

**UJI AKTIVITAS ANTI TUBERKULOSIS TURUNAN ESTER  
ANDROGRAFOLID SECARA *IN SILICO***

**SKRIPSI**

**HERMA KARIMATUN NA'IMAH  
A201077**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA  
YAYASAN HAZANAH  
BANDUNG  
2024**

**UJI AKTIVITAS ANTI TUBERKULOSIS TURUNAN ESTER  
ANDROGRAFOLID SECARA *IN SILICO***

**SKRIPSI**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana  
Farmasi

**HERMA KARIMATUN NA'IMAH  
A201077**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA  
YAYASAN HAZANAH  
BANDUNG  
2024**

**UJI AKTIVITAS ANTI TUBERKULOSIS TURUNAN ESTER  
ANDROGRAFOLID SECARA *IN SILICO***

**HERMA KARIMATUN NA'IMAH  
A201077**

September 2024

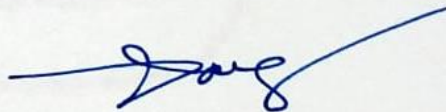
Disetujui Oleh :

Pembimbing

Pembimbing



Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si.



Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si.

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

**Karya penutup Si ini  
kupersembahkan kepada kedua  
orang tua yang telah berjuang  
keras demi masa depanku. Dalam  
setiap langkah, kalian selalu ada  
untuk mendukungku,  
menghadapi berbagai kesulitan  
dengan penuh kesabaran.  
Semoga segala upaya dan  
pengorbanan kalian menjadi  
amal jariah yang terus mengalir.**

## ABSTRAK

Aktivitas anti tuberkulosis dari turunan ester andrografolid diuji melalui pendekatan *in silico* untuk mengidentifikasi senyawa yang lebih efektif dalam terapi tuberkulosis. Andrografolid, senyawa aktif dari *Andrographis paniculata*, memiliki berbagai aktivitas farmakologis, namun penggunaannya dalam pengobatan tuberkulosis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* belum dieksplorasi secara mendalam. Penelitian ini memetakan konformasi *ligand* turunan andrografolid, termasuk *acetyl*, *triacetyl*, dan *diacetyl* andrografolid, menggunakan MarvinSketch untuk menghasilkan sepuluh konformasi berbeda. Simulasi *molecular docking* dilakukan dengan YASARA dan PLANTS untuk menilai interaksi antara turunan andrografolid dan target protein TB. Validitas hasil docking diukur berdasarkan RMSD (*Root Mean Square Deviation*), dengan RMSD kurang dari dua menunjukkan interaksi yang valid. Hasil *docking* menunjukkan bahwa *diacetyl andrographolide* menunjukkan potensi signifikan, terutama dalam menghambat enzim *enoyl-acyl carrier protein reductase* dengan kode pdb 2X23, yang penting dalam biosintesis asam mikolat pada *Mycobacterium tuberculosis*. Derivat lainnya menunjukkan potensi yang lebih rendah. Visualisasi interaksi molekuler menggunakan LigPlot memetakan interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen antara *ligand* dan protein target.

**Kata kunci:** Andrografolid, Tuberkulosis, *Mycobacterium tuberculosis*, *In silico*, *Molecular docking*.

## **ABSTRACT**

*and hydrogen bonding interactions between the ligand and the target protein. The anti-tuberculosis activity of andrographolid ester derivatives was tested through an in silico approach to identify more effective compounds in tuberculosis therapy. Andrographolid, the active compound from *Andrographis paniculata*, has various pharmacological activities, but its use in the treatment of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis* has not been explored in depth. This study mapped the conformations of andrographolid-derived ligands, including acetyl, triacetyl, and diacetyl andrographolid, using MarvinSketch to generate ten different conformations. Molecular docking simulations were performed with YASARA and PLANTS to assess the interaction between andrographolid derivatives and TB protein targets. The validity of the docking results was measured based on RMSD (Root Mean Square Deviation), with RMSD less than two indicating a valid interaction. The docking results showed that diacetyl andrographolide showed significant potency, especially in inhibiting the enzyme enoyl-acyl carrier protein reductase with the code pdb 2X23, which is important in the biosynthesis of mycolic acid in *Mycobacterium tuberculosis*. Other derivatives showed lower potency. Visualization of molecular interactions using LigPlot mapped the hydrophobic*

**Keywords:** *Andrographolide, Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, In silico, Molecular docking.*

## KATA PENGANTAR

Pertama-tama, segala puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul “**Uji Aktivitas Anti Tuberkulosis Turunan Ester Andrografolid Secara *In Silico***” yang merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, mengucapkan terima kasih kepada Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si. dan Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si. selaku dosen pembimbing yang berperan pada penelitian ini dengan memberikan bimbingan, saran, nasihat, dukungan, pengarahan, dan pengorbanan yang diberikan selama menjalankan penelitian dan penyusunan skripsi. Pada kesempatan ini, tidak lupa mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si. selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. Dr. apt. Diki Prayugo, M.Si. selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik,
3. Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si. selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,
4. Pupung Ismayadi SSIT.,MM. selaku Dosen Wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan,
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi, serta karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
6. Teman-teman seperjuangan mahasiswa Angkatan 2020 khususnya Kelas Reguler Pagi B yang telah memberikan inspirasi dan kegembiraan selama kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini, disadari masih banyak kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan masukan berpakritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Diharapkan semoga tugas akhir ini dapat memberikan manfaat bagi diri sendiri dan juga bagi pihak yang berkepentingan.

Bandung, Agustus 2024

Penulis



## DAFTAR ISI

KUTIPAN .....	i
PERSEMBAHAN .....	ii
ABSTRAK .....	iii
<i>ABSTRACT</i> .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Identifikasi Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	2
1.4 Kegunaan Penelitian .....	2
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian.....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	3
2.1 Studi <i>in silico</i> .....	3
2.2 Tuberkulosis (TB) .....	3
2.2.1 Definisi Tuberkulosis .....	3
2.2.2 Etiologi Tuberkulosis.....	4
2.2.3 Patogenesis Tuberkulosis.....	5
2.2.4 Anatomi Tuberkulosis.....	6
2.2.5 Target Obat Anti Tuberkulosis (TB) .....	7
2.3 Senyawa Andrografolid .....	7
2.4 Struktur Andrografolid.....	7
2.4.1 Gugus Hidroksil Pada Andrografolid .....	8
2.4.2 Klasifikasi Tanaman .....	8
2.4.3 Mekanisme Kerja Senyawa Andrografolid .....	9
2.5 <i>Molecular Docking</i> (Penambatan Molekul) .....	9
2.6 1EYE <i>Dihydropteroate Synthase</i> (DHPS).....	10
2.7 2X23 <i>Enzim Enoil-acyl carrier</i> (InhA).....	10

2.8 5V3Y <i>Polyketyde synthase</i> .....	10
2.9 4KM2 <i>Dihydrofolat Reductase</i> .....	11
2.10 Ikatan Hidrogen .....	11
2.11 Ikatan Van Der Waals .....	12
2.12 Ikatan Hidrofobik.....	12
<b>BAB III TATA KERJA</b> .....	<b>13</b>
3.1 Alat.....	13
3.2 Bahan .....	13
3.3 Metode Penelitian .....	14
3.3.1 Preparasi <i>Ligand</i> .....	14
3.3.2 Validasi atau <i>Re-Docking</i> .....	14
3.3.3 Preparasi <i>Ligand</i> .....	14
3.3.4 <i>Docking</i> .....	15
3.3.5 Visualisasi Hasil.....	15
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b> .....	<b>16</b>
4.1 Preparasi Reseptor dan <i>Ligand</i> Referensi ( <i>Ref-Ligand</i> ) .....	16
4.2 Validasi <i>Docking</i> .....	17
4.3 Penyiapan Struktur Turunan Andrografolid .....	18
4.4 <i>Molecular Docking</i> Andrografolid dengan Turunannya .....	19
<b>BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA</b> .....	<b>31</b>
5.1 Kesimpulan .....	31
5.2 Alur Penelitian Selanjutnya.....	31
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>32</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>35</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4.1 Hasil Validasi <i>Docking</i> .....	17
4.2 Rekapitulasi Hasil Visualisasi antara target 1EYE dengan <i>Ligand</i> / Senyawa Uji.....	25
4.3 Rekapitulasi Hasil Visualisasi antara target 2X23 dengan <i>Ligand</i> / Senyawa Uji.....	27
4.4 Rekapitulasi Hasil Visualisasi antara target 5V3Y dengan <i>Ligand</i> / Senyawa Uji.....	29
4.5 Rekapitulasi Hasil Visualisasi antara target 4KM2 dengan <i>Ligand</i> / Senyawa Uji .....	30

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 <i>Mycrobacterium Tuberculosis</i> .....	5
2.2 <i>Tuberculosis: pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets</i> <i>International journal of molecular sciences</i> .....	6
2.3 Struktur Andrografolid .....	8
4.1 Hasil gambar sebelum dan sesudah preparasi protein .....	16
4.2 Hasil gambar sebelum dan sesudah preparasi <i>ref-ligand</i> .....	16
4.3 Derivat Andrografolid .....	18
4.4 Konformasi <i>ligand</i> .....	19
4.5 Hasil Visualisasi Penambatan 3,14,19- <i>triacetylandrographolide</i> dengan reseptor target 2X23 .....	24

## DAFTARLAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Preparasi Protein.....	35
2. Preparasi <i>Ref_ligand</i> .....	36
3. Hasil Visualisasi Target.....	37
4. Hasil Data RMSD.....	51

## DAFTAR PUSTAKA

- Amanda, Gina. 2018. "Peran Aerosol *M. tuberculosis* pada Penyebaran Infeksi Tuberkulosis." CDK-260, vol. 45, no. 1.
- Alsayed, S. S. R., & Gunosewoyo, H. (2023). *Tuberculosis: Pathogenesis, Current Treatment Regimens and New Drug Targets. International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5202. <https://doi.org/10.3390/ijms2406520>
- Burgos, R. A., Alarcón, P., Quiroga, J., Manosalva, C., & Hancke, J. (2021). *Andrographolide, an Anti-Inflammatory Multitarget Drug: All Roads Lead to Cellular Metabolism. Molecules*, 26(5). Retrieved from <https://dx.doi.org/10.3390/molecules26010005>
- De Ruyck, J., Brysbaert, G., Blossey, R., & Lensink, M. F. (2016). *Molecular docking as a popular tool in drug design, an in silico travel. Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, 9, 1–11. <https://doi.org/10.2147/AABC.S105289>
- Fang, E. F., Hou, Y., Palikaras, K., Adriaanse, B. A., Kerr, J. S., Yang, B., & Tavernarakis, N. (2016). *Mitophagy inhibits amyloid- $\beta$  and tau pathology and reverses cognitive deficits in models of Alzheimer's disease. Nature Neuroscience*, 22(3), 401-412.
- Gao, Y., Shang, B., He, Y., Deng, W., Wang, L., & Sui, S. (2024). *The mechanism of Gejie Zhilao Pill in treating tuberculosis based on network pharmacology and molecular docking verification. Artikel.*
- Ischak, N. I., Musa, W. J. A., Aman, L. O., Alio, L., La Kilo, A., & Saleh, S. D. (2023). *Studi Molecular Docking dan Prediksi ADME Senyawa Metabolit Sekunder Tumbuhan Obat Tradisional Gorontalo terhadap Reseptor HER-2 sebagai Antikanker Payudara. Jamb. J. Chem.*, 5(1), 90-103. p-ISSN: 2656-3665, e-ISSN: 2656-6834.
- Iwata, H. (2023). *Application of in Silico Technologies for Drug Target Discovery and Pharmacokinetic Analysis. Chem. Pharm. Bull.*, 71, 398–405. *Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Shogoin-kawaharacho, Sakyo-ku, Kyoto 606–8507, Japan.*
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2014). *Tuberkulosis. Kementerian Kesehatan.*
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Tuberkulosis. Retrieved from www.kemendes.go.id* (diakses pada tanggal 10 Januari 2023).
- Kavitha, P., Chandrasekaran, R., & Kim, H. (2021). *Investigating the inhibition mechanism of human dihydrofolate reductase with new anticancer drug Tafinlar by molecular dynamics simulations. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(4), 1331-1342.
- Lee, J., Kim, H., & Choi, S. (2023). *Advancements in protein-ligand docking for therapeutic discovery. Bioorganic Chemistry*, 125, 105-115.

- Liu, Y., Wan, B., Guo, Q., Wei, Y., Shi, S., Ma, Y., & Zhang, X. (2019). *Identification of potential drug targets by subtractive genome analysis of Mycobacterium tuberculosis H37Rv versus M. tuberculosis H37Ra. BMC Genomics*, 20(1), 242.
- Mar'iyah, K., & Zulkarnain. (2021). Patofisiologi penyakit infeksi tuberkulosis. Dalam Prosiding Biologi: *Achieving the Sustainable Development Goals with Biodiversity in Confronting Climate Change*. Gowa, 08 November 2021. ISBN: 987-602-72245-6-8. Jurusan Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar, hlm. 88. Tersedia di: <http://journal.uin-alauddin.ac.id/index.php/psb>.
- Nugroho, A., Rahardianingtyas, E., Wicaksono Putro, D. B., & Wianto, R. (2016). Pengaruh Ekstrak Daun Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) terhadap Daya Bunuh Bakteri *Leptospira* sp. *The Influence of Sambiloto Leaf Extract (Andrographis paniculata* Ness.) toward Killing Power Bacteria *Leptospira* sp. Balai Besar Litbang Vektor dan Reservoir Penyakit, Badan Litbangkes, Kemenkes RI, Jl. Hasanudin No. 123, Salatiga, Jawa Tengah, Indonesia.
- Pan, C., Qiu, W., Hu, X., Zhang, Y., Wo, X., & Feng, G. (2020). *Structural basis for inhibition of human dihydrofolate reductase by pyrrolopyrrolidines. Biochemical and Biophysical Research Communications*, 525(4), 970-975.
- Pramana, A. (2023). Studi *in silico* senyawa brazilin sebagai anti *tuberculosis* (Skripsi). Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Yayasan Hazanah, Bandung.
- Rifani, A., Zhu, C. I., & Lindani, M. R. A. (2024). Analisis Molekuler Resistensi terhadap Pasien dengan *Multidrug Resistance Tuberculosis* (MDR TB). *Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan dan Kedokteran*, 2(3). <https://doi.org/10.55606/termometer.v2i3.3922>
- Sabila, R., Megantara, S., & Saputri, F. A. (2020). Sintesis Senyawa Turunan Andrografolid dengan Modifikasi pada Gugus Hidroksil C-14. *Journal of Pharmacy Science and Practice*, 7(2), 1-10. Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang.
- Smith, J., Liu, M., & Roberts, T. (2023). *Docking studies in drug discovery: Current trends and future directions. Drug Discovery Today*, 28(3), 567-574.
- Susanti, N. M. P., Warditiani, N. K., Dewi, K. A. S., & Oka, M. (2016). Aktivitas Antihiperlipidemia Andrografolid dari Sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Ness) secara *In Silico*. *Jurnal Farmasi Udayana*, 5(2), 58-62.
- Ugrasena, P. Y., Nugraha, I. S., & Dewi, N. W. R. (2023). Andrografolid: Potensi Sebagai Antiaterosklerosis Pada Sitokin IL-1 $\beta$ . *Jurnal Ilmu dan*

- Kesehatan, 12 (1), 1-10. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v12i1.991>
- Vinsiah, R., & Fadhillah, dkk. (2018). Studi Ikatan Hidrogen Sistem Metanol- etanol dan Etanol-Etanol dengan Metode Molekular Dinamik. *Sainmatika: Jurnal Ilmiah Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam*, 15 (1), 14-22. DOI:10.31851/sainmatika.v15i1.1739. [http://www.univpgripalembang.ac.id/e\\_jurnal/index.php/sainmatika](http://www.univpgripalembang.ac.id/e_jurnal/index.php/sainmatika). p-ISSN 1829-586X, e-ISSN 2581-00170.
- Wan Yik Sin, C. (2022). Studi Senyawa Bioaktif Tokaramid A dan Tokaramid TG-4005121 sebagai Anti SARS-CoV-2 dengan Metode *In Silico*. Skripsi, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia Yayasan Hazanah, Bandung.
- WHO. (2019). *Global Tuberculosis Report 2019*. World Health Organization. [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (diakses pada tanggal 15 Maret 2023).
- Yang, X., Zhang, X., & Li, Y. (2022). *Recent advances in molecular docking: A review*. *Computational Biology and Chemistry*, 95, 107-115.
- Yosmar, R. (2021). *Farmakodinamik Obat*. Diktat Perkuliahan Farmakologi Dasar. Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang.
- Zhang, M., Li, Y., & Wang, T. (2023). *Advances in protein-ligand docking and its application in drug discovery*. *Current Medicinal Chemistry*, 30(12), 237.



