

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA KANDUNGAN DARI
CINNAMOMI CORTEX TERHADAP RESEPTOR
STIMULATOR GEN INTERFERON (6DXL)**



RACHMAUDINA ALKANSYAH

2443018261

PROGRAM STUDI S1 FARMASI

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2022

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA KANDUNGAN DARI CINNAMOMI
CORTEX TERHADAP RESEPTOR STIMULATOR
GEN INTERFERON (6DXL)**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata I
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH:

RACHMAUDINA ALKANSYAH

2443018261

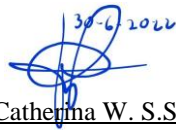
Telah disetujui pada tanggal 02 Juni 2022 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Dr. apt. Martha E. S.Si., M.Si.
NIK. 241.98.0351

Pembimbing II,



Dr. phill.nat.E. Catherina W. S.Si., M.Si.
NIK. 241.97.0301

Mengetahui,
Ketua Penguji



apt. Caroline, S.Si., M.Si.
NIK. 241.00.0444

LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul : **Studi *In Silico* Senyawa Kandungan Dari Cinnamomi Cortex Terhadap Reseptor Stimulator Gen Interferon (6DXL)** 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, 02 Juni 2022



Rachmaudina Alkansyah
2443018261

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, 02 Juni 2022



Rachmaudina Alkansyah
2443018261

ABSTRAK

STUDI *IN SILICO* SENYAWA KANDUNGAN DARI CINNAMOMI CORTEX TERHADAP RESEPTOR STIMULATOR GEN INTERFERON (6DXL)

RACHMAUDINA ALKANSYAH
2443018261

Interferon merupakan jenis protein yang tergabung ke dalam keluarga besar sitokin, yang terdiri dari dua tipe yaitu tipe I dan tipe II. Stimulator Gen Interferon (STING) adalah protein yang pada manusia dikodekan oleh gen *STING1*. STING menginduksi produksi interferon tipe I ketika sel terinfeksi patogen intraseluler. Amidobenzimidazole (ABZI) merupakan salah satu jenis agonis STING yang dapat membantu menginduksi dan menstimulasi aktivasi STING untuk memproduksi interferon tipe I ketika terdapat sel yang terinfeksi patogen. Beberapa studi menyebutkan bahwa senyawa yang terkandung dalam Cinnamomi Cortex dapat berperan sebagai imunomodulator. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui afinitas pengikatan dengan melihat nilai afinitas ikatan (ΔG), konstanta inhibisi (K_i) dan interaksi yang terjadi antara senyawa Cinnamomi Cortex sebagai ligan dan reseptor 6DXL sebagai target. Metode yang digunakan adalah analisis *in silico*. Proses *docking* dilakukan terhadap 14 senyawa Cinnamomi Cortex dengan reseptor *linked amidobenzimidazole STING agonist* dengan kode 6DXL menggunakan program *Autodock tools* 1.5.6. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 4 senyawa yaitu (-)-katekin, (+)-katekin, β -kariofilen dan proantosianidin tipe A yang memiliki afinitas ikatan dan konstanta inhibisi lebih rendah dibandingkan dengan ligan asli HG4 ($\Delta G < -5,6$ kkal/mol dan $K_i < 78,72$ μ M). Residu-residu asam amino yang berperan penting dalam membentuk interaksi antara makromolekul dengan ligan seperti ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik adalah SER241, SER162, TYR167 dan TYR240.

Kata kunci: 6DXL, Cinnamomi Cortex, afinitas ikatan, konstanta inhibisi, interaksi ikatan

ABSTRACT

***IN SILICO* STUDY OF CINNAMOMI'S CORTEX COMPOUNDS ON INTERFERON GENE STIMULATOR RECEPTORS (6DXL)**

**RACHMAUDINA ALKANSYAH
2443018261**

Interferon as a type of protein that belongs to a large family of cytokines, which consists of 2 types, namely type I and type II. The interferon gene stimulator (STING) is a protein that in humans is encoded by the STING1 gene. STING induces type I interferon production when cells are infected with intracellular pathogens. Amidobenzimidazole (ABZI) is a type of STING agonist that can help induce and stimulate STING activation to produce interferon type I when that cells were infected with pathogens. Several studies have shown that in the Cinnamomi's Cortex compounds acted as immunomodulators. This study aims to determine the binding affinity by looking at the value of binding affinity (ΔG), inhibition constants (K_i) and interactions that occur between Cinnamomi Cortex compounds as ligands to 6DXL receptors as targets. The method was used with *in silico* molecular docking method. The docking process was carried out on 14 Cinnamomi Cortex compounds with a linked amidobenzimidazole STING agonist receptor with code 6DXL using the Autodock tools 1.5.6 program. The results showed that there were 4 compounds, namely (-)-catechins, (+)-catechins, β -caryophyllene and type A proanthocyanidins which had lower binding energy and inhibition constants compared to the original HG4 ligand ($\Delta G < -5.6$ kcal/mol dan $K_i < 78.72$ μM). Amino acid residues that play an important role in forming interactions between macromolecules and ligands such as hydrogen bonds and hydrophobic bonds are SER241, SER162 and TYR240.

Keywords: 6DXL, Cinnamomi Cortex, binding affinity, inhibition constant, bond interaction

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang maha Esa yang telah memberikan rahmat dan karunianya, sehingga skripsi dengan judul “**Studi In Silico Senyawa Kandungan Dari Cinnamomi Cortex Terhadap Reseptor Stimulator Gen Interferon (6DXL)**” dapat terselesaikan. Skripsi ini diajukan untuk memenuhi persyaratan dalam memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya. Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan Naskah skripsi ini:

1. Bapak apt. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip. Sc., Ph.D., selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
2. Ibu apt. Sumi Wijaya, Ph.D., selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
3. Bapak apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm selaku Ketua Prodi Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya atas kesempatan yang diberikan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
4. Ibu Renna Yulia Vernanda, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing akademik yang telah membantu penulis dalam mengikuti dan menyelesaikan studi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

5. Ibu Dr. apt. Martha Ervina, S.Si., M.Si., dan Ibu Dr.phill.nat.E. Catherina Widjajakusuma selaku dosen pembimbing atas segala bimbingan, arahan serta saran yang diberikan kepada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
6. Ibu apt. Caroline, S.Si., M.Si., dan Bapak Yudi Tjahyono BSc., MSc.Biol selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan masukan dan saran yang membangun untuk skripsi ini.
7. Kedua orang tua penulis, Sunari dan Muiyam, yang selalu memberikan kasih sayang, doa, nasehat, serta atas kesabarannya yang luar biasa dalam setiap langkah hidup penulis.
8. Marisa Cyntia Wibowo dan Christine Alexandra atas bantuan dan motivasi yang telah banyak diberikan pada saat proses penelitian sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan tepat waktu.
9. Bagian dari pengembangan OHT antidiabetes dan imunostimulan Kayu manis PPOT 2021-2025.
10. Teman, sahabat, saudara dan seluruh pihak-pihak lain yang rasanya tak mungkin penulis sebutkan satu per satu yang telah tulus memberikan doa dan motivasi sehingga dapat terselesaikannya skripsi ini.

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah Skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, 02 Juni 2022



Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Imunomodulator	6
2.1.1. Klasifikasi Imunomodulator.....	6
2.2. Tinjauan Studi <i>In Silico</i>	7
2.3. Molecular Docking	8
2.4. Perangkat Molecular Docking	10
2.4.1 Autodock	10
2.4.2 Visual Molecular Dynamics (VMD)	10
2.4.3 Biovia Discovery Studio	11
2.5. Tinjauan Kayu Manis (<i>Cinnamomum</i>)	11
2.5.1 Deskripsi Botani	11
2.5.2 Pemanfaatan Tradisional	12
2.5.3 Kandungan Kimia.....	13
2.5.4 Cinnamomi Cortex Sebagai Imunomodulator	14

	Halaman
2.6. Tinjauan Reseptor dan Ligan.....	15
2.6.1 Reseptor.....	15
2.6.2 Ligan	18
2.6.3 Protein Data Bank (PDB)	19
2.6.4 PubChem	21
2.7. Ikatan Reseptor Ligan.....	22
2.7.1. Ikatan Hidrogen.....	22
2.7.2. Ikatan Kovalen	22
2.7.3. Ikatan Van der Waals	23
2.7.4. Interaksi Elektrostatik.....	23
2.7.5. Interaksi Hidrofobik	24
2.7.6. Interaksi dipol-dipol	24
BAB 3. METODE PENELITIAN	26
3.1. Jenis Penelitian	26
3.2. Instrumen Penelitian	26
3.2.1. Alat.....	26
3.2.2. Bahan.....	26
3.3. Variabel Penelitian	27
3.4. Tahapan Penelitian	27
3.4.1 Pengunduhan Struktur Tiga Dimensi (3D) Reseptor Linked Amidobenzimidazole STING Agonist	27
3.4.2 Validasi Metode	28
3.4.3 Preparasi Target.....	28
3.4.4 Preparasi Ligan Asli Reseptor 6DXL.....	28
3.4.5 Menentukan dan Menjalankan Parameter Autogrid	29
3.4.6 Menyiapkan Parameter dan Menjalankan Penambatan	29
3.4.7 Analisis Hasil Redocking	29

	Halaman
3.4.8 Pengunduhan Ligan Senyawa Cinnamomi Cortex	29
3.4.9 Preparasi Target.....	30
3.4.10 Preparasi Ligan Uji Senyawa Cinnamomi Cortex	30
3.4.11 Menentukan dan Menjalankan Parameter Autogrid	30
3.4.12 Menyiapkan Parameter dan Menjalankan Penambatan	30
3.4.13 Analisis Data	31
3.4.14 Visualisasi	31
3.5. Skema Kerja	32
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	33
4.1 Hasil	33
4.1.1 Validasi Metode Docking.....	33
4.1.2 Analisis dan Visualisasi Hasil Docking.....	33
4.1.3 Visualisasi hasil.....	36
4.2 Pembahasan.....	39
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	44
5.1. Kesimpulan.....	44
5.2. Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA.....	45

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Data senyawa Cinnamomi Cortex dan PubChem CID yang diperoleh dari PubChem..... 18
Tabel 2.2	Lanjutan data senyawa Cinnamomi Cortex dan PubChem CID yang diperoleh dari PubChem. 19
Tabel 4.1	Hasil validasi docking terhadap ligan asli (HG4) 33
Tabel 4.2	Data interaksi antara ligan senyawa Cinnamomi Cortex terhadap reseptor linked amidobenzimidazole STING agonist (6DXL) berdasarkan nilai afinitas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) terendah 33
Tabel 4.3	Lanjutan data interaksi antara ligan senyawa Cinnamomi Cortex terhadap reseptor linked amidobenzimidazole STING agonist (6DXL) berdasarkan nilai afinitas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (K_i) terendah 34
Tabel 4.4	Lanjutan data interaksi antara ligan senyawa Cinnamomi Cortex terhadap reseptor linked amidobenzimidazole STING agonist (6DXL) berdasarkan nilai Energi Ikatan (ΔG) dan Konstanta inhibisi (K_i) terendah 35

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1	Klasifikasi dan cara kerja imunomodulator 7
Gambar 2.2	Tampilan struktur tiga dimensi 6DXL yang diperoleh dari PDB 17
Gambar 3.1	Struktur 3D reseptor 6DXL beserta ligan HG4 dan Ca .. 27
Gambar 3.2	Skema kerja penambatan molekul 32
Gambar 4.1	Posisi ligan sebelum redocking (a), Posisi ligan setelah redocking (b), struktur 3D sisi aktif pengikatan (c), struktur 2D ikatan hidrogen residu SER241 dan ikatan hidrofobik residu TYR167 dan TYR240 (d)..... 36
Gambar 4.2	Visualisasi hasil (a) struktur 3D sisi aktif pengikatan, (b) struktur 2D ikatan hidrogen residu TYR261 dan ASP210 dan ikatan hidrofobik residu TYR167 37
Gambar 4.3	Visualisasi hasil (a) struktur 3D sisi aktif pengikatan, (b) struktur 2D ikatan hidrogen residu SER241 dan TYR261 dan ikatan hidrofobik residu TYR240 dan TYR167 37
Gambar 4.4	Visualisasi hasil (a) struktur 3D sisi aktif pengikatan, (b) struktur 2D ikatan hidrofobik residu LEU212, TYR261, TYR245, VAL208 38
Gambar 4.5	Visualisasi hasil (a) struktur 3D sisi aktif pengikatan, (b) struktur 2D ikatan hidrogen residu LEU159 dan SER162 dan ikatan hidrofobik residu TYR240 38

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1	Interaksi Ikatan Hidrogen dan Ikatan Hidrofobik antara Ligan dan Residu Asam Amino pada 14 SenyawaCinnamomi Cortex 51
Lampiran 1 (LANJUTAN)	Interaksi Ikatan Hidrogen dan Ikatan Hidrofobik antara Ligan dan Residu Asam Amino pada 14 SenyawaCinnamomi Cortex 52
Lampiran 1 (LANJUTAN)	Interaksi Ikatan Hidrogen dan Ikatan Hidrofobik antara Ligan dan Residu Asam Amino pada 14 SenyawaCinnamomi Cortex 53
Lampiran 1 (LANJUTAN)	Interaksi Ikatan Hidrogen dan Ikatan Hidrofobik antara Ligan dan Residu Asam Amino pada 14 SenyawaCinnamomi Cortex 54
Lampiran 1 (LANJUTAN)	Interaksi Ikatan Hidrogen dan Ikatan Hidrofobik antara Ligan dan Residu Asam Amino pada 14 SenyawaCinnamomi Cortex 55
Lampiran 1 (LANJUTAN)	Interaksi Ikatan Hidrogen dan Ikatan Hidrofobik antara Ligan dan Residu Asam Amino pada 14 SenyawaCinnamomi Cortex 56
Lampiran 1 (LANJUTAN)	Interaksi Ikatan Hidrogen dan Ikatan Hidrofobik antara Ligan dan Residu Asam Amino pada 14 SenyawaCinnamomi Cortex 57