



**STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA AKTIF TANAMAN
SRIKAYA (*Annona squamosa* L.) SEBAGAI ANTITROMBOTIK**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan Dalam Menyelesaikan Program
Sarjana Strata-1 Kimia**

Oleh:

FATHUL JANNAH

NIM 2011012120011

**PROGRAM STUDI S-1 KIMIA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMBUNG MANGKURAT
BANJARBARU**

2024

SKRIPSI

STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA AKTIF TANAMAN SRIKAYA (*Annona squamosa* L.) SEBAGAI ANTITROMBOTIK

Oleh:

FATHUL JANNAH

NIM 2011012120011

disetujui untuk diseminarkan

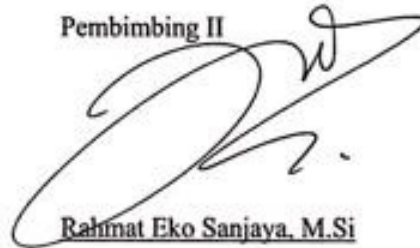
Pembimbing I



Noer Komari, S.Si., M.Kes.

NIP. 196710101995021001

Pembimbing II



Rahmat Eko Sanjaya, M.Si

NIP. 19911228 2022031009

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Kimia



Fathul Jannah, S.Si., M.ES., Ph.D

NIP. 198102142005012002

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali secara **tertulis** diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam Daftar Pustaka.

Banjarbaru, Juni 2024

Fathul Jannah

NIM 2011012120011

ABSTRAK

STUDI *IN SILICO* POTENSI SENYAWA AKTIF TANAMAN SRIKAYA (*Annona squamosa* L.) SEBAGAI ANTITROMBOTIK (Oleh: Fathul Jannah; Pembimbing: Noer Komari, S.Si., M.Kes., Rahmat Eko Sanjaya, M.Si, Mei.; 2024; 46 halaman)

Obat antitrombotik menjadi terapi farmakologis yang berperan besar dalam pengelolaan Infark Miokard Akut (IMA) dengan cara menghambat agregasi trombosit sehingga menyebabkan terhambatnya pembentukan trombus pada pembuluh darah. Namun obat antitrombotik beresiko tinggi terjadinya perdarahan, anemia bahkan trombositopenia. Maka diperlukan alternatif obat antitrombotik yang bersifat herbal. Tanaman srikaya (*Annona squamosa* L.) memiliki kandungan alkaloid, flavonoid, tannin, saponin, dan senyawa fenolik, seperti flavanol dan *procyanidins* yang berpotensi sebagai antitrombotik. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan senyawa kimia dari tanaman srikaya (*Annona squamosa* L.) yang berpotensi sebagai antitrombotik. Penelitian ini juga mengkaji interaksi senyawa tanaman srikaya (*Annona squamosa* L.) terhadap reseptor yang berperan dalam proses pembekuan darah. Pendekatan *in silico* digunakan untuk memprediksi senyawa sebagai obat antitrombotik. Prediksi aktivitas menggunakan Way2Drug, *screening* Lipinski menggunakan SwissADME, dan *screening* toksisitas menggunakan pkCSM. *Molecular docking* dilakukan terhadap reseptor Faktor Xa (PDB ID: 1NFY), P2Y₁₂ (PDB ID: 4NTJ), dan Faktor XIa (PDB ID: 5TKS). Hasil *virtual screening* menggunakan Way2drug, SwissADME, dan pKCSM diperoleh sebanyak 8 senyawa terpilih. Hasil *molecular docking* terhadap 8 senyawa terpilih diperoleh 2 senyawa yaitu *Cycloartenyl ferulate* dan *29-Methylisofucosterol*. Hasil menunjukkan *Cycloartenyl ferulate* merupakan senyawa yang berpotensi antitrombotik sebagai inhibitor dari reseptor Faktor Xa mempunyai interaksi ikatan sebanyak 16 Ikatan dengan interaksi 4 ikatan yang sama yaitu 2 ikatan Van der Waals pada residu GLY²¹⁶ dan GLN¹⁹² dan 2 ikatan amide pi-stacked pada residu TRP²¹⁵ dan CYS¹⁹¹. Senyawa *29-Methylisofucosterol* merupakan senyawa yang berpotensi antitrombotik sebagai inhibitor dari reseptor P2Y₁₂ mempunyai interaksi ikatan sebanyak 11 Ikatan dengan interaksi 3 ikatan yang sama yaitu 2 ikatan alkil pada residu VAL¹⁹⁰ dan CYS¹⁹⁴ dan 1 ikatan pi-alkil pada residu TYR¹⁰⁵.

Kata Kunci: srikaya, antitrombotik, *in silico*, *molecular docking*

ABSTRACT

***IN SILICO* STUDY OF SRIKAYA (*Annona squamosa* L.) ACTIVE COMPOUNDS AS AN ANTITHROMBOTIC** (By: Fathul Jannah; Pembimbing: Noer Komari, S.Si., M.Kes., Rahmat Eko Sanjaya, M.Si, Mei; 2024; 46 pages)

Antithrombotic drugs play a significant role in the pharmacological management of Acute Myocardial Infarction (AMI) by inhibiting platelet aggregation, thus preventing thrombus formation in blood vessels. However, antithrombotic drugs carry a high risk of bleeding, anemia, and even thrombocytopenia. Therefore, an alternative antithrombotic drug of herbal nature is needed. The sugar apple plant (*Annona squamosa* L.) contains alkaloids, flavonoids, tannins, saponins, and phenolic compounds such as flavanols and procyanidins, which have the potential to act as antithrombotics. The aim of this study is to identify the chemical compounds in the sugar apple plant (*Annona squamosa* L.) that have antithrombotic potential. This study also examines the interaction of sugar apple plant compounds with receptors involved in the blood clotting process. An *in silico* approach was used to predict the compounds as antithrombotic drugs. Activity prediction was done using Way2Drug, Lipinski screening using SwissADME, and toxicity screening using pkCSM. Molecular docking was performed on Factor Xa receptors (PDB ID: 1NFY), P2Y12 (PDB ID: 4NTJ), and Factor XIa (PDB ID: 5TKS). The virtual screening results using Way2Drug, SwissADME, and pKCSM yielded 8 selected compounds. Molecular docking results of the 8 selected compounds identified 2 compounds: Cycloartenyl ferulate and 29-Methylisofucosterol. The results indicate that Cycloartenyl ferulate is a potential antithrombotic compound as an inhibitor of the Factor Xa receptor, with a total of 16 bonding interactions, including 4 identical interactions: 2 Van der Waals bonds at residues GLY²¹⁶ and GLN¹⁹² and 2 amide pi-stacked bonds at residues TRP²¹⁵ and CYS¹⁹¹. The compound 29-Methylisofucosterol is a potential antithrombotic compound as an inhibitor of the P2Y12 receptor, with a total of 11 bonding interactions, including 3 identical interactions: 2 alkyl bonds at residues VAL¹⁹⁰ and CYS¹⁹⁴ and 1 pi-alkyl bond at residue TYR¹⁰⁵.

Keywords: *sugar apple, antithrombotic, in silico, molecular docking*

PRAKATA

Puji syukur ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat serta karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Studi *In Silico* Potensi Senyawa Aktif Tanaman Srikaya (*Annona squamosa L.*) Sebagai Antitrombotik”. Penyusunan skripsi ini tidak akan terselesaikan tanpa adanya bantuan, dukungan, serta kemurahan hati berbagai pihak. Oleh sebab itu penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Utami Irawati, S.Si., M.ES, Ph.D selaku Koordinator Program Studi Kimia FMIPA ULM.
2. Noer Komari, S.Si., M.Kes selaku Dosen Pembimbing I dan Rahmat Eko Sanjaya, M.Si selaku Dosen Pembimbing II yang telah bersedia membimbing penulis dari awal penelitian hingga akhir penelitian.
3. Kholifatu Rosyidah, S.Si., M.Si. dan Prof. Sunardi, S.Si., M.Sc. PhD selaku Dosen Penguji.
4. Bapak/Ibu Dosen Kimia FMIPA ULM yang telah memberikan pengajaran dan dukungan kepada saya.
5. Keluarga yang selalu berada dalam suka dan duka, serta selalu memberikan dukungan, materi serta doa-doa yang tiada hentinya dipanjatkan sehingga saya dapat menyelesaikan studi S-1 ini.
6. Teman-teman Chetanol'20 yang telah menemani hari-hari saya selama masa perkuliahan yang selalu membantu dan memberikan motivasi.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan skripsi ini masih belum sempurna karena keterbatasan pengetahuan dan pengalaman yang dimiliki penulis. Oleh karena itu berbagai kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk perbaikan penulisan selanjutnya.

Banjarbaru, Juni 2024

Fathul Jannah

NIM 2011012120011

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN.....	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB II	4
TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tanaman Srikaya (<i>Annona squamosa</i> L.).....	4
2.1.1 Kandungan dan Khasiat	5
2.2 Antitrombotik	9
2.3 Reseptor Antitrombotik.....	12
2.3.1 Faktor Xa.....	12
2.3.2 P2Y ₁₂	13
2.3.3 Faktor XIa	13
2.4 <i>Molecular Docking</i>	14
2.5 SwissADME.....	15
2.6 pkCSM	16
BAB III.....	17
METODE PENELITIAN	17
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	17

3.2 Alat.....	17
3.3 Bahan	17
3.4 Prosedur Kerja.....	18
3.4.1 Prediksi Aktivitas Senyawa	18
3.4.2 Uji Lipinski dan Toksisitas Senyawa.....	18
3.4.3. Preparasi Ligan dan Protein	18
3.4.4 Proses Validasi <i>Docking</i>	19
3.4.5 <i>Molecular Docking</i>	20
3.4.6 Visualisasi Hasil <i>Docking</i>	20
BAB IV	21
HASIL DAN PEMBAHASAN	21
4.1 Prediksi Aktivitas Senyawa	21
4.2 Uji Lipinski dan Toksisitas Senyawa.....	21
4.3 Preparasi Ligan dan Protein Reseptor	23
4.4 Validasi <i>Molecular Docking</i>	28
4.5 <i>Molecular Docking</i> Senyawa Uji dengan Protein Reseptor.....	32
4.6 Gambaran Ikatan Kimia pada <i>Molecular Docking</i>	35
4.7 Potensi Senyawa Inhibitor Faktor Xa, P2Y ₁₂ , dan Faktor XIa	42
BAB V.....	46
PENUTUP.....	46
5.1 Kesimpulan.....	46
5.2 Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA	47
LAMPIRAN.....	51

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kandungan tanaman srikaya (<i>Annona squamosa</i> L.) dengan metode GC-MS.	6
Tabel 2. Kandungan fitokimia tanaman srikaya (<i>Annona squamosa</i> L.)	7
Tabel 3. Faktor-faktor pembekuan	12
Tabel 4. Hasil validasi docking protein reseptor Faktor Xa beserta ligan alami..	29
Tabel 5. Hasil validasi <i>docking</i> protein reseptor P2Y ₁₂ reductase beserta ligan alami	30
Tabel 6. Hasil validasi <i>docking</i> protein reseptor Faktor XIa beserta ligan alami	31
Tabel 7. Hasil <i>molecular docking</i> senyawa uji dan ligan alami	34
Tabel 8. Hasil Interaksi asam amino senyawa uji pada reseptor faktor Xa.....	36
Tabel 9. Hasil Interaksi asam amino senyawa uji pada reseptor P2Y ₁₂	38
Tabel 10. Hasil interaksi asam amino senyawa uji pada Faktor Xia	40
Tabel 11. Kandungan tanaman srikaya (<i>Annona squamosa</i> L.) dengan metode GC-MS	54
Tabel 12. Kandungan fitokimia tanaman srikaya (<i>Annona squamosa</i> L.)	61
Tabel 13. Prediksi senyawa tanaman srikaya (<i>Annona squamosa</i> L.).....	66
Tabel 14. Hasil analisis lipinski tanaman srikaya (<i>Annona Squamosa</i> L.) menggunakan SwissADME.....	69
Tabel 15. Hasil analisis toksisitas menggunakan pkCSM (<i>hepatotoxicity, skin sensititation, ames toxicity</i> dan LD ₅₀).....	76

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Srikaya (<i>Annona squamosa</i> L.).....	4
Gambar 2. Skema pembekuan darah	9
Gambar 3. Struktur Faktor Xa (A), P2Y ₁₂ (B), dan Faktor XIa (C).....	24
Gambar 4. Faktor Xa (A) dan ligan alami (B) yang terpreparasi	25
Gambar 5. P2Y ₁₂ (A) dan ligan alami (B) yang terpreparasi	25
Gambar 6. Faktor XIa (A) dan ligan alami (B) yang terpreparasi.....	26
Gambar 7. Hasil preparasi ligan uji.....	27
Gambar 8. Interaksi antara ligan alami dan reseptor Faktor Xa.....	29
Gambar 9. Superposisi ligan alami RTR dengan ligan hasil penambatan molekular reseptor Faktor Xa.....	30
Gambar 10. Interaksi antara ligan alami dan reseptor P2Y ₁₂	31
Gambar 11. Superposisi ligan alami AZJ dengan ligan hasil penambatan molekular reseptor P2Y ₁₂	31
Gambar 12. Interaksi antara ligan alami dan reseptor Faktor Xia	32
Gambar 13. Superposisi ligan alami 7DL dengan ligan hasil penambatan molekular reseptor Faktor Xia.....	32
Gambar 14. Interaksi ligan <i>Cycloartenyl ferulate</i> dengan reseptor faktor Xa.....	37
Gambar 15. Interaksi antara ligan alami dan reseptor Faktor Xa.....	38
Gambar 16. Interaksi ligan <i>29-Methylisofucosterol</i> dengan reseptor P2Y ₁₂	40
Gambar 17. Interaksi antara ligan alami dan reseptor P2Y ₁₂	40
Gambar 18. Interaksi ligan <i>29-Methylisofucosterol</i> dengan Faktor XIa	42
Gambar 19. Interaksi antara ligan alami dan reseptor Faktor XIa.....	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Diagram alir prosedur kerja penelitian	51
Lampiran 2. Kandungan tanaman srikaya (<i>Annona squamosa</i> L.)	54
Lampiran 3. <i>Virtual screening</i>	66
Lampiran 4. Dokumentasi penelitian	83
Lampiran 5. Daftar singkatan asam amino.....	98
Lampiran 6. Riwayat penulis.....	100