



***MOLECULAR DOCKING SENYAWA DARI GENUS
ALPHITONIA TERHADAP MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS MENGGUNAKAN PLANTS®***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan Dalam Rangka Menyelesaikan
Program Studi Sarjana Farmasi**

Oleh

**Imanda Asya Noor Rajih
NIM SF20031**

**PROGRAM STUDI SARJANA FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS BORNEO LESTARI
BANJARBARU**

JUNI 2024

HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI

**MOLECULAR DOCKING SENYAWA DARI GENUS ALPHITONIA
TERHADAP MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS
MENGUNAKAN PLANTS®**

Oleh

Imanda Asya Noor Rajih
SF20031

Telah dipertahankan di depan Penguji pada tanggal 13 Mei 2024

TIM PENGUJI

NAMA	TANDA TANGAN	TANGGAL
Norhayati, M. Farm (Ketua Penguji/ Penguji I)		20 Mei 2024
apt. Didik Rio Pambudi, M. Farm (Anggota Penguji/ Penguji II)		22 Mei 2024
apt. H. Hafiz Ramadhan, M. Sc (Anggota Penguji/ Penguji III)		29/5/2024
Nafila, M. Si (Anggota Penguji/ Penguji IV)		29/5/2024

Mengetahui,
Ketua Program Studi Sarjana Farmasi
Universitas Borneo Lestari,


apt. M. M. Alfianpor S., M. Farm
NIK. 010223168

PERNYATAAN

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

Banjarbaru, Juni 2024



Imanda Asya Noor Rajih
NIM. SF20031

PRAKATA

Puji syukur kehadiran Allah SWT, karena berkat rahmat, karunia dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Skripsi ini dibuat atas dasar persyaratan memperoleh Sarjana Farmasi di Universitas Borneo Lestari Banjarbaru. Dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan rasa terimakasih kepada:

1. Bapak Dr. Ir. Bambang Joko Priatmadi, M.P. selaku Rektor Universitas Borneo Lestari, Ibu apt. Esty Restiana R., M. Kes selaku dekan Fakultas Farmasi dan Bapak apt. M. M. Alfiannor S., M. Farm selaku ketua Program Studi Sarjana Farmasi Universitas Borneo Lestari.
 2. Bapak apt. H. Hafiz Ramadhan, M. Sc dan Ibu Nafila, M. Si selaku dosen pembimbing skripsi yang telah banyak memberikan bimbingan dengan sabar dan penuh perhatian sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
 3. Ibu Norhayati, M. Farm dan Bapak apt. Didik Rio Pambudi, M. Farm selaku dosen penguji yang telah memberikan banyak saran yang membangun untuk skripsi ini.
 4. Kedua orang tua saya dan keluarga atas segala doa dan kepercayaannya serta dukungan baik dalam bentuk materil maupun non materil.
 5. Rani Fatika Sari dan Siti Oolkiah yang telah menjadi teman seperjuangan skripsi *docking* dari awal hingga sekarang.
 6. Novri Ilfandri, Fatya Azzahra, Ahmad Muzakir, dan seluruh teman yang tidak dapat disebutkan namanya yang memberikan dukungan secara moral hingga terselesaikan penelitian ini.
 7. Terkhusus untuk diri sendiri yang tetap berdiri tegak dan tidak kenal lelah untuk mengejar impian serta terimakasih untuk semuanya Manda.
- Akhir kata penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu.

Banjarbaru, Mei 2024

Imanda Asya Noor Rajih

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGESAHAN SKRIPSI.....	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN.....	iii
ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Tuberkulosis	6
2.1.1. Patogenesis Tuberkulosis	6
2.1.2. Klasifikasi Tuberkulosis.....	9
2.2. <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	12
2.2.1. Struktur Dinding Sel <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	13
2.2.2. Sintesis Nukleotida pada <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	19
2.2.3. Metabolisme Lipid pada <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	22
2.3. Pengobatan Tuberkulosis	22
2.3.1. Obat Anti Tuberkulosis Lini Pertama.....	23
2.3.2. Obat Anti Tuberkulosis Lini Kedua	28
2.4. Genus <i>Alphitonia</i>	30
2.5. Studi <i>In Silico</i>	36
2.6. <i>Molecular Docking</i>	37

2.6.1. Ligan.....	38
2.6.2. Protein dan Asam Amino	39
2.6.3. Aplikasi <i>Molecular Docking</i>	40
2.6.4. Validasi Metode Docking.....	48
2.6.5. Aturan <i>Lipinski's Rule of Five</i>	49
BAB III METODE PENELITIAN.....	51
3.1. Rancangan Penelitian	51
3.2. Tempat dan Waktu	51
3.3. Variabel Penelitian	51
3.3.1. Variabel Bebas.....	51
3.3.2. Variabel Terikat.....	51
3.4. Alat dan Bahan	52
3.4.1. Alat	52
3.4.2. Bahan.....	52
3.5. Prosedur Penelitian.....	57
3.5.1. Preparasi Protein.....	57
3.5.2. Preparasi <i>Native Ligand</i> , Senyawa Pembanding dan Senyawa Uji.....	57
3.5.3. Validasi Protein dan Penetapan Nilai <i>Root Mean Square Distances</i> (RMSD)	57
3.5.4. Penambatan Molekul (<i>Molecular Docking</i>)	58
3.5.5. Visualisasi Penambatan Molekul	58
3.5.6. <i>Drug Scan</i>	58
3.5.7. Analisis Data	59
3.6. Bagan Penelitian.....	60
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	61
4.1 Hasil Penelitian	61
4.1.1 Validasi Protein dan Penetapan Nilai RMSD <i>Native Ligand</i>	61
4.1.3 Analisis dan Visualisasi Penambatan Molekul.....	69
4.1.4 <i>Rules of Five Lipinskie</i> Senyawa	97
4.2 Pembahasan	101
4.2.1 Preparasi Protein Target	102

4.2.2 Preparasi <i>Ligand</i>	103
4.2.3 Validasi Protein dan Penetapan Nilai RMSD <i>Native Ligand</i>	104
4.2.4 Penambatan Molekul Menggunakan PLANTs	105
4.2.5 Interpretasi Visualisasi dan Ikatan Residu Asam Amino	109
4.2.6 <i>Rules of Five Lipinskie</i> Senyawa	115
4.3 Keterbatasan Penelitian	118
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	119
5.1 Kesimpulan.....	119
5.2 Saran	120
DAFTAR PUSTAKA	121
LAMPIRAN.....	132
RIWAYAT HIDUP.....	168

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Penularan TB Melalui Udara	7
2. Bakteri <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Secara Mikroskopis	13
3. Struktur Dinding Sel <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	14
4. Biosintesis peptidoglikan pada Mtb	15
5. Biosintesis Arabinogalaktan pada Mtb	16
6. Struktur Protein <i>Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase (InhA)</i>	18
7. Struktur Protein <i>RNA Polymerase Sub Unit β</i>	21
8. Skema Durasi Pengobatan Tuberkulosis.....	23
9. Struktur Isoniazid	23
10. Struktur Rifampicin.....	24
11. Struktur Pirazinamid	25
12. Struktur Etambutol	26
13. Struktur Streptomisin	27
14. Struktur Obat Golongan Flurokuinolon	28
15. Struktur Obat Golongan Aminoglikosida	29
16. Struktur umum asam amino	39
17. <i>Discovery Studio Visualizer</i>	41
18. <i>Marvin Sketch</i>	42
19. YASARA (<i>Yet Another Scientific Artificial Reality Application</i>)	43
20. PLANTs (<i>Protein-Ligan ANT System</i>).....	44
21. <i>Protein Data Bank (PDB)</i>	46
22. <i>PubChem</i>	47
23. <i>KnapSack</i>	47
24. Kerangka Konsep Penelitian	50
25. Bagan Skema Alur Penelitian	60
26. Visualisasi Validasi <i>Docking</i>	64
27. Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Protein 2X23 dengan <i>native ligand</i> (TCU) dan Obat Pemanding (Isoniazid)	70

28. Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Protein 2X23 dengan Senyawa Potensial Golongan <i>Fatty Acid</i>	71
29. Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Protein 2X23 dengan Senyawa Potensial Golongan <i>Flavonol Glycosides</i>	72
30. Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Protein 2X23 dengan Senyawa Potensial Golongan <i>Phytosterol</i>	73
31. Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Protein 2X23 dengan Senyawa Potensial Golongan <i>Flavonoid</i>	75
32. Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Protein 2X23 dengan Senyawa Potensial Golongan <i>Cyclopeptide Alkaloid</i>	76
33. Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Protein 1YNN dengan <i>native ligand</i> (RFP) dan Obat Pembanding (Rifampicin).....	84
34. Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Protein 1YNN dengan Senyawa Potensial Golongan <i>Triterpenoid</i>	86
35. Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Protein 1YNN dengan Senyawa Potensial Golongan <i>Fatty Acid</i>	86
36. Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Protein 1YNN dengan Senyawa Potensial Golongan <i>Flavonol Glycosides</i>	88
37. Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Protein 1YNN dengan Senyawa Potensial Golongan <i>Phytosterol</i>	88
38. Visualisasi 2D dan 3D Interaksi Protein 1YNN dengan Senyawa Potensial Golongan <i>Flavonoid</i>	90

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Spesies Genus <i>Alphitonia</i> secara latin, <i>synonym</i> , dan distribusinya.....	32
2. Spesies-Spesies dari Genus <i>Alphitonia</i> yang Berkhasiat Obat	34
3. Beberapa Senyawa Metabolit Sekunder Berkhasiat Sebagai Antibakteri dari Genus <i>Alphitonia</i>	35
4. Struktur Senyawa dalam Genus <i>Alphitonia</i>	52
5. Penetapan Nilai RMSD <i>Native Ligand</i> terhadap Protein <i>Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (InhA)</i>	62
6. Penetapan Nilai RMSD <i>Native Ligand</i> terhadap Protein <i>RNA Polymerase (RNAP)</i>	63
7. Skor <i>Docking</i> Senyawa Genus <i>Alphitonia</i> dengan <i>Native Ligand</i> dan Obat Pembeding Terhadap Reseptor 2X23	65
8. Skor <i>Docking</i> Senyawa Genus <i>Alphitonia</i> dengan <i>Native Ligand</i> dan Obat Pembeding Terhadap Reseptor 1YNN	67
9. Residu Asam Amino Senyawa yang Berikatan pada 2X23	77
10. Ikatan Residu Asam Amino yang Serupa dengan <i>Native ligand</i> pada Protein 2X23	82
11. Residu Asam Amino Senyawa yang Berikatan pada 1YNN	91
12. Ikatan Residu Asam Amino yang Serupa dengan <i>Native Ligand</i> pada Protein 1YNN	95
13. Hasil Uji <i>Rules of Five Lipinskie</i>	98

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Tahapan Preparasi Protein dan <i>Native Ligand</i>	135
2. Tahapan Preparasi <i>Native Ligand</i> , Obat Pembanding dan Senyawa Uji	135
3. Tahapan Validasi Protein dan Penetapan RMSD.....	140
4. Tahapan <i>Docking</i> Protein dengan Obat Pembanding dan Senyawa Uji	143
5. Tahapan Visualisasi Ikatan Protein dengan Senyawa Uji.....	145
6. Tahapan Pengujian <i>Rules Of Five Lipinskie</i>	147
7. Hasil RMSD Protein <i>Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase / InhA</i>	148
8. Hasil RMSD Protein <i>RNA Polymerase (RNAP)</i>	149
9. Hasil <i>Docking</i> , Visualisasi dan Residu Asam Amino Senyawa Genus Alphitonia.....	150

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan		Keterangan
AG	:	Arabinogalaktan
BTA	:	Bakteri Tahan Asam
ETH	:	Ethionamide
FAS	:	<i>Fatty Acid Synthase</i>
INH	:	Isoniazid
InhA	:	<i>Enoyl-Acyl Carrier Protein Reductase</i>
LAMs	:	Lipoarabinomannans
LMs	:	Lipomannans
MA	:	<i>Mycolic Acid</i> (Asam Mikolat)
MDR	:	<i>Multiple Drug Resistance</i>
Mtb	:	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTBC	:	<i>Mycobacterium tuberculosis Complex</i>
NADH	:	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Hydrogen</i>
OAT	:	Obat Anti Tuberkulosis
PG	:	Peptidoglikan
PIM	:	<i>Phosphatidyl-myo-innositol mannosides</i>
PIMs	:	<i>Phosphatidylinositol mannosides</i>
POA	:	<i>Pirazonic acid</i>
PZA	:	Pirazinamid
RIF	:	Rifampisin
RNAP	:	RNA polimerase
RR	:	<i>Rifampicin resistant</i>
SPS	:	Sewaktu Pagi Sewaktu
TB	:	Tuberkulosis
TDM	:	Trehalosa Dimikolat
TMM	:	Trehalosa Mono Mikolat
WHO	:	<i>World Health Organization</i>
XDR	:	<i>Extensive drug resistant</i>