

**IDENTIFIKASI *INHIBITOR FLAVIN-CONTAINING*  
*MONOOXYGENASE 3* DARI HERBAL INDONESIA UNTUK  
MENCEGAH ATEROSKLEROSIS DENGAN *MOLECULAR DOCKING***



**FADHILA BALQIS NURFITRIA**

**G0013087**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

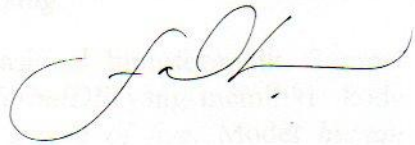
**Surakarta**

**2016**

## PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa dalam skripsi ini 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 dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, 9 Desember 2016



**Fadhila Balqis Nurfitri**

NIM. G0013087

**PENGESAHAN SKRIPSI**

**Skripsi dengan judul: Identifikasi *Inhibitor Flavin-Containing Monoxygenase 3* dari Herbal Indonesia untuk Mencegah Aterosklerosis dengan *Molecular Docking***

Fadhila Balqis Nurfitriya, NIM : G0013087, Tahun : 2016

Telah disetujui untuk diuji di hadapan **Dewan Penguji Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

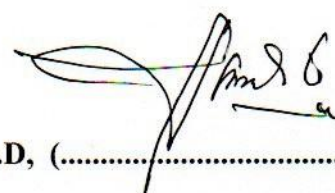
Pada hari Jumat, Tanggal 9 Desember 2016.

**Pembimbing Utama**

Nama : **R AJ Sri Wulandari dr., M. Sc**  
NIP : 197805032006082001

()

**Pembimbing Pendamping**

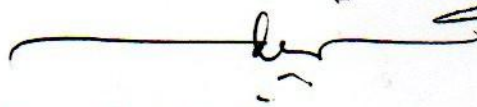
Nama : **Dono Indarto dr., M. Biotech. St., Ph.D,** ()  
St. AIFM  
NIP : 196701041996011001

**Penguji Utama**

Nama : **Ratna Kusumawati, dr. M.Biomed**  
NIP : 198104012005012001

()

Ketua Tim Skripsi

()

**Kusmadewi Eka Damayanti, dr. M.Gizi**  
NIP. 19830509 200801 2 005



**Sini Andhi Susup, dr., M.Kes.**  
NIP. 19700607 2001 12 1 002

**PENGESAHAN SKRIPSI**

**Skripsi dengan judul: Identifikasi *Inhibitor Flavin-Containing Monoxygenase 3* dari Herbal Indonesia untuk Mencegah Aterosklerosis dengan *Molecular Docking***

Fadhila Balqis Nurfitriya, NIM : G0013087, Tahun : 2016

Telah disetujui untuk diuji di hadapan **Dewan Penguji Skripsi**  
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

Pada hari Jumat, Tanggal 9 Desember 2016.

**Pembimbing Utama**

Nama : **R AJ Sri Wulandari dr., M. Sc** (.....)  
NIP : 197805032006082001

**Pembimbing Pendamping**

Nama : **Dono Indarto dr., M. Biotech. St., Ph.D,** (.....)  
**St. AIFM**  
NIP : 19670104 199601 1 001

**Penguji Utama**

Nama : **Ratna Kusumawati, dr. M.Biomed** (.....)  
NIP : 198104012005012001

Surakarta, .....

Ketua Tim Skripsi

Kepala Program Studi

**Kusmadewi Eka Damayanti, dr. M.Gizi**  
NIP. 19830509 200801 2 005

**Sinu Andhi Jusup, dr., M.Kes.**  
NIP. 19700607 200112 1 002



## PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa dalam skripsi ini 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 dan disebutkan dalam daftar pustaka.



Surakarta, 9 Desember 2016

**Fadhila Balqis Nurfitria**

NIM. G0013087

## ABSTRAK

**Fadhila Balqis Nurfitriya, G0013087, 2016.** Identifikasi *Inhibitor Flavin-Containing Monooxygenase 3* dari Herbal Indonesia untuk Mencegah Aterosklerosis dengan *Molecular Docking*. **Skripsi. Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.**

**Latar Belakang:** Komplikasi aterosklerosis pada sistem kardiovaskuler merupakan salah satu masalah medis terbesar saat ini dan terapi definitifnya belum ditemukan. Trimetilamin-N-Oksida (TMAO), produk katalisis enzim flavin-containing monooxygenase (FMO) 3, diketahui sebagai faktor prediktif terjadinya aterosklerosis pada manusia. Hambatan pada enzim FMO3, yang menurunkan TMAO, memiliki potensi untuk menjadi terapi preventif aterosklerosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi inhibitor FMO3 dari herbal Indonesia dengan pendekatan *molecular docking*.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian observasional bioinformatik. Sampel penelitian adalah seluruh senyawa fitokimia di *HerbalDB* yang memiliki kode akses PubChem dan memenuhi kriteria *Lipinski's rule of five*. Model *human FMO3* (hFMO3) dibangun dengan dua pendekatan: *SWISS-MODEL* dan *Structuropedia*, lalu hasilnya dibandingkan. Senyawa standar yang digunakan adalah *methimazole* yang diperoleh dari *PubChem* (CID 1349907). *Molecular docking* antara senyawa fitokimia dengan model hFMO3 dilakukan dengan *AutodockVina 1.1.2*. Visualisasi hasil *docking* dilakukan dengan *Pymol 1.7* dan *Chimera 1.9*. Kandidat inhibitor hFMO3 dianalisis berdasarkan afinitas ikatan, konformasi, dan kriteria *Lipinski's rule of five* yang dibandingkan *methimazole*.

**Hasil:** *Methimazole* berikatan pada model hFMO3 di Asn-194 dengan rerata afinitas ikatan -3,8 kkal/mol. Terdapat 512 dari 517 sampel yang memiliki afinitas ikatan pada yang lebih rendah dari *methimazole*. Lima senyawa yang diprediksi dapat menjadi kandidat inhibitor hFMO3 adalah *dictamine*, *xylopine*, *brucine*, dan *guaiol*. *Dictamine* dan *xylopine* memiliki karakteristik *drug like property* yang paling baik dan berinteraksi pada *binding site* yang sama dengan *methimazole* dengan energi yang lebih rendah.

**Simpulan:** *Dictamine* dan *xylopine* diprediksi dapat menjadi kandidat inhibitor hFMO3 yang lebih poten dari *methimazole*.

---

**Kata Kunci:** Aterosklerosis, *Molecular Docking*, inhibitor FMO3, Herbal Indonesia

## ABSTRACT

**Fadhila Balqis Nurfitria, G0013087, 2016.** Identification of Flavin-Containing Monooxygenase 3 Inhibitor from Indonesian Herbal for Atherosclerosis Prevention by Molecular Docking. **Skripsi. Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.**

**Background:** Atherosclerosis complication in cardiovascular system is one of the biggest medical problems and definitive treatment of which has yet to be found. Trimethylamine-N-oxide (TMAO), catalytic product of Flavin-Containing Monooxygenase (FMO) 3 enzyme, is a predictive factor for atherosclerosis in humans. Inhibition of FMO3, which downregulate the level of TMAO, has the potential to be the preventive treatment for atherosclerosis. This study aims to identify FMO3 inhibitors from Indonesian herbal plants by means of molecular docking.

**Methods:** This was an observational bioinformatics study which utilized all phytochemical compounds in HerbalDB that have PubChem access code and met the criteria for Lipinski's rule of five as sample. Human FMO3 (hFMO3) model was built using two approaches: *SWISS-MODEL* and *Structuropedia*, and the results were compared. Methimazole was used as standard compound and obtained from *PubChem* (CID 1349907). Molecular docking between phytochemical compounds with hFMO3 models using *AutodockVina 1.1.2*. Visualization was done using *PyMOL 1.7* and *Chimera 1.9*. hFMO3 inhibitor candidates were analyzed based on its binding affinity, conformation, and Lipinski's rule of five criterias compared to methimazole.

**Results:** Methimazole bound to the hFMO3 model at Asn-194 with average binding affinity -3.8 kcal / mol. There were 512 of the 517 samples with lower binding affinity than methimazole. Five compounds predicted to be candidate of hFMO3 inhibitor were dictamine, xylopine, brucine, and guaiol. Dictamine and xylopine had the best drug-like properties and interact at the same binding site with methimazole with lower energy.

**Conclusion:** Dictamine and xylopine were predicted to be a more potent hFMO3 inhibitor than methimazole.

---

**Keywords:** Atherosclerosis, *Molecular Docking*, FMO3 inhibitor, Indonesian Herbal Plants

## PRAKATA

Alhamdulillah, segala puja dan puji Penulis haturkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, yang dengan rahmat- dan kebaikan-Nya memampukan Penulis menyelesaikan skripsi dengan judul “Identifikasi *Inhibitor Flavin-Containing Monoxygenase 3* dari Herbal Indonesia untuk Mencegah Aterosklerosis dengan *Molecular Docking*.”

Penelitian ini dapat terlaksana berkat adanya bimbingan, petunjuk, dan bantuan dari berbagai pihak. Untuk itu, Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. R AJ Sri Wulandari dr., M. Sc dan Dono Indarto dr., M. Biotech. St., Ph.D, St. AIFM selaku pembimbing I dan pembimbing II. Terimakasih atas waktu, bimbingan, motivasi, dan kesabaran yang telah diberikan. Semoga *amal jariah* ini berbalas kebaikan yang mengalir abadi.
2. Ratna Kusumawati, dr., M.Biomed selaku penguji skripsi. Terimakasih atas masukan dan saran yang diberikan sehingga menjadikan apa yang tertulis di naskah ini menjadi semakin baik.
3. Tim skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
4. Keluarga tercinta: Basuki, ayah yang selalu mengarahkan dan mendukung dalam setiap kegiatan yang Penulis lakukan; Sri Sunarti, ibu yang senantiasa menguatkan disaat terlemah; Fadhila Ajeng Damaris, yang selalu membawa inspirasi dan keceriaan; dan Fuad Irda Pangestu, adik kecil yang mulai besar. Kalian tak terganti.
5. Yoga Mulia Pratama dan Rafi Amanda. Senior-senior yang senantiasa membimbing dan membantu Penulis dalam penulisan naskah skripsi.
6. Asma Azizah, sahabat paling bijaksana dan orang yang paling bisa diandalkan untuk dimintai pendapat.
7. Edwina, Jevi, Lisye, Vena, dan Witri. Teman-teman di rumah kedua.
8. Keluarga Asisten Histologi 2013: Aulia, Imas, Nafis, Agung, Erdana, Ismail, dan Wakhid. Terimakasih atas dukungan dan kebersamaan yang kalian berikan.
9. Teman-teman grup Riset *Moldock*: Adam, Andre, Arifin, Asma, Febri, Humam, Khariz, Kamil, dan Safirah. Terimakasih untuk diskusi produktif dan dukungan moril yang telah diberikan.
10. Seluruh pihak yang telah memberikan semangat dan bantuan dalam pelaksanaan penelitian ini yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu.

Penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun guna pengembangan lebih lanjut dalam skripsi ini. Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Surakarta, 9 Desember 2016

**Fadhila Balqis Nurfitri**



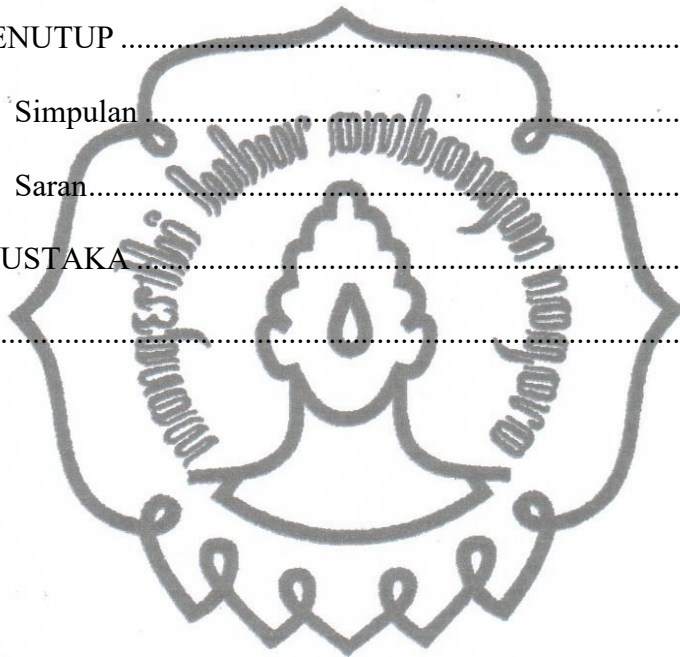
## DAFTAR ISI

PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Perumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II. LANDASAN TEORI.....	6
A. Tinjauan Pustaka.....	6
1. Kolesterol.....	6
a. Ambilan dan Sintesis Kolesterol Harian.....	6
b. Transpor Kolesterol.....	8
c. Ekskresi Kolesterol/ <i>Reverse Cholesterol Transport</i> (RCT).....	8
1) Jalur Klasik (Hepatobiliaris).....	8
2) Jalur Transintestinal (Non-Biliaris).....	11
2. Flavin-Containing Monooxygenase 3 (FMO3).....	

a. Keluarga Enzim Flavin Containing Monooxygenase (FMO) .....	12
b. Struktur dan Fungsi FMO3 .....	13
c. Substrat FMO3 .....	17
3. Trimetilamin (TMA) dan Trimetilamin-N-Oksida (TMAO) .....	18
4. <i>Methimazole</i> .....	19
5. Aterosklerosis .....	20
a. Definisi .....	20
b. Tahap Pembentukan Plak Aterosklerosis .....	21
1) Inisiasi .....	21
2) Promosi .....	22
3) Progresi .....	22
4) Presipitasi Kejadian Akut .....	23
6. Tahap Pengembangan Obat .....	23
a. Identifikasi dan Validasi Target .....	23
b. Identifikasi Molekul Hit .....	24
c. Uji Potensi Molekul Hit .....	24
d. Seleksi Molekul-Molekul Hit .....	25
e. Tahap Hit-to-Lead .....	25
f. Optimasi Molekul Lead .....	25
7. Fitokimia Tanaman Obat Indonesia .....	26
8. <i>Lipinski's Rule of Five</i> .....	27

9. Pemodelan Homologi.....	27
10. <i>Molecular Docking</i> .....	30
a. Definisi.....	30
b. Bahan .....	30
c. Prinsip Kerja .....	31
d. Piranti Lunak Pendukung <i>Molecular Docking</i> .....	32
B. Kerangka Pemikiran.....	34
C. Hipotesis.....	35
BAB III. METODE PENELITIAN.....	36
A. Jenis Penelitian.....	36
B. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	36
C. Subjek Penelitian.....	36
D. Instrumentasi Penelitian.....	37
E. Cara Kerja Penelitian.....	39
F. Rancangan Penelitian.....	44
G. Teknik Analisis Data.....	45
BAB IV. HASIL PENELITIAN .....	46
A. Pemodelan Homologi hFMO3 .....	46
B. Validasi <i>Methimazole</i> dengan model hFMO3.....	49
C. Hasil <i>Molecular Docking</i> Senyawa Fitokimia Tanaman Obat Herbal Indonesia dengan Model hFMO3.....	50
BAB V. PEMBAHASAN.....	63
A. Pemodelan Homologi hFMO3.....	63

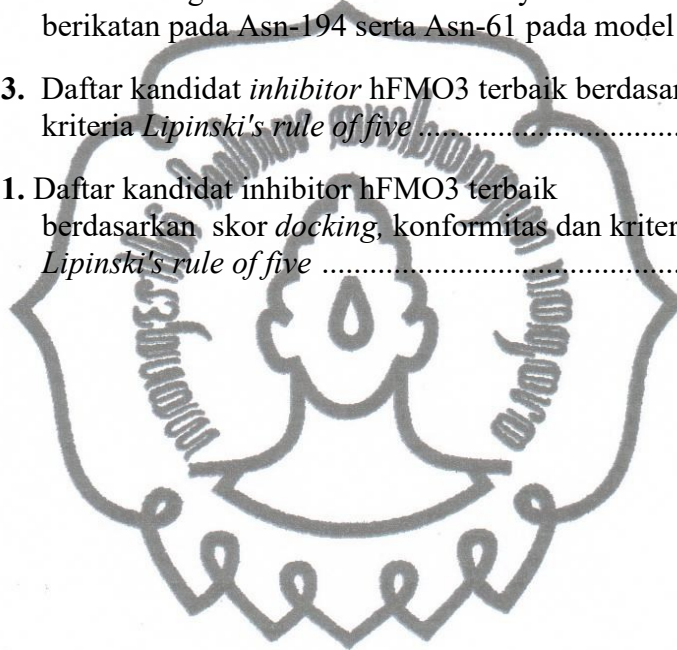
B. Analisis Kriteria Lipinski dan Ikatan Kimia Senyawa fitokimia yang Berpotensi sebagai Inhibitor hFMO3 .....	65
C. Analisis Fungsi Terapeutik dan Sumber Tanaman Senyawa Fitokimia yang Berpotensi sebagai Inhibitor hFMO3 .....	70
D. Keterbatasan Penelitian.....	72
BAB VI. PENUTUP .....	73
A. Simpulan .....	73
B. Saran.....	73
DAFTAR PUSTAKA .....	74
Lampiran .....	81





## DAFTAR TABEL

	Halaman
<b>Tabel 4.1.</b> Validasi <i>molecular docking</i> ligan <i>methimazole</i> terhadap Makromolekul sFMO dan model hFMO3. ....	50
<b>Tabel 4.2</b> Hasil docking <i>methimazole</i> dan 43 senyawa fitokimia yang berikatan pada Asn-194 serta Asn-61 pada model hFMO3.....	55
<b>Tabel 4.3.</b> Daftar kandidat <i>inhibitor</i> hFMO3 terbaik berdasarkan kriteria <i>Lipinski's rule of five</i> .....	58
<b>Tabel 5.1.</b> Daftar kandidat inhibitor hFMO3 terbaik berdasarkan skor <i>docking</i> , konformitas dan kriteria <i>Lipinski's rule of five</i> .....	70



## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
<b>Gambar 2.1</b> Proses biosintesis kolesterol dalam tubuh.....	7
<b>Gambar 2.2</b> Jalur ekskresi kolesterol klasik dan transintestinal .....	10
<b>Gambar 2.3</b> Penyejajaran sekuen asam amino antara meFMO, hFMO3, dan spFMO .....	14
<b>Gambar 2.4</b> Struktur kristal meFMO .....	16
<b>Gambar 2.5</b> Sisi aktif meFMO .....	17
<b>Gambar 2.6</b> Interaksi antara protein-kofaktor dan protein substrat pada FMO <i>S. pombe</i> . .....	20
<b>Gambar 4.1</b> Penyejajaran sekuen FMO3 manusia dengan sekuen meFMO .....	47
<b>Gambar 4.2</b> Struktur superposisi 3D model hFMO3 dengan protein meFMO .....	48
<b>Gambar 4.3</b> Kurva interpretasi hasil pemodelan homologi .....	49
<b>Gambar 4.4</b> Visualisasi hasil validasi <i>docking</i> ligan <i>methimazole</i> pada makromolekul sFMO.....	51
<b>Gambar 4.5</b> Visualisasi hasil validasi <i>docking</i> ligan <i>methimazole</i> pada model hFMO3.....	52
<b>Gambar 4.6</b> Interaksi NADP dengan FAD pada model hFMO3.44 .....	54
<b>Gambar 4.7</b> Visualisasi hasil penambatan molekuler <i>dictamine</i> terhadap model hFMO3 .....	59
<b>Gambar 4.8</b> Visualisasi hasil penambatan molekuler <i>brucine</i> terhadap model hFMO3 .....	60
<b>Gambar 4.9</b> Visualisasi hasil penambatan molekuler <i>xylopine</i> terhadap model hFMO3.....	61

**Gambar 4.10** Visualisasi hasil penambatan molekuler *guaiol* terhadap model hFMO3 ..... 62



## DAFTAR SINGKATAN

Glisin (Gly, G)

Alanin (Ala, A)

Valin (Val, V)

Leusin (Leu, L)

Isoleusin (Ile, I)

Serin (Ser, S)

Treonin (Thr, T)

Asam aspartat (Asp, D)

Asam glutamat (Glu, E)

Asparagin (Asn, N)

Glutamin (Gln, Q)

Lisin (Lys, K)

Arginin (Arg, R)

Histidin (His, H)

Sistein (Cys, C)

Metionin (Met, M)

Prolin (Pro, P)

Fenilalanin (Phe, F)

Tirosin (Tyr, Y)

Triptofan (Trp, W)



## LAMPIRAN

- Lampiran 1.** Hasil pemodelan homologi dengan *SWISS-MODELL*
- Lampiran 2.** Daftar senyawa fitokimia yang menjadi sampel penelitian
- Lampiran 3.** Senyawa fitokimia yang berikatan hanya dengan Asn-194.
- Lampiran 4.** Senyawa fitokimia yang berikatan dengan Asn-194 dan Asn-61 pada model hFMO3 serta karakteristiknya.

