

**STUDI *IN SILICO* BEBERAPA SENYAWA TURUNAN ASAM
SINAMAT TERHADAP RESEPTOR *HUMAN TYROSINASE***



**SERLY YULIAWATI
2443009037**

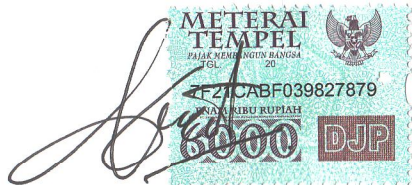
**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2013**

**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 *Human Tyrosinase*** 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.

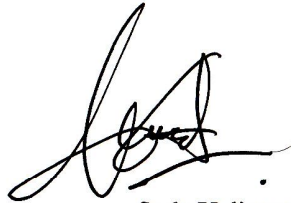
Surabaya, 21 Februari 2013



Serly Yuliatwati
2443009037

**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, 21 Februari 2013

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Serly Yuliawati', written in a cursive style.

Serly Yuliawati
2443009037

**STUDI *IN SILICO* BEBERAPA SENYAWA TURUNAN ASAM
SINAMAT TERHADAP RESEPTOR *HUMAN TYROSINASE***

SKRIPSI

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi
di Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya**

OLEH:

**SERLY YULIAWATI
2443009037**

Telah disetujui tanggal 07 Februari 2013 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



Lanny Hartanti, S.Si., M.Si.
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 *HUMAN TYROSINASE*

Serly Yuliawati
2443009037

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sisi aktif reseptor *human tyrosinase*, aktivitas inhibisi tirosinase dari senyawa turunan asam sinamat, dan residu-residu asam amino yang terlibat dalam interaksi ligan-reseptor. Sisi aktif reseptor *human tyrosinase* hasil pemodelan homologi dari kode *genbank* AAK00805.1 telah diprediksikan secara *blind docking* menggunakan asam kojat dan asam alfa-siano-4-hidroksisinamat sebagai senyawa pembanding. Prediksi sisi aktif reseptor *human tyrosinase* berada pada daerah katalitik Cu^{2+} . Nilai hambatan aktivitas reseptor dari kedelapan senyawa turunan asam sinamat ditentukan secara *in silico* dengan program Autodock4. Hambatan aktivitas enzim *human tyrosinase* ditentukan dengan mengamati parameter penilaian Autodock4 terendah yang menunjukkan aktivitas inhibisi tertinggi. Asam 4-fenilsinamat mempunyai aktivitas inhibisi dengan energi pengikatan sebesar $-6,44 \pm 0,00$ kkal/mol, energi elektrostatisnya $-0,49 \pm 0,03$ kkal/mol, ΔG sebesar $-7,63 \pm 0,01$ kkal/mol, K_i senilai $19,06 \pm 0,05$ μM dan residu asam amino yang berinteraksi adalah Arg309 dengan panjang ikatan hidrogen $1,857 \pm 0,010$ Å. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa asam 4-fenilsinamat merupakan senyawa turunan asam sinamat yang paling poten untuk dikembangkan sebagai senyawa pencerah kulit.

Kata kunci: *human tyrosinase*; *blind docking*; derivat asam sinamat; pemodelan molekuler; daya hambat

ABSTRACT

IN SILICO STUDY OF SOME DERIVATIVES OF CINNAMIC ACID IN HUMAN TYROSINASE RECEPTOR

Serly Yuliawati
2443009037

This study aimed to determine the active site of the receptor, the inhibition activities of cinnamic acid derivatives and the amino acid residues involved in ligand-receptor interaction. The active site of human tyrosinase receptor of homology modeling results from GenBank's code AAK00805.1 had been predicted using kojic acid and alpha-cyano-4-hydroxycinnamic acid as the reference compound in blind docking. Cu^{2+} ion was predicted active site of human tyrosinase. In silico inhibition activities eight cinnamic acid derivatives compounds were predicted by AutoDock4 program. The inhibition of human tyrosinase activities were determined by observing the AutoDock4 assessment parameters and amino acid residues involved in the interaction. 4-phenylcinnamic acid had the highest inhibitory activity with binding energy -6.44 ± 0.00 kcal/mole, the electrostatic energy of -0.49 ± 0.03 kcal/mole, ΔG of -7.63 ± 0.01 kcal/mole, K_i of 19.06 ± 0.05 μM and the interacting amino acid residues was Arg309 with hydrogen bond length of 1.857 ± 0.010 Å. It could be concluded that was 4-phenylcinnamic acid was the most potent cinnamic acid derivative to be developed as a skin lighter compound.

Key words: human tyrosinase; blind docking; cinnamic acid derivatives; molecular modeling; inhibition activity

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas anugrah penyertaan dan berkat yang diberikan, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Penulis menyadari bahwa banyak pihak yang telah berkontribusi dan memberi dukungan sehingga pada akhirnya skripsi ini dapat terselesaikan.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si., selaku Dosen Pembimbing I yang telah bersedia menyediakan waktu dan tenaga dalam memberikan bimbingan, pengarahan, saran, dan dukungan moral yang sangat berguna sampai terselesaikannya skripsi ini.
2. Prof. Dr. Siswandono, MS, Apt., selaku Dosen Pembimbing II yang dengan segala pengertiannya telah memberikan pengarahan, masukan, dan dukungan moral dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Prof. Dr. J. S. Ami Soewandi dan Catherine caroline, S.Si., M.Si., Apt., selaku Dosen Penguji yang telah memberikan kritik dan saran positif yang sangat berguna bagi penyusunan skripsi ini.
4. Martha Ervina, S.Si., M.Si., Apt., selaku Dekan Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan fasilitas dan bantuan selama penyusunan skripsi ini.
5. Seluruh dosen Fakultas Farmasi, yang telah mendampingi selama proses perkuliahan.
6. Seluruh staf tata usaha Fakultas Farmasi Unika Widya Mandala yang telah banyak membantu banyak hal demi terselesaikannya naskah skripsi.

7. Keluarga yang senantiasa memberikan motivasi, dukungan moral, materiil, dan doa dari awal penyusunan dan pembuatan skripsi sampai terselesaikannya skripsi ini.
8. Teman-teman seperjuangan serta teman seluruh angkatan 2009 yang telah memberikan dukungan motivasi dan saran selama penyusunan skripsi ini.

Mengingat bahwa skripsi ini merupakan pengalaman belajar dalam merencanakan, melaksanakan, serta menyusun suatu karya ilmiah, maka penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna sehingga kritik dan saran dari semua pihak sangat diharapkan. Semoga penelitian ini dapat memberikan sumbangan yang bermanfaat bagi kepentingan pembaca.

Surabaya, Februari 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Masalah.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	6
1.3 Tujuan Penelitian.....	6
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Pigmentasi Kulit	8
2.2 Tinjauan tentang Enzim	10
2.3 Tinjauan tentang Asam Sinamat, Turunan Asam Sinamat dan Aktivitasnya.....	13
2.4 Pemodelan Molekuler	18
2.5 Tinjauan tentang ChemDraw.....	22
2.6 Tinjauan tentang <i>Molecular Docking</i>	22
2.7 Tinjauan tentang Protein Data Bank (PDB)	23
2.8 Tinjauan tentang AutoDock	24
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Bahan.....	27
3.2 Alat	27
3.3 Prosedur Kerja.....	28

	Halaman
3.4 Analisis Data	31
3.5 Skema Kerja Penelitian.....	33
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1 Pembuatan Struktur 2 dan 3 Dimensi Asam Sinamat, Turunan Asam Sinamat, Asam Kojat, dan Asam Alfa-siano-4-hidroksi sinamat	34
4.2 Penentuan Sifat Kimia-Fisika Asam sinamat, Turunan Asam Sinamat, Asam Kojat, dan Asam Alfa-siano-4-Hidroksisinamat	35
4.3 Hasil Pemilihan Reseptor	36
4.4 Hasil Prediksi Sisi Aktif Reseptor	39
4.5 Hasil <i>Docking</i> dan Analisis Asam Amino Reseptor yang Berinteraksi dengan Ligan	41
4.6 Pembahasan.....	44
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	47
5.2 Saran	47
DAFTAR PUSTAKA.....	48

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
2.1	Karakteristik asam sinamat, delapan turunan asam sinamat dan senyawa pembanding yang menjadi obyek penelitian....	15
4.1	Hasil penentuan nilai kimia-fisika senyawa asam sinamat, turunan asam sinamat, asam kojat, dan asam alfa-siano-4-hidroksisinamat	35
4.2	Hasil <i>blind docking</i> senyawa pembanding ligan-reseptor	40
4.3	Hasil <i>docking</i> ligan-reseptor	41

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1.1 Struktur senyawa uji turunan asam sinamat	4
1.2 Struktur senyawa pembanding	5
2.1 Skema Pembentukan Melanin	9
4.1 Struktur 3D senyawa	34
4.2 Reseptor <i>human tyrosinase</i> hasil pemodelan struktur dengan <i>swiss model</i> dari kode <i>genbank</i> AAK00805.1.....	36
4.3 Grafik QMEAN6 score hasil pemodelan homologi AAK00805.1.....	37
4.4 Diagram Ramachandran hasil pemodelan reseptor.....	38
4.5 Interaksi senyawa pembanding terhadap target sisi aktif katalisis pada kofaktor Cu^{2+}	40
4.6 Ikatan hidrogen yang terlibat pada proses interaksi obat-reseptor senyawa pembanding.....	42
4.7 Ikatan hidrogen yang terlibat pada proses interaksi obat-reseptor senyawa uji	43
4.8 Hasil docking kompleks beberapa senyawa turunan asam sinamat dengan reseptor <i>human tyrosinase</i>	44