as receptor. The analysis of interaction results included physico-chemistry determination of cinnamic acid derivatives by five Lipinski Law, the lowest docking energy score and amino acids that were involved in the ligand-receptor interaction. The lowest energy scores were observed from its rerank score. Lipinski Law was used to predict the absorptivity and permeability of the compounds, while lowest energy score showed the most stable ligand-receptor interaction and the highest biological activity. Based on the results, the sequence of cinnamic acid derivatives from the lowest rerank was 4-phenylcinnamic acid, ethyl-*p*-butoxycinnamic, isopropyl-*p*-butoxycinnamic, 4-butoxycinnamic acid, propyl-*p*-butoxycinnamic, methyl-*p*-butoxycinnamic, 4-*n*-butylcinnamic acid, 4-*t*-butylcinnamic acid. The amino acids that were involved in cinnamic acid derivatives interaction with 3NQ1 receptor includes Asn205, Glu195, Gly196, His42, His208, His204, His231, His60, Met215, Gly216. There was no correlation between in vitro inhibition based on log 1/IC₅₀ values and in silico inhibition activities. Though 4-phenylcinnamic acid that had the lowest rerank score from its hydrophobic interaction with receptor showed a similar result with its in vitro result, which had the lowest IC₅₀ that means it had the most potent activity.

Keywords: *docking score, rerank score, cinnamic acid, tyrosinase enzyme, Lipinski's Law.*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur ke hadirat Allah Yang Maha Kuasa karena atas berkat, rahmat serta bimbinganNya, penyusunan skripsi ini dapat terselesaikan. Skripsi yang berjudul “Studi *In Silico* Beberapa Turunan Asam Sinamat Terhadap Reseptor *Mushroom Tyrosinase (3NQ1)*” ini disusun dan diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya bantuan dari berbagai pihak, karenanya pada kesempatan ini disampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada berbagai pihak yang telah membantu dalam penyusunan naskah skripsi ini, yaitu:

1. Tuhan Yesus yang telah menyertai dari awal hingga terselesaikannya naskah skripsi ini. Terima kasih Tuhan.
2. Lanny Hartanti, SSi., MSi., selaku Dosen pembimbing I yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, pengarahan dan semangat hingga terselesaikan skripsi ini.
3. Prof. Dr. Siswandono, MS, Apt., selaku Dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, pengarahan dan semangat hingga terselesaikan skripsi ini.
4. Martha Ervina S.Si.,M.Si.,Apt dan Caroline, S.Si., M.Si., Apt selaku Dekan dan Sekretaris Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas dan bantuan dalam penyusunan naskah skripsi ini.
5. Koencoro Foe, G.Dip. SC., Ph.D., Apt., selaku Dosen wali yang selalu memberikan dukungan, masukan, motivasi dan pengarahan dari awal hingga akhir perkuliahan saya.

6. Papa (Heru Chandra), mama (Susan Nobella), kakak dan adik tercinta (Yulia, Lia, Maria dan Willson) yang telah memberikan dukungan, motivasi, doa, semangat dan bantuannya baik moril, materiil ataupun spiritual sejak awal sampai akhir penyusunan dan pembuatan skripsi ini.
7. My friend, Serly dan Yulianatha yang selalu memberi motivasi, doa dan semangat sejak awal sampai terselesaikannya skripsi ini.
8. Seluruh teman seperjuangan Sylvina, Santi, Devi, Vonny, Martha, Shaka, Hendra, Ricky, serta teman-teman yang lain yang turut membantu dan mendukung penyelesaian naskah ini.

Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca skripsi ini dan juga menyadari bahwa skripsi ini jauh dari sempurna, maka sangat diharapkan saran dan kritik demi kesempurnaan skripsi ini. Terima kasih.

Surabaya, 21 Februari 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL.....	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB	
1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah Penelitian	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	7
2 TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Tinjauan tentang Enzim	8
2.2 Tinjauan tentang Enzim Tirosinase	9
2.3 Peran Tirosinase dalam Pigmentasi Kulit	10
2.4 Tinjauan interaksi Teoritis Aktivitas Enzim.....	13
2.5 Tinjauan tentang Turunan Asam Sinamat	14
2.6 Tinjauan tentang Asam Sinamat dan Turunannya	15
2.7 Tinjauan tentang <i>Molecular Docking</i>	19
2.8 Tinjauan tentang Program Molegro.....	19
2.9 Konversi Struktur Data 2D keBentuk 3D (Persiapan Ligan)	22
2.10 Tinjauan tentang Protein Data Bank (PDB).....	23
3 METODOLOGI PENELITIAN.....	24

		Halaman
3.1	Bahan Penelitian.....	24
3.2	Alat Penelitian.....	24
3.3	Rancangan Penelitian.....	24
3.4	Analisis Data.....	26
3.5	Analisis Hasil.....	27
3.6	Skema Kerja.....	29
4	ANALISIS DATA DAN INTERPRETASI PENELITIAN..	30
4.1	Analisis Data.....	30
4.2	Pembahasan	44
5	KESIMPULAN DAN SARAN.....	49
5.1	Kesimpulan	49
5.2	Saran.....	49
	DAFTAR PUSTAKA.	50

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Karakteristik Turunan Asam Sinamat	16
2.2 Karakteristik Senyawa Pembanding.....	18
4.1 Parameter nilai sifat fisika-kimia senyawa turunan asam sinamat	34
4.2 Asam-asam amino yang berinteraksi senyawa turunan asam sinamat dengan reseptor <i>mushroom tyrosinase</i> (3NQ1)	41
4.3 Hasil skor doking dari senyawa-senyawa turunan asam sinamat dalam proses interaksinya dengan reseptor <i>mushroom</i> tirosinase (3NQ1).....	42
4.4 Korelasi antara nilai IC_{50} secara <i>in vitro</i> dan <i>rerank score</i> secara <i>in silico</i> yang diurutkan berdasarkan IC_{50} terendah ...	43
4.5 Korelasi antara nilai IC_{50} secara <i>in vitro</i> dan <i>rerank score</i> secara <i>in silico</i> yang diurutkan berdasarkan IC_{50} terendah ...	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1 Struktur senyawa turunan asam sinamat.....	2
1.2 Struktur senyawa pembanding asam α -siano-4-hidroksisinamat dan asam kojat	3
1.3 Gambar ligan kompleks protein terpilih	4
2.1 Ilustrasi gambaran utama melanosit	11
2.2 Skema Pembentukan Melanin.....	13
4.1 Struktur 2-D senyawa turunan asam sinamat.....	30
4.2 Struktur 3-D senyawa turunan asam sinamat.....	31
4.3 Reseptor enzim tyrosinase (3NQ1) pada program Molegro..	33
4.4 Gambaran cavity yang terdeteksi	34
4.5 Gambaran interaksi asam 4-butoksisinamat, asam 4-n-butilsinamat, asam 4-t-butisinamat, asam 4-fenilsinamat	34
4.6 Gambaran hasil docking metil-p-butoksisinamat, etil-p-butoksisinamat, propil-p-butoksisinamat, isopropil-p-buroksisinamat.....	35
4.7 Gambaran hasil docking asam α -siano-4-hidroksisinamat, asam kojat, asam sinamat	35
4.8 Gambar lingkungan ikatan hidrogen asam 4-butoksisinamat, asam 4-n-butilsinamat, asam 4-t-butisinamat, asam 4-fenilsinamat.....	36
4.9 Gambar lingkungan ikatan hidrogen metil-p-butoksisinamat, etil-p-butoksisinamat, propil-p-butoksisinamat, isopropil-p-buroksisinamat	37
4.10 Gambar lingkungan ikatan hidrogen asam α -siano-4-hidroksisinamat, asam kojat, asam sinamat	37
4.11 Gambar lingkungan hidrofobik asam 4-butoksisinamat, asam 4-n-butilsinamat, asam 4-t-butisinamat, asam 4-fenilsinamat	38

Gambar	Halaman
4.12 Gambar lingkungan hidrofobik metil-p-butoksisinamat, etil-p-butoksisinamat, propil-p-butoksisinamat, isopropil-p-butoksisinamat	39
4.13 Gambar lingkungan hidrofobik asam α -siano-4-hidroksisinamat, asam kojat, asam sinamat	40
4.14 Korelasi antara nilai IC_{50} secara <i>in vitro</i> dan <i>rerank score</i> secara <i>in silico</i>	43
4.15 Korelasi $\log 1/IC_{50}$ dengan ClogP	44
4.16 Gambar Cu dan residu	47