

**DESAIN STRUKTUR NANOBODI SPESIFIK DENGAN  
KORTISOL MENGGUNAKAN METODE PENAMBATAN  
MOLEKUL**

**SKRIPSI**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**GILANG DARMAWAN  
A 172 009**




**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA  
YAYASAN HAZANAH  
BANDUNG  
2021**

**DESAIN STRUKTUR NANOBODI SPESIFIK DENGAN  
KORTISOL MENGGUNAKAN METODE PENAMBATAN  
MOLEKUL**

**GILANG DARMAWAN  
A 172 009**

September 2021  
Disetujui oleh:

Pembimbing



Nur Asni Setiani, M.Si

Pembimbing



Umi Baroroh, S.Si,M.Biotek.

## KUTIPAN

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebutkan nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

## KUTIPAN

*Skripsi ini saya persembahkan untuk kedua orangtua saya Bapa (Odang Ahmad Jajuli) dan Ibu (Siti Nur Hasanah). Segala perjuangan saya hingga titik ini saya persembahkan pada dua orang paling berharga dalam hidup saya. Terima kasih telah menjadi orang tua yang selalu ada disaat dibutuhkan. Terimakasih telah memberikan waktu, tenaga dan materi hingga saya bisa menyelesaikan skripsi. Untuk semua teman-teman yang telah berjuang. Terima kasih selalu mendengarkan keluh kesah selama penyusunan skripsi ini*

## ABSTRAK

Hormon kortisol adalah hormon yang berkaitan dengan respons tubuh terhadap stres, kelebihan atau kekurangan jumlah kortisol dapat menyebabkan beberapa penyakit. Pengujian kortisol saat ini yang banyak digunakan adalah enzyme-linked immunosorbent (ELISA) kekurangan pada metode ini yaitu metode imobilisasi antigen non spesifik, sehingga konsentrasi analik yang kecil dalam sampel harus kompetisi dengan protein serum lain saat pengikatan pada permukaan lubang. Tujuan penelitian ini adalah untuk mendesain struktur nanobodi yang memiliki afinitas tinggi menggunakan metode penambatan molekul. Struktur nanobodi diperoleh dari *Protein Data Bank* (PDB) dengan kode 6ITP. Dilakukan penelitian dengan melakukan perubahan struktur asam amino pada ring molekul 6ITP tersebut pada posisi *Threonin28* menjadi *Prolin28* dan pada posisi *Threonin53* menjadi *Leusin53*. Kemudian dilakukan pengukuran energi menggunakan *Biovia Discovery Studio* dan *autodock tools*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 6ITP natif memberikan hasil -9,08 kcal/mol, kemudian perubahan struktur asam amino diposisi *Threonin28* menjadi *Prolin28* menghasilkan -9,47 kcal/mol, sedangkan pada posisi *Threonin53* menjadi *Leusin53* memberikan hasil energi -9,51 kcal/mol. Penelitian menunjukkan bahwa modifikasi 6ITP *Leusin53* memiliki energi yang jauh lebih baik atau memiliki affinitas energi tertinggi jika dibandingkan dengan *prolin28* maupun struktur 6ITP natif.

**Kata kunci:** Kortisol, Nanobodi, *Biovia Discovery Studio*, *Autodock Tools*.

## **ABSTRACT**

*Cortisol hormone is a hormone related to the body's response to stress, excess or lack of cortisol can cause several diseases. Currently, the most widely used cortisol test is enzyme-linked immunosorbent (ELISA). The drawback of this method is the non-specific antigen immobilization method, so the small analytical concentration in the sample must compete with other serum proteins when binding to the surface of the hole. The purpose of this study was to design nanobody structures that have high affinity using the molecular anchoring method. The nanobody structure was obtained from the Protein Data Bank (PDB) with the code 6ITP. The research was conducted by changing the amino acid structure in the 6ITP molecular ring at the Threonin28 position to Prolin28 and at the Threonin53 position to Leusin53. Then energy measurements were made using the Biovia Discovery Studio and autodock tools. The results showed that native 6ITP yielded -9.08 kcal/mol, then changes in the amino acid structure at the Threonin28 position to Prolin28 yielded -9.47 kcal/mol, while at the Threonin53 position to Leucine53, the energy yield was -9.51 kcal/mol. . Research shows that the modified 6ITP Leucine53 has a much better energy or has the highest energy affinity when compared to proline28 and the native 6ITP structure.*

**Keywords:** *Cortisol, Nanobodies, Biovia Discovery Studio, Autodock Tools.*

## KATA PENGANTAR

*Bismillahirrahmanirrahim.*

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena berkat segala rahmat dan ridho-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **DESAIN STRUKTUR NANOBODI SPESIFIK DENGAN KORTISOL MENGGUNAKAN METODE PENAMBATAN MOLEKUL.**

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Ibu Nur Asni Setiani, M.Si dan Ibu Umi Baroroh, S.Si,M.Biotek. selaku dosen pembimbing yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, nasihat, dukungan dan semangat yang sangat berarti dalam penyusunan skripsi ini.

Dalam menyelesaikan skripsi ini juga, penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dari berbagai pihak akan sulit bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Oleh karena itu dengan kerendahan hati, penulis ingin mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si. selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
2. apt. Dewi Astriany, M.Si. selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
3. apt. Revika Rachmaniar, M.Farm. selaku Ketua Program Studi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
4. Dr. apt. Diki Prayugo W, M.Si. selaku Dosen Wali yang telah membimbing dan memberi nasehat selama melaksanakan perkuliahan di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
5. Seluruh dosen, staf administrasi, serta seluruh karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia yang telah memberikan ilmu, pengalaman dan bantuan yang telah diberikan selama penulis berkuliah.

6. Kedua orang tua yang telah memberikan perhatian, semangat, dan dukungan baik moril maupun materil hingga skripsi ini dapat selesai.
7. Rekan-rekan mahasiswa angkatan 2017 yang telah berjuang bersama hingga akhir program S1 Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
8. Semua pihak yang tidak dapat diucapkan satu persatu yang telah memberikan perhatiannya dan dukungannya dalam menyelesaikan skripsi ini.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga penelitian ini akan memberikan manfaat khususnya bagi penulis sendiri dan umumnya bagi pihak lain yang berkepentingan untuk pengembangan ilmu pengetahuan khususnya dibidang farmasi.

Bandung, 2021

Gilang Darmawan



## DAFTAR ISI

|   | Halaman |
|---|---------|
| LEMBAR PENGESAHAN .....                 | i       |
| KUTIPAN .....                           | iii     |
| KUTIPAN .....                           | iii     |
| ABSTRAK .....                           | iv      |
| <i>ABSTRACT</i> .....                   | v       |
| KATA PENGANTAR .....                    | vi      |
| DAFTAR ISI .....                        | vii     |
| DAFTAR GAMBAR .....                     | x       |
| DAFTAR TABEL .....                      | xii     |
| DAFTAR LAMPIRAN .....                   | xiii    |
| BAB I .....                             | 17      |
| PENDAHULUAN .....                       | 17      |
| 1.1. Latar Belakang .....               | 14      |
| 1.2. Identifikasi Masalah .....         | 2       |
| 1.3. Tujuan Penelitian .....            | 16      |
| 1.4. Kegunaan Penelitian .....          | 2       |
| 1.5. Waktu Dan Tempat Penelitian .....  | 2       |
| BAB II .....                            | 4       |
| TINJAUAN PUSTAKA .....                  | 4       |
| 2.1. Kortisol .....                     | 5       |
| 2.2. Nanobodi .....                     | 6       |
| 2.3. Molekuler Docking .....            | 6       |
| 2.4. Skoring .....                      | 7       |
| BAB III .....                           | 9       |
| METODOLOGI PENELITIAN .....             | 9       |
| 3.1. Alat&Bahan .....                   | 9       |
| 3.2. Tata Cara Penelitian .....         | 9       |
| 3.2.1. Penyiapan Struktur Molekul ..... | 9       |
| 3.2.2. Penyiapan Struktur Ligan .....   | 9       |
| 3.2.3. Proses Molecular Docking .....   | 9       |

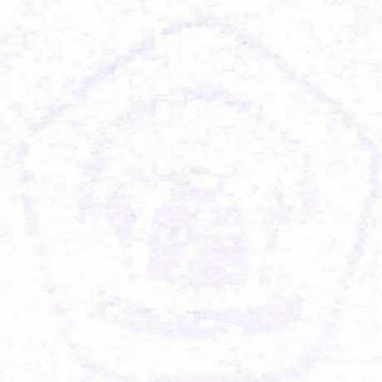
|  |           |
|--|-----------|
| 3.2.4. Modifikasi Antibodi .....                                     | 10        |
| 3.2.5. Molecular Docking kembali.....                                | 10        |
| 3.2.6. Evaluasi Hasil Moxelular Docking .....                        | 10        |
| <b>BAB IV.....</b>   | <b>11</b> |
| <b>HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>                          | <b>11</b> |
| 4.1. Hasil Penelitian .....  | 11        |
| 4.2. Persiapan Reseptor.....   | 11        |
| 4.3. Preparasi Protein dan ligan asli ( <i>Native Ligand</i> ) ..... | 12        |
| 4.4. Validasi Metode Docking.....                                    | 14        |
| 4.5. Docking senyawa asli dan modifikasi senyawa kortisol .....      | 16        |
| 4.6. Hasil Uji Docking Senyawa Modifikasi dari Senyawa 6ITP .....    | 18        |
| <b>BAB V.....</b>  | <b>20</b> |
| <b>HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....</b>                          | <b>20</b> |
| 5.1. Kesimpulan.....   | 20        |
| 5.2. Saran .....   | 20        |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>   | <b>21</b> |

## DAFTAR GAMBAR

|  | Halaman |
|--|---------|
| Gambar 4.2. Kode dan Struktur Protein Nanobodi ..... | 12      |
| Gambar 4.3.1. Struktur 6ITP .....                    | 13      |
| Gambar 4.3.2. Ligan Kortisol .....                   | 14      |
| Gambar 4.5.1. Visualisasi mutasi 1 .....             | 16      |
| Gambar 4.5.2. Visualisasi mutasi 2 .....             | 17      |
| Gambar 4.5.2. Visualisasi data reaksi ikatan .....   | 18      |

## DAFTAR TABEL

|                                  | Halaman |
|----------------------------------|---------|
| Tabel 4.4. Validasi docking..... | 15      |



## DAFTAR LAMPIRAN

|                  | Halaman                               |
|------------------|---------------------------------------|
| LAMPIRAN 1 ..... | <b>Error! Bookmark not defined.23</b> |
| LAMPIRAN 2 ..... | 26                                    |
| LAMPIRAN 3 ..... | 34                                    |
| LAMPIRAN 4 ..... | 39                                    |

## DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. t.t. Drugs and cortisol. Available at: [www.goodhormonehealth.com/articles/Drugs\\_and\\_cortisol.pdf](http://www.goodhormonehealth.com/articles/Drugs_and_cortisol.pdf). Diakses: 10 september 2021.
- Cleveland Clinic (2020). Disease & Conditions. Cushing's Syndrome.
- Frimayanti N, Mora E, & Anugrah R. Study of Molecular Docking of Chalcone Analogue Compound as Inhibitors for Liver Cancer Cells HepG2. *Comp Eng Appl J*. 2018; 7(2): 137-147.
- GeorgeM, MariaP, DiamantisKA, GeorgeC. Exercise and the stress system. University Medical School. 2005
- Healthline. <https://www.healthline.com/health/cortisol-urine>, Diakses pada 16 Maret 2020
- Janeway, CA Jr., Travers, P., Walport, M. (2001), The structure of a typical antibody molecule, dalam *Immunology : The Immune System in Health and Disease*, Edisi 5, New York : Garland Science. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27144/>
- Kroemer R.T. Molecular Modelling Probes : Docking and Scoring. Computational Sciences. Depart. 2003. hal :980-981.
- Leach AR, Shoichet BK, dan Peishoff CE. Docking and Scoring, Perspective : Prediction of Protein-Ligan Interactions. *Docking and Scoring Success and Gaps. Journal of Medicinal Chemistry*. 2006. hal : 5851-5855.
- Nelson, AL (2010): Antibody fragments : Hope and hype, *MABs*, 2(1),77-83
- Nadendla R.R. Molecular Modelling : A Powerfull Tool for Drug Design and Molecular Docking. *J. Resonance*. 2004. hal :51-58.
- Oliveira, S., Heukers, R., Sornkom, J., Kok, R.J., van Bergen en Henegouwen, PMP. (2013) :
- Targeting tumors with Nanobodies for cancer imaging and therapy, *Journal of Controlled Release*, 172(3),607-617
- Rarey, M., Kramer, Lengauer and Klebe, G., 1996, A Fast Flexible Docking Method Using an Incremental Construction Algorithm., *J. Mol. Biol.*, vol. 261, no. 3, pp. 470- 89
- Rarey, M and Muegge, I., 2001. Small Molecule Docking and Scoring. *Reviews in Computational Chemistry*, vol 17, pp 1-60
- Trott O & Olson A. 2010. AutoDock vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J. Comput. Chem*. 31: 455-461.
- Broceta, U., Castillo, D., Soriano, M., Salcedo, G. (2013) : Novel therapy based on camelid Nanobodies, *Therapeutic Delivery*, 4(10), 1321-1336

- Syahputra dan Gita. 2015. Peran Bioinformatika dalam Desain Kandidat Molekul Obat. *Bio Trends*. Vol.1 No.
- Syahputra, G., L. Ambarsari., T. Sumaryada. 2014. Simulasi Docking Kurkumin Enol, Bisdemetoksikurkumin dan Analognya sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*. Vol.10 No.1.
- Ibrahim AS. Mengenal Stres dalam Stres dan psikosomatis. Jakarta: Dua AS-I-Dua AS; 2003.hal. 31-80.
- Ferreira L.G. et al. (2015). Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. *Molecules*, 20: 13384-13421.
- Pranowo H.D. & Hetadi A.K.R. (2011). Pengantar Kimia Komputasi. Penerbit Lubuk Agung, Bandung: 1-118.
- Mukesh B. & Rakesh K. (2011). Molecular Docking: A Review. *IJRAP*, 2(6): 1746-1751.
- Lipinski CA, Lombardo F, Segawa T, Ko D. 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development setting. *Adv Drug Deliv Rev*. 46: 3-26.
- Glowacki ED, Vladu MI, Bauer S. 2013. Hydrogen-bonds in molecular solids-from biological systems to organic electronics. *J. Mater. Chem. B*. 1: 3742-3753.
- Janeway, CA Jr., Travers, P., Walport, M. (2001), The structure of a typical antibody molecule, dalam *Immunology : The Immune System in Health and Disease*, Edisi 5, New York : Garland Science. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27144>
- Dimitriev, OY., Lutsenko, S., Muyltermans, S. (2015): Nanobodies as probes for protein dynamics in vitro and in cells, *The Journal of Biological Chemistry*, 10.1074/jbc.R115.679811
- Li, T., Bourgeois, JP., Celli, S., Glacial, F., Le Sourd AM., Mecheri, S., Weksler, B., Romero, I., Couraud, PO., Rougeon, F., Lafaye, P. (2012) : Cell penetrating antiGFAP VHH and corresponding fluorescent fusion protein VHH-GFP spontaneously cross the blood-brain barrier and specifically recognize astrocytes : application
- Muyltermans, S. (2013) :Nanobodies : Natural single-domain antibodies, *Annual Review of Biochemistry*, 82, 775-797
- Nelson, AL (2010): Antibody fragments : Hope and hype, *MAbs*, 2(1), 77-83