

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER TERHADAP PROTEIN
TARGET ANTIDEPRESI DAN PREDIKSI PROFIL
FARMAKOKINETIKA SENYAWA KANDUNGAN
TANAMAN COKELAT (*Theobroma cacao*)**



Oleh:

**SYAHRULFATH HIBATULLAH
24185409A**

Kepada

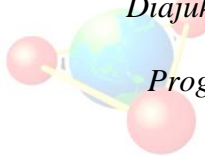
**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA**

2021

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER TERHADAP PROTEIN
TARGET ANTIDEPRESI DAN PREDIKSI PROFIL
FARMAKOKINETIKA SENYAWA KANDUNGAN
TANAMAN COKELAT (*Theobroma cacao*)**

SKRIPSI

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm)
Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*



**Oleh:
SYAHRULFATH HIBATULLAH
24185409A**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2021**

PENGESAHAN SKRIPSI

Sesuai dengan hasil ujian Skripsi Penelitian, maka telah dilakukan perbaikan pada abstrak, pembahasan, dan tata cara penulisan Skripsi Penelitian. Atas dasar hal tersebut, maka Skripsi

Berjudul :

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER TERHADAP PROTEIN TARGET
ANTIDEPRESI DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIKA
SENYAWA KANDUNGAN TANAMAN COKELAT
(*Theobroma cacao*)**

**Yang Disusun Oleh:
Syahrulfath Hibatullah
24185409A**

Disahkan sebagai Skripsi Penelitian

Yang digunakan sebagai persyaratan seminar hasil dan tugas akhir prodi S1 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta

Surakarta, 31 Desember 2021

Mengetahui,
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi,



Dekan

Prof. Dr. apt. RA. Oetari, SU., M.M., M.Sc.

Pembimbing Utama

Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.
NIP/NIS: 01200105152074

Pembimbing Pendamping

Desi Purwaningsih, S.Pd., M.Si.
NIP/NIS: 1201601162207

Penguji:

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.
2. Dian Marlina, S.Farm., M.Sc., M.Si., Ph.D
3. apt. Yane Dila Keswara, M.Sc.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si.

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَمَنْ سَلَكَ طَرِيقًا يَلْتَمِسُ فِيهِ عِلْمًا سَهَّلَ اللَّهُ لَهُ بِهِ طَرِيقًا إِلَى الْجَنَّةِ

“Siapa yang menempuh jalan untuk mencari ilmu, maka Allah akan mudahkan baginya jalan menuju surga.”

(HR. Muslim)

Alhamdulillah hirobbil 'aalamin, puji syukur saya haturkan kehadiran Allah SWT, atas ridho dan kemudahan serta kelancaran yang Engkau berikan, sehingga bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat pada waktunya. Dengan segala kerendahan hati saya persembahkan karya tulis ini untuk orang istimewa dan berjasa dalam hidup saya, kepada:

- Keluarga, terkhususnya kedua Orangtua saya, Bapak Suryanto dan Ibu Aminah yang sudah menemani dan mensupport saya dari nol, mendoakan, mendanai saya untuk kelancaran skripsi ini serta kasih sayang orangtua yang diberikan kepada saya yang tiada hentinya
- Ibu Rina Herowati dan Ibu Desi Purwaningsih yang sudah mensupport dan memberikan semangat kepada saya, meluangkan waktunya untuk membimbing saya dalam penelitian sehingga skripsi saya dapat selesai dengan baik dan tepat waktu. Saya ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya, tanpa bantuan mereka, mungkin saya tidak bisa selesai dengan tepat waktu.
- Apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm., selaku pembimbing akademik atas segala dukungan, bimbingan dan pengarahannya.
- Kepada tim skripsi PLANTS yang tidak dapat saya sebut satu persatu yang telah berjuang bersama saya dalam mengerjakan skripsi, selalu memberikan semangat satu sama lain serta tempat untuk bertukar pikiran.
- Kepada teman-teman saya Teori 1 angkatan 2018 yang selalu mensupport saya untuk tetap bangkit, memberikan dorongan, memberikan tangan-

tangan hangatnya serta telah mempercayai saya sebagai koti. Terimakasih telah menjadi keluarga hangat dan memberikan senyum yang tidak akan saya lupakan.

- Semua teman-teman yang tidak bisa saya sebutkan satu demi satu yang telah membantu kelancaran skripsi ini.

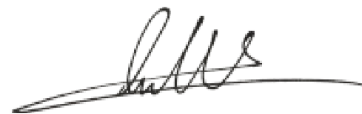
PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu Perguruan Tinggi dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini merupakan jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 22 November 2021

Tanda Tangan



Syahrulfath Hibatullah

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT dengan rahmah dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini yang berjudul “ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER TERHADAP PROTEIN TARGET ANTIDEPRESI DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIKA SENYAWA KANDUNGAN TANAMAN COKELAT (*Theobroma cacao*)” dengan tepat waktu. Skripsi ini merupakan tugas akhir penulis untuk memenuhi persyaratan gelar S1 Farmasi.

Penulis menyadari dalam menyelesaikan skripsi ini banyak pihak yang terlibat yang membantu kelancaran skripsi ini sehingga dapat diselesaikan tepat waktu. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
2. Dr. Apt. Wiwin Herdwiani, S.Farm., M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Apt. Dwi Ningsih, S.Si., M.Farm., selaku pembimbing akademik atas segala dukungan, bimbingan dan pengarahannya.
4. Dr. Apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si. selaku pembimbing utama yang telah bersedia memberikan banyak dukungan, mendampingi, membimbing, memberi semangat serta bertukar pikiran sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
5. Desi Purwaningsih, S.Pd., M.Si., selaku pembimbing pendamping yang telah bersedia memberikan dukungan, memberi semangat, tempat bertukar pikiran sehingga dapat terselesaikannya skripsi ini.
6. Seluruh dosen Universitas Setia Budi, terkhususkan dosen-dosen Fakultas Farmasi.
7. Kepada Dr. Apt. Hari Purnomo, M.S., selaku guru saya yang telah mengajarkan metode penambatan molekuler berbasis PLANTS.

8. Kepada Iqbal Wahid selaku teman sekaligus guru saya yang telah mengajari saya banyak hal terkait penambatan molekuler serta menyediakan tempat dan waktu kepada saya sehingga dapat terselesaikan skripsi ini.
9. Terimakasih kepada seluruh guru-guru saya yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah memberikan ilmu yang berharga kepada saya. Semoga dapat menjadi amal jariyah bagi mereka
10. Dan semua teman-teman yang tidak bisa saya sebutkan satu demi satu yang telah membantu kelancaran skripsi ini.

Semoga Allah SWT memberikan keberkahan, kecukupan, kesehatan dan kemudahan kepada mereka semua. Aamiin Allahumma Aamiin

Penulis sangat menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang diberikan dalam upaya penyempurnaan penulisan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang telah penulis persembahkan dalam karya ini akan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Surakarta, 22 November 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	I
HALAMAN PENGESAHAN.....	II
HALAMAN PERSEMBAHAN	III
PERNYATAAN.....	V
KATA PENGANTAR	VI
DAFTAR ISI.....	VIII
DAFTAR GAMBAR	IV
DAFTAR TABEL.....	VI
DAFTAR LAMPIRAN.....	VII
DAFTAR SINGKATAN	VIII
ABSTRAK	X
ABSTRACT.....	XI
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
A. Depresi	8
1. Pengertian depresi	8
2. Patofisiologi depresi.....	8
3. Obat depresi konvensional	11
B. Protein Target.....	13
1. mGluR1	13
2. NMDAR.....	13
3. MAO-B	14
4. Reseptor GABA	15
5. AMPAR	16
C. Tanaman Cokelat	18
1. Klasifikasi tanaman.....	18
2. Kandungan senyawa.....	18
D. Penambatan Molekuler.....	21
E. Prediksi Profil Farmakokinetik dan Toksisitas	24

F. Landasan Teori.....	24
G. Keterangan Empiris.....	28
BAB III METODE PENELITIAN.....	29
A. Populasi dan Sampel	29
B. Variabel Penelitian	29
1. Identifikasi variabel utama	29
2. Klasifikasi variabel utama.....	29
3. Definisi operasional variabel utama.....	30
C. Alat dan Bahan.....	31
1. Alat.....	31
2. Bahan.....	31
D. Cara Kerja	31
1. Skrining.....	31
2. Penyiapan ligan uji.....	32
3. Penyiapan protein.....	33
4. Validasi metode.....	34
5. Proses penambatan molekuler.....	35
6. Prediksi profil ADMET	36
E. Analisis Hasil Penambatan Molekuler	36
1. Validasi	36
2. Energy binding	37
3. Model interaksi.....	37
4. Korelasi energi bebas dan persentase kesamaan residu asam amino	37
5. Prediksi ADMET	37
F. Skema Penelitian.....	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	39
A. Penyiapan Ligan Uji.....	39
1. Skrining ligan uji.....	39
2. Pengunduhan ligan uji.....	40
B. Penyiapan Protein Target	41
1. Skrining protein target.....	41
2. Pengunduhan protein target.....	41
3. Preparasi protein target	42
C. Validasi Metode	42
D. Energy binding ligan uji.....	44
E. Model Interaksi Ligan Uji dengan Protein Target	48
1. Protein target mGluR1	49
2. Protein target NMDAR	55
3. Protein target MAOB	61
4. Protein target GABA.....	74
5. Protein target AMPA	84

F. Korelasi $\Delta G_{\text{binding}}$ dan Persentase Asam Amino.....	93
G. Prediksi ADMET	96
1. Asam kafeat.....	97
2. Catechin.....	101
3. Epicatechin.....	104
4. Fenil alanin.....	108
5. Kafein.....	112
6. Naringenin.....	115
7. Triptamin.....	119
BAB V.....	123
KESIMPULAN.....	123
A. Kesimpulan	123
B. Saran.....	123
DAFTAR PUSTAKA	125
LAMPIRAN.....	130

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Regulasi sinyal pada terapi antidepresi	8
Gambar 2. Mekanisme BDNF-TrkB terhadap depresi	9
Gambar 3. Mekanisme sinaps glutamate	13
Gambar 4. Skema sinaps GABA di otak.....	15
Gambar 5. Skema jalur reseptor AMPA	17
Gambar 6. Skema jalannya penelitian.....	38
Gambar 7. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji <i>catechin</i> (kanan) terhadap protein mGluR1	51
Gambar 8. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji <i>epicatechin</i> (kanan) terhadap protein mGluR1	52
Gambar 9. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji naringenin (kanan) terhadap protein mGluR1	53
Gambar 10. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji triptamin (kanan) terhadap protein mGluR1	54
Gambar 11. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji asam kafeat (kanan) terhadap protein NMDAR.....	58
Gambar 12. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji <i>catechin</i> (kanan) terhadap protein NMDAR.....	59
Gambar 13. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji <i>epicatechin</i> (kanan) terhadap protein NMDAR.....	60
Gambar 14. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji <i>catechin</i> (kanan) terhadap protein MAOB	63
Gambar 15. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji <i>epicatechin</i> (kanan) terhadap protein MAOB	64
Gambar 16. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji fenil alanin (kanan) terhadap protein MAOB	65
Gambar 17. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji feniletilamin (kanan) terhadap protein MAOB	66
Gambar 18. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji kafein (kanan) terhadap protein MAOB	68
Gambar 19. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji naringenin (kanan) terhadap protein MAOB	69
Gambar 20. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji salsolinol (kanan) terhadap protein MAOB	70
Gambar 21. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji theobromin (kanan) terhadap protein MAOB	71
Gambar 22. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji <i>theophyllin</i> (kanan) terhadap protein MAOB	72
Gambar 23. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji tiramin (kanan) terhadap protein MAOB	73

Gambar 24. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji triptamin (kanan) terhadap protein MAOB	74
Gambar 25. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji <i>catechin</i> (kanan) terhadap protein GABA	77
Gambar 26. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji <i>epicatechin</i> (kanan) terhadap protein GABA	78
Gambar 27. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji kafein (kanan) terhadap protein GABA	79
Gambar 28. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji salsolinol (kanan) terhadap protein GABA	80
Gambar 29. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji theobromin (kanan) terhadap protein GABA	81
Gambar 30. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji <i>theophyllin</i> (kanan) terhadap protein GABA	82
Gambar 31. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji triptamin (kanan) terhadap protein GABA	83
Gambar 32. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji <i>epicatechin</i> (kanan) terhadap protein AMPA	86
Gambar 33. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji fenil alanin (kanan) terhadap protein AMPA	87
Gambar 34. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji kafein (kanan) terhadap protein AMPA	88
Gambar 35. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji naringenin (kanan) terhadap protein AMPA	89
Gambar 36. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji salsolinol (kanan) terhadap protein AMPA	90
Gambar 37. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji theobromin (kanan) terhadap protein AMPA	91
Gambar 38. Model interaksi antara <i>native ligand</i> (kiri) dan ligan uji triptamin (kanan) terhadap protein AMPA	92
Gambar 39. Korelasi $\Delta G_{\text{binding}}$ dan persentase asam amino	93

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kandungan senyawa kimia pada tanaman coklat.....	19
Tabel 2. Hasil Lipinski's rules of five menggunakan ADMETLab 2.0.....	40
Tabel 3. Protein target terpilih yang diunduh pada webserver PDB.....	42
Tabel 4. RMSD hasil kristalografi dengan hasil penambatan ulang.....	43
Tabel 5. Hasil energy binding ligan uji dengan protein target mGluR1 (PDB: 3KS9).....	44
Tabel 6. Hasil energy binding ligan uji dengan protein target NMDAR (PDB: 5TP9).....	45
Tabel 7. Hasil <i>energy binding</i> ligan uji dengan protein target MAOB (PDB: 1OJA).....	46
Tabel 8. Hasil energy binding ligan uji dengan protein target reseptor GABA (PDB: 4MS4).....	47
Tabel 9. Hasil energy binding ligan uji dengan protein target AMPA reseptor (PDB: 3R7X).....	48
Tabel 10. Hasil interaksi asam amino ligan asli 3KS9 dan ligan uji.....	49
Tabel 11. Hasil interaksi asam amino ligan asli 5TP9 dan ligan uji.....	55
Tabel 12. Hasil interaksi asam amino ligan asli 1OJA dan ligan uji.....	61
Tabel 13. Hasil interaksi asam amino ligan asli 4MS4 dan ligan uji.....	75
Tabel 14. Hasil interaksi asam amino ligan asli 3R7X dan ligan uji.....	84
Tabel 15. Ringkasan $\Delta G_{\text{binding}}$ dan persentase asam amino.....	93
Tabel 16. Senyawa terpilih pada tanaman coklat.....	95
Tabel 17. Hasil prediksi ADMET menggunakan ADMETlab 2.0.....	96

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Binding pocket</i> ligan uji terhadap reseptor mGluR1 (3KS9).....	130
Lampiran 2. <i>Binding pocket</i> ligan uji terhadap reseptor NMDAR (5TP9).....	131
Lampiran 3. <i>Binding pocket</i> ligan uji terhadap reseptor MAOB (1OJA)	132
Lampiran 4. <i>Binding pocket</i> ligan uji terhadap reseptor GABA (4MS4)	133
Lampiran 5. <i>Binding pocket</i> ligan uji terhadap reseptor AMPA (2R7X)	134

DAFTAR SINGKATAN

2D	<i>2 Dimensional</i>
3D	<i>3 Dimensional</i>
5-HT	5-Hydroxytryptamine
ACO	<i>Ant Colony Optimization</i>
ADHD	<i>Attention Deficit Hyperactivity Disorder</i>
ADMET	Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas
AK	Asam Kafeat
AMPA	<i>Alfa amino-3-hydroxy-5- methyl-4-isoxazolepropionic acid</i>
BBB	<i>Blood Brain Barrier</i>
BDNF	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i>
BM	Berat Molekul
Ca	<i>Calcium</i>
CA	<i>Catechin</i>
CADD	<i>Computer Aided Drug Design</i>
CMD	<i>Command Promp</i>
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CYP450	<i>Cytochrome P450</i>
DILI	Drug Induced Liver
EP	<i>Epicatechin</i>
EPSC	<i>Excitatory Postsynaptic Potential</i>
FA	Fenil Alanin
FRP	<i>Flavanol Rich Cocoa</i>
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
GB	<i>Giga Byte</i>
hERG	human Ether-a-go-go-Related Gene
H-HT	Human Hepatotoksik
HIA	<i>Human Intestinal Absorbtion</i>

KF	Kafein
LD50	<i>Lethal Dose 50%</i>
LTD	<i>Long Term Depression</i>
LTP	<i>Long Term Potentiation</i>
MAO-A	<i>Monoamine Oxidase A</i>
MAO-B	<i>Monoamine Oxidase B</i>
MAOIs	<i>Monoamine Oxidase Inhibitors</i>
MDD	<i>Major Depressive Disorder</i>
mGluR1	<i>Metabotropic Glutamate Receptor 1</i>
NA	Naringenin
NDRIs	<i>Norepinefrine-Dopamine Reuptake Inhibitors</i>
NMDAR	<i>N-Methyl-D-Aspartate Receptor</i>
OS	<i>Operating System</i>
PDB	<i>Protein Data Bank</i>
<i>Pgp-sub</i>	<i>P-glycoprotein-substrat</i>
PLANTS	<i>Protein-Ligand Ant System</i>
<i>PPB</i>	<i>Plasma Protein Binding</i>
RAM	<i>Random Access Memory</i>
Risikesdas	Riset Kesehatan Dasar
RMSD	<i>Root Mean Square Deviation</i>
RSDS	<i>Repeat Social Defeat Stress</i>
SNRIs	<i>Serotonin-Norepinefrine Reuptake Inhibitors</i>
TCAs	<i>Tricyclic Antidepressans</i>
TR	Triptamin
VD	<i>Volume Distribution</i>
VGCCs	<i>Voltage Gated Calcium Channels</i>
VNTR	<i>Variable Number Tandem Repeat</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

SYAHRULFATH HIBATULLAH, 2021, ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER TERHADAP PROTEIN TARGET ANTIDEPRESI DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIKA SENYAWA KANDUNGAN TANAMAN COKELAT (*Theobroma cacao*), PROPOSAL SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt dan Desi Purwaningsih, S.Pd., M.Si.,

Depresi merupakan keadaan yang ditandai dengan timbulnya rasa gelisah, ketakutan akan sesuatu, kecemasan berlebih, berkurangnya mood dari seseorang. Tanaman coklat dinilai memiliki kemampuan sebagai calon tanaman obat antidepresi. Saat ini masih belum banyak penelitian terkait depresi terutama pada kandungan tanaman coklat, sehingga penambatan molekuler dirasa efektif untuk mengurangi waktu dan juga biaya dalam penelitian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prediksi pola interaksi serta profil farmakokinetik dan toksisitas target antidepresi pada senyawa-senyawa yang terdapat pada tanaman coklat.

Penelitian ini menggunakan metode penambatan molekuler, tanaman coklat (*Theobroma cacao*) sebagai senyawa uji dan mGluR1, NMDAR, MAO-A, GABA, dan AMPA sebagai protein target depresi. Penambatan molekuler menggunakan software PLANTS, YASARA, Marvin, Vega ZZ dan Biovia DS. Prediksi ADMET menggunakan *webservice* ADMETlab 2.0.

Hasil penelitian menunjukkan beberapa senyawa tanaman coklat memiliki afinitas, kesamaan asam amino, serta *binding pocket* yang baik terhadap protein target. Parameter penambatan molekuler menunjukkan senyawa asam kafeat, *catechin*, *epicatechin*, fenil alanine, kafein, neringenin dan triptamin menunjukkan hasil yang baik terhadap protein target antidepresi. Prediksi profil farmakokinetik menunjukkan beberapa kandungan memiliki hasil ADMET yang baik. Senyawa asam kafeat, fenil alanine, kafein dan triptamin menunjukkan hasil yang baik sehingga keempat senyawa diprediksi poten sebagai antidepresi.

Kata kunci : Depresi, tanaman coklat, *Theobroma cacao*, penambatan molekuler, PLANTS, ADMETlab 2.0

ABSTRACT

MOLECULAR DOCKING ANALYSIS ON ANTIDEPRESSION TARGET PROTEIN AND PREDICTION PHARMACOKINETIC PROFILE OF CACAO PLANT (*Theobroma cacao*) COMPOUNDS, PROPOSAL OF THESIS, BACHELOR OF PHARMACY, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. Rina Herowati, M.Si., Apt and Desi Purwaningsih, S.Pd., M.Si.,

Depression is a condition characterized by the onset of anxiety, fear of something, excessive anxiety, reduced mood from a person. Cacao plants are considered to have the ability as candidates for antidepressant medicinal plants. Currently there is still not much research related to depression, especially in the cacao plant compounds, so docking molecular is considered effective to reduce time and also costs in research. Aim of this study is determine the prediction of interaction patterns as well as the pharmacokinetic profile and toxicity of antidepressant targets in cacao plants compounds.

This study used the molecular docking method of cacao plants (*Theobroma cacao*) as test compound and mGluR1, NMDAR, MAO-A, GABA, and AMPA as protein targets for depression. Docking molecular uses PLANTS, YASARA, Marvin, Vega ZZ and Biovia DS software.

The results showed some cacao plant compounds had good affinity, amino acid similarities, and good pocket bindings to target proteins. Based on docking properties, caffeic acid, *catechin*, *epicatechin*, phenyl alanine, caffeine, neringenin and tryptamine showed good result to the receptor. Predictions of pharmacokinetic profiles show some contents have good ADMET results. The compounds kafeic acid, phenyl alanine, caffeine and triptamine showed good results both absorbance, distribution, metabolism, excretion, and have low toxicity so that the four compounds predicted potent as antidepressants.

Keywords : Depression, cacao plant, *Theobroma cacao*, molecular docking, PLANTS, ADMETlab 2.0

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Depresi merupakan gangguan jiwa yang umum terjadi, lebih dari 264 juta orang mengalami depresi. Depresi ditandai dengan berkurangnya *mood*, tidak adanya ketertarikan terhadap sesuatu, berkurangnya energi, perasaan yang kurang nyaman, gangguan tidur, dan konsentrasi menurun. Selain itu, depresi merupakan gejala yang muncul akibat ansietas. Masalah tersebut akan berkembang dan tidak dapat mengendalikan perasaan dan pola pikir sehari-hari sehingga akan muncul perasaan untuk mengakhiri hidup atau bunuh diri (WHO, 2020^b).

Depresi dapat dikategorikan sebagai masalah yang serius, depresi sendiri dibagi atas 2 kategori yaitu gangguan depresi umum dan gangguan *bipolar*. Depresi umumnya terjadi dikarenakan lingkungan seperti bekerja, tingkat sosialisasi, keluarga, ekonomi dan lain-lain. Gangguan *bipolar* sendiri dapat menyebabkan tekanan saat berbicara, naik turunnya *mood*, serta kebutuhan tidur yang menurun. *Bipolar* biasanya diakibatkan oleh faktor genetik. Depresi dapat diatasi dengan perawatan secara psikologis dan farmakologis untuk depresi sedang ataupun berat (WHO, 2020^b).

Pandemi *COVID-19* mengganggu 93% pelayanan kesehatan *mental* di seluruh dunia, sementara gangguan *mental* mengalami peningkatan drastis. Pandemi meningkatkan gangguan *mental* di seluruh dunia. Hal ini diakibatkan oleh rasa takut, duka cita, isolasi, dan juga kehilangan pendapatan yang dapat memperburuk kondisi yang terjadi. *COVID-19* juga mengakibatkan peningkatan jumlah pengguna alkohol, obat-obatan secara bebas, insomnia, dan juga kecemasan/ansietas. Bahkan, *COVID-19* menyebabkan peningkatan penyakit neurologis dan komplikasi *mental*, seperti *delirium*, agitasi dan juga *stroke*. Orang dengan gangguan mental, neurologis dan penyalahgunaan zat/obat lebih rentan terhadap infeksi *Sars-CoV-2*. Bahkan, mungkin memiliki risiko yang lebih tinggi terdampak, serta kematian (WHO, 2020^a).

Pada bulan Juni hingga Agustus tahun 2020, WHO melakukan *survey* terhadap 130 negara yang tersebar dalam 6 wilayah. WHO melakukan evaluasi terhadap penyediaan layanan penggunaan *mental*, neurologis dan zat-zat mengalami perubahan karena COVID-19, pelayanan kesehatan yang terganggu, dan bagaimana negara beradaptasi untuk mengatasi tantangan ini. 89% negara melaporkan dalam survei bahwa kesehatan *mental* dan dukungan psikososial adalah bagian dari rencana respons COVID-19 nasional mereka, hanya 17% dari negara-negara ini yang memiliki pendanaan tambahan penuh untuk mencakup kegiatan ini. Perkiraan pra-COVID-19 mengungkapkan bahwa hampir US \$1 triliun produktivitas ekonomi hilang setiap tahun karena depresi dan kecemasan saja (WHO, 2020^a).

Depresi dapat menyebabkan kematian, hampir 800.000 orang meninggal dikarenakan bunuh diri. Bunuh diri adalah penyebab kematian kedua pada usia 15-29 tahun. Depresi dapat menyebabkan seseorang lebih sering mengalami *stress*, disfungsi serta memperburuk kehidupan orang yang terkena depresi tersebut. Seseorang akan lebih sering merasa bersalah akan sesuatu dan akan merasa tidak dapat diandalkannya diri sendiri sehingga akan lebih sering menyakiti diri sendiri dan sewaktu-waktu akan ada rasa untuk bunuh diri (WHO, 2020^b).

Obat *herbal* atau tradisional merupakan salah satu sumber pelayanan kesehatan yang cukup digemari di masyarakat, hal ini didasari hasil *survey* yang dilakukan oleh Riskesdas tahun 2018 yang menyatakan bahwa masyarakat yang menggunakan pengobatan tradisional meningkat hingga 44,2% dari tahun 2013 yang tercatat 30,1%. Berdasarkan *survey* yang dilakukan tercatat 70% penggunaan berasal dari wilayah pedesaan. Hal ini didasarkan atas minimalnya fasilitas transportasi dan juga ekonomi, hal tersebut yang menjadi alasan utama seringnya wilayah pedesaan mengonsumsi obat tradisional. Indonesia merupakan negara yang kaya sumber daya alamnya, Indonesia telah banyak menggunakan obat tradisional/*herbal* sebagai pengobatan yang umum. Lebih dari 2500 spesies tanaman digunakan sebagai obat *herbal* (Rahayu *et al.*, 2020). Beberapa negara berkembang banyak yang telah menerapkan pengobatan tradisional sebagai

bentuk sumber utama perawatan kesehatan (*Primary Health Care*), hal ini didasarkan oleh keterbatasan akses layanan kesehatan berbasis obat konvensional di beberapa negara, misalnya di negara Afrika di mana penggunaan obat tradisional atau *herbal* cukup digemari dikarenakan ketersediaannya yang cukup melimpah serta harganya yang relatif murah (Widowati *et al.*, 2020).

Salah satu tanaman yang diduga berpotensi sebagai calon tanaman obat yaitu cokelat (*Theobroma cacao*). Tanaman cokelat merupakan salah satu tanaman yang diduga memiliki efek sebagai antidepresi. Berdasarkan penelitian sebelumnya, pemberian secara oral FRP (*flavanol rich cocoa preparation*/cokelat kaya flavanol dengan dosis rendah (40 mg/kg/hari) memberikan efek yang signifikan terhadap tikus RSDS (*repeated social defeat stress*). Hal ini dikarenakan, cokelat mengandung komponen *flavonoid* yang tinggi, (-)-*epicatechin*, (+)-katekin dan *dimers*, *proanthocyanidin* B1 dan B2. FRP mengandung sekitar 1,92% katekin, 7,97% *epicatechin*, 6,97% *dimer* PAC dan 5,62% asam galat. *Epicatechin*, salah satu komponen utama FRP, dapat mempromosikan *neurogenesis* (Wang *et al.*, 2020). Penelitian lainnya membuktikan bahwa tanaman cokelat mampu digunakan sebagai antidepresi. Pemberian ekstrak cokelat 500mg/kg kepada tikus betina galur *wistar* yang telah diinduksi *reserpine* menunjukkan hasil yang signifikan sebagai antidepresi dan neuroprotektif (Adebola *et al.*, 2020).

Terdapat beberapa macam protein target yang berperan aktif terhadap kerja obat antidepresi, adapun target kerja antidepresi meliputi; *Metabotropic glutamate receptor 1* (mGluR1), *N-methyl-D-aspartate receptor* (NMDAR), *monoamine oxidase B* (MAO-B), reseptor asam *gamma-aminobutirat* (GABA), dan *alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA). mGluR1 bertindak memetabolisme glutamat dan memberikan isyarat pada sinaps sel *Purkinje* otak yang mengalami depresi selektif atau persisten diikuti dengan pengulangan aktivasi serat panjat otak dan mengakibatkan terjadinya depolarisasi *postsynaptic* yang kuat dan masuknya Ca (Jin *et al.*, 2007). NMDAR merupakan reseptor yang berperan mengontrol plastisitas sinaptik dan fungsi memori. Plastisitas sinaptik berpengaruh terhadap LTP (*long term potentiation*) dan LTD

(*long term depression*) (Marsden, 2013). MAO-B memiliki peranan yang besar terhadap metabolisme monoamine substrat seperti serotonin, norepinefrin, benzylamin dan feniletilamin. termasuk dopamine (Moriguchi *et al.*, 2019). Regulasi tingkat monoamine tersebut dapat memberikan efek positif terhadap motorik, fungsi persepsi dan kognitif, dan modulasi suasana hati dan emosi (Naoi *et al.*, 2018). GABA bekerja dengan cara menghambat *neurotransmitter* di otak, GABA dapat memodulasi serangkaian perilaku dan mekanisme fisiologi seperti tidur, nafsu makan, perilaku agresi, nafsu seksual, rasa sakit, regulasi kardiovaskular, termoregulasi, aktivitas lokomotor, dan perasaan (Paredes dan Ågmo, 1992). AMPA reseptor memainkan peranan pada kontrol perasaan. AMPA berperan dalam modulasi glutamate serta monoamine. Positif alosterik modulator dari receptor AMPA meningkatkan ekspresi dari BDNF yang berdampak pada viabilitas dan pembentukan neuron di otak, sehingga akan berdampak pada perubahan perasaan (Alt *et al.*, 2006)

Proses penemuan obat merujuk kepada uji atau terminologi secara *in silico*, *in vitro*, dan juga *in vivo*. Proses penemuan obat membutuhkan waktu yang sangat lama serta biaya yang cukup mahal, sehingga metode *in silico* cenderung memperoleh momentum yang signifikan serta mengurangi kesalahan dalam uji lainnya. *In silico* merupakan metode pendekatan pada pemanfaatan komputer untuk pengembangan simulasi dan kalkulasi perancangan obat dengan metode kimia komputasi dalam pemodelan molekul (desain obat) (Geldenhuis *et al.*, 2006).

Metode kimia komputasi selain dalam perancangan atau penentuan kandidat senyawa obat baru, juga perlu dilakukan prediksi terkait profil farmakokinetik obat dan toksisitas terhadap tubuh nantinya. Prediksi profil farmakokinetik obat serta toksisitas bila dilakukan secara *in vivo* maupun secara *in vitro* tentu akan menghabiskan biaya yang tidak sedikit serta waktu yang cukup lama sehingga metode *in silico* merupakan metode yang paling efektif untuk mengurangi kesalahan ketika dilakukan uji pre-klinik ataupun klinik nantinya. Profil farmakokinetik dan toksisitas merupakan penentu efikasi suatu obat dan merupakan penentu suksesnya pengembangan obat. Absorpsi, distribusi,

metabolisme dan ekskresi yang buruk serta timbulnya toksisitas pada suatu senyawa obat atau obat merupakan masalah utama terkait kegagalan dalam pengembangan obat, sehingga diperlukannya prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas pada uji yang dilakukan (Dirar *et al.*, 2016)

Tantangan yang dihadapi peneliti kedepannya yaitu menipisnya sumber daya alam, oleh karena itu perlunya pemanfaatan sumber daya alam se-efektif mungkin, bukan hanya itu, penelitian obat berbasis tanaman membutuhkan proses yang panjang dan biaya terbilang besar. Salah satu metode untuk menjawab tantangan tersebut ialah dengan metode *in silico* yaitu penambatan molekuler. Penambatan molekuler merupakan salah satu alat yang digunakan dalam struktural molekul biologi dan juga CADD (*Computer Aided Drug Design*) yang dapat memberikan gambaran interaksi antara molekul senyawa dan protein target dengan struktur tiga dimensi dilihat dari energi bebas ikatan terbaik (Kukol, 2008). Dengan memanfaatkan penambatan molekuler waktu yang dibutuhkan jauh lebih cepat dan juga tidak terlalu mahal, serta interaksi antara ligan-protein dapat diprediksi. Namun, mekanisme terjadinya depresi cukup rumit, hal ini dikarenakan ada banyak makromolekul yang terlibat dalam transmisi sinyal yang menyebabkan depresi, sehingga cukup sulit untuk mencari dan menentukan makromolekul yang sesuai dengan kandungan senyawa tanaman uji.

Studi terkait kandungan senyawa yang terdapat di dalam tanaman coklat terhadap molekul target depresi masih sangat sedikit dilakukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi target depresi pada senyawa-senyawa yang terdapat pada tanaman coklat, berdasarkan penelitian sebelumnya secara *in vivo*, coklat dapat berperan sebagai antidepresi, selanjutnya dilakukakan skrining senyawa yang terdapat pada coklat dan makromolekul selanjutnya dilakukan analisis *energy binding affinity* dan pola interaksi menggunakan PLANTS (*Protein-Ligand Ant System*) yang kemudian divisualisasi menggunakan BIOVIA. Senyawa yang dirasa memiliki efek antidepresi yang baik, kemudian diuji parameter farmakokinetik dan toksisitasnya menggunakan ADMETlab 2.0.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah dipaparkan, dapat diambil rumusan masalah yaitu:

Pertama, apa saja kandungan kimia dari tanaman cokelat (*Theobroma cacao*) yang diprediksi memiliki afinitas yang baik terhadap protein target antidepresi yaitu mGluR1, NMDAR, MAO-B, Reseptor GABA, dan AMPA?

Kedua, bagaimana pola interaksi antara kandungan kimia dari tanaman cokelat (*Theobroma cacao*) terhadap target molekul antidepresi yaitu mGluR1, NMDAR, MAO-B, Reseptor GABA, dan AMPA?

Ketiga, bagaimana profil farmakokinetik dan toksisitas kandungan kimia tanaman cokelat (*Theobroma cacao*)?

C. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah dipaparkan maka tujuan dari penelitian ini yaitu:

Pertama, mengetahui kandungan kimia dari tanaman cokelat (*Theobroma cacao*) yang diprediksi memiliki interaksi yang baik terhadap protein target antidepresi yaitu mGluR1, NMDAR, MAO-A, Reseptor GABA, dan AMPA.

Kedua, mengetahui pola interaksi yang paling baik antara kandungan kimia dari tanaman cokelat (*Theobroma cacao*) terhadap target molekul antidepresi yaitu mGluR1, NMDAR, MAO-A, Reseptor GABA, dan AMPA.

Ketiga, mengetahui profil farmakokinetik dan toksisitas kandungan kimia tanaman cokelat (*Theobroma cacao*)

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah mendapat kandungan senyawa yang sangat berpotensi terhadap target antidepresi di mana kandungan kimia tanaman cokelat (*Theobroma cacao*) berpotensi baik agar senyawa dapat dikembangkan struktur kimianya untuk meningkatkan aktivitasnya terhadap protein target yang sesuai. Bagi peneliti, penelitian ini dapat menambah wawasan dan keterampilan terkait data yang didapat dan hasil dalam penambatan molekuler.