

**ANALISIS MUTASI GEN *rpoB* PADA *Mycobacterium tuberculosis* RESISTEN RIFAMPISIN DI INDONESIA
MENGUNAKAN METODE BIOINFORMATIKA**

SKRIPSI

**YUNITA ANGGRAENI
A212015**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2025**

**ANALISIS MUTASI GEN *rpoB* PADA *Mycobacterium tuberculosis* RESISTEN RIFAMPISIN DI INDONESIA
MENGUNAKAN METODE BIOINFORMATIKA**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**YUNITA ANGGRAENI
A212015**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2025**

**ANALISIS MUTASI GEN rpoB PADA Mycobacterium
tuberculosis RESISTEN RIFAMPISIN DI INDONESIA
MENGUNAKAN METODE BIOINFORMATIKA**

**YUNITA ANGGRAENI
A212015**

September, 2025

Disetujui oleh :

Pembimbing



Umi Baroroh, S.Si, M.Biotek

Pembimbing



apt. Khairunnisa Sy, M.S.Farm

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

LEMBAR PERSEMBAHAN

Skripsi ini kupersembahkan untuk ayah dan ibu tercinta, yang doa dan kasih sayanginya selalu menjadi kekuatan terbesar dalam hidupku. Untuk teman-teman terdekat yang senantiasa hadir memberi semangat dan menguatkan di setiap langkah perjalanan ini, terima kasih atas segala dukungan dan kebersamaan. Semoga skripsi ini menjadi langkah kecil menuju mimpi besar dan membawa manfaat bagi banyak orang.

ABSTRAK

Tuberkulosis masih menjadi tantangan kesehatan global, dengan Indonesia termasuk negara dengan salah satu kasus resistensi obat tertinggi. Rifampisin sebagai obat lini pertama bekerja dengan menghambat enzim RNA *polymerase* subunit β (*rpoB*), namun mutasi pada gen ini dapat menurunkan efektivitasnya. Penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh mutasi D435V (mutan 1), H445Y (mutan 2), dan S450L (mutan 3) pada gen *rpoB* terhadap interaksi rifampisin serta membandingkan afinitas pengikatannya menggunakan metode penambatan molekul. Struktur protein *native* (PDB ID: 5UAC) dan model mutan diperoleh melalui *Swiss-Model*, sedangkan penambatan dilakukan menggunakan *AutoDock4* dan divisualisasikan dengan *BIOVIA Discovery Studio*. Hasil menunjukkan bahwa energi pengikatan rifampisin terhadap protein *native* sebesar -6,64 kkal/mol, sedangkan pada mutan 1, 2, dan 3 masing-masing -6,30, -6,60, dan -6,73 kkal/mol. Mutan 2 dan 3 menyebabkan perubahan interaksi yang signifikan dengan hilangnya beberapa ikatan hidrogen penting, sehingga menurunkan kestabilan kompleks ligan–reseptor. Dengan demikian, mutasi pada gen *rpoB* berpengaruh terhadap afinitas dan stabilitas pengikatan rifampisin, yang menjadi dasar molekuler resistensi rifampisin pada *Mycobacterium tuberculosis*.

Kata kunci : *Mycobacterium tuberculosis*, *rpoB*, rifampisin, penambatan molekul, resistensi obat.

ABSTRACT

Tuberculosis remains a global health challenge, including Indonesia, a country with one of the highest drug resistance cases. Rifampicin as a first-line drug works by inhibiting the RNA polymerase subunit β (rpoB) enzyme, but mutations in this gene can reduce its effectiveness. This study aims to analyze the effect of mutations D435V (mutant 1), H445Y (mutant 2), and S450L (mutant 3) in the rpoB gene on rifampicin interactions and compare their binding affinities using molecular docking methods. The native protein structure (PDB ID: 5UAC) and mutant models were obtained through Swiss-Model, while docking was performed using AutoDock4 and visualized with BIOVIA Discovery Studio. The results showed that the binding energy of rifampicin to the native protein was -6.64 kcal/mol, while in mutants 1, 2, and 3 it was -6.30, -6.60, and -6.73 kcal/mol, respectively. Mutants 2 and 3 cause significant interaction changes with the loss of several key hydrogen bonds, thus decreasing the stability of the ligand-receptor complex. Thus, treatment of the rpoB gene affects the affinity and stability of rifampin, which is the molecular basis of rifampin resistance in Mycobacterium tuberculosis.

Keywords: Mycobacterium tuberculosis, rpoB, rifampin, molecular docking, drug resistance

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
KUTIPAN	ii
LEMBAR PERSEMBAHAN	iii
ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN.....	x
KATA PENGANTAR	xi
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 Penelitian	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1 <i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	3
2.2 Tuberkulosis dan Resistensi Antibiotik.....	4
2.2.1 Epidemiologi Tuberkulosis.....	4
2.2.2 Mekanisme Kerja Rifampisin.....	5
2.2.3 Mekanisme Resistensi Rifampisin	5
2.3 <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (SNP)	6
2.4 Penambatan Molekul (<i>Molecular Docking</i>).....	7
2.5 Interaksi Protein-Ligan.....	7
2.5.1 Energi Elektrostatik	7
2.5.2 Ikatan Van der Waals.....	8
2.5.3 Ikatan Hidrogen dalam Kompleks Protein-Ligan.....	8
2.5.4 Interaksi Hidrofobik dalam Kompleks Protein-Ligan	9
2.5.5 Ikatan Kovalen dalam Interaksi Protein--Ligan.....	9

2.6	Database Pendukung Perangkat Lunak	10
2.6.1	<i>National Center for Biotechnology Information (NCBI)</i> ...	10
2.6.2	<i>Protein Data Bank (PDB)</i>	11
2.7	Perangkat Lunak.....	12
2.7.1	AutoDock4.....	12
2.7.2	BIOVIA <i>Discovery Studio</i> (DS)	13
2.7.3	Swiss-Model	14
BAB III TATA KERJA		15
3.1	Alat.....	15
3.2	Bahan.....	15
3.3	Metode Penelitian.....	15
3.3.1	Identifikasi Mutasi	15
3.3.2	Pengambilan Struktur Protein Tipe Asal	15
3.3.3	Pemodelan Struktur Protein Mutan.....	16
3.3.4	Preparasi Ligan Rifampisin	16
3.3.5	Penambahan Parameter pada Protein dan Ligan.....	17
3.3.6	Proses Penambatan Molekul dengan AutoDock4.....	17
3.3.7	Analisis Hasil Penambatan Molekul.....	18
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		19
4.1	Hasil Identifikasi Mutasi	19
4.2	Validasi Model Protein.....	20
4.3	Penambatan Ulang (<i>Redocking</i>)	21
4.4	Penambatan Molekul.....	22
4.5	Analisis dan Visualisasi Hasil Penambatan Molekul.....	24
BAB V SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA.....		34
5.1	Simpulan.....	34
5.2	Alur Penelitian Selanjutnya.....	34
DAFTAR PUSTAKA		35
LAMPIRAN.....		38

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
4. 1 Hasil Validasi Model Protein	20
4. 2 Hasil <i>Redocking</i>	22
4. 3 Hasil Penambatan Molekul	22
4. 4 Hasil Interaksi Antara Reseptor dengan Ligan	26

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
Gambar 2. 1 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Bryant Furlow, 2010)	3
Gambar 2. 2 Struktur Rifampisin	5
Gambar 2. 3 Skema penambatan molekul (Chaudhary & Mishra, 2016).....	7
Gambar 2. 4 Tampilan Awal <i>National Center for Biotechnology Information</i> (NCBI)	10
Gambar 2. 5 Tampilan Web <i>Protein Data Bank</i> (PDB)	11
Gambar 2. 6 Tampilan Awal AutoDock4 (Dokumentasi Pribadi).....	12
Gambar 2. 7 Tampilan Awal BIOVIA <i>Discovery Studio</i> (DS) (Dokumentasi Pribadi).....	13
Gambar 2. 8 Tampilan Awal Swiss-Model.....	14
Gambar 4. 1 <i>Grid Box</i> Sisi Aktif Ligan Alami pada Aplikasi <i>AutodockTools-1.5.6</i>	21
Gambar 4. 2 Hasil <i>superimpose</i> struktur protein <i>native</i> (kuning) dengan mutan 1 (pink)	24
Gambar 4. 3 Hasil <i>superimpose</i> struktur protein <i>native</i> (kuning) dengan mutan 2 (biru).....	25
Gambar 4. 4 Hasil <i>superimpose</i> struktur protein <i>native</i> (kuning) dengan mutan 3 (ungu).....	25
Gambar 4. 5 Hasil Visualisasi Interaksi Antara <i>native</i> (5UAC) dengan Ligan (Rifampisin)	28
Gambar 4. 6 Hasil Visualisasi Interaksi Antara Mutan 1 (D435V) dengan Ligan (Rifampisin)	29
Gambar 4. 7 Hasil Visualisasi Interaksi Antara Mutan 2 (H445Y) dengan Ligan (Rifampisin)	30
Gambar 4. 8 Hasil Visualisasi Interaksi Antara Mutan 3 (S450L) dengan Ligan (Rifampisin)	32

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Hasil Validasi Model Protein	38
2. Hasil Penambatan Ulang Antara Reseptor Tipe Asal (5UAC) dengan Ligan Asli (Rifampisin)	39
3. Hasil Penambatan dan Visualisasi Interaksi Antara Reseptor yang Bermutasi (D435V, H445Y, dan S450L) dengan Ligan (Rifampisin).....	42

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“Analisi Mutasi Gen *rpoB* pada *Mycobacterium tuberculosis* Resisten Rifampisin di Indonesia Menggunakan Metode Bioinformatika”**.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada dosen pembimbing Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek. dan apt. Khairunnisa Sy, M.S.Farm. atas bimbingan, nasihat, dukungan, serta pengorbanan yang diberikan. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih 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. apt. Hesti Riasari, M.Si, selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi,
4. apt. Melvi Sundalian, M.Si., selaku Dosen Wali yang telah banyak memberikan bimbingan dan arahan kepada penulis,
5. Seluruh staf dosen, asisten laboratorium, staf administrasi, serta jajaran karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, terima kasih atas ilmu, pengalaman dan bantuan yang telah diberikan selama perkuliahan,
6. Kedua orang tua, terima kasih atas dukungan, doa, dan kepercayaan yang selalu diberikan sejak awal kuliah sampai selesainya penulisan skripsi ini,
7. Ayu Lestari, sahabat yang senantiasa menemani penulis dalam mencari inspirasi dan memberikan semangat selama perkuliahan dan penyusunan skripsi,
8. Teman - teman reguler sore 2021 terutama Cici Novianti dan Hellen Sulassri Limbong, yang banyak membantu, mendampingi, dan bekerja sama selama perkuliahan dan penyusunan skripsi,
9. Apotek K24 Gegerkalong, atas kesempatan yang diberikan untuk dapat bekerja sambil menyelesaikan kuliah,
10. Woodz, yang karyanya turut membantu menjaga suasana hati penulis selama proses penyusunan skripsi.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih 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 tugas akhir ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, September 2025

A handwritten signature in black ink, featuring a large, stylized 'Y' or 'J' shape followed by a series of loops and a long, sweeping underline.

Penulis

DAFTAR PUSTAKA

- Abdolmaleki, A, dkk. (2021) 'Use of Molecular Docking as a Decision-Making Tool in Drug Discovery Dalam *Molecular Docking for Computer-Aided Drug Design*'. Elsevier, pp. 229-243.
- Aliya Rifani, dkk. (2024) 'Analisis Molekuler Resistensi terhadap Pasien dengan Multidrug Resistance Tuberculosis (MDR TB)'. *Termometer: Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan dan Kedokteran*, 2(3), pp. 49-55.
- Amusengeri, A, dkk. (2022). 'The Structural Basis of Mycobacterium tuberculosis RpoB Drug-Resistant Clinical Mutations on Rifampicin Drug Binding'. *Molecules* 27, pp. 3-12.
- Bobba, S, dkk. (2023). 'Mycobacterium tuberculosis carrying the rifampicin drug-resistance-conferring *rpoB* mutation H445Y is associated with suppressed immunity through type I interferons. *mBio* 14, pp. 7-11.
- Bryant Furlow. (2010) 'Managing a Mammography Center: A Model To Thrive Tuberculosis: A Review and Update Self-stress vs Manual Stress in Talar Tilt Radiography Cancer-focused Molecular Imaging'. *Radiologic Technology*, 82(1), pp. 33.
- Chaudhary, K. K., & Mishra, N. (2016) 'A Review on Molecular Docking: Novel Tool for Drug Discovery'. *Department of Bioinformatics, Indian Institute of Information Technology*, India, 4(3): 1029.
- Conkle-Gutierrez, D, dkk. (2024). 'Novel and Reported Compensatory Mutations in *rpoABC* Genes Found in Drug Resistant Tuberculosis Outbreaks'. *Front. Microbiol.* 14, 1265390.
- Ester Rampa, dkk. (2020) 'Hasil Pemeriksaan Leukosit, Trombosit dan Hemoglobin pada Penderita Tuberkulosis yang Mengonsumsi OAT di RSAL Dr. Soedibjo Sardadi Kota Jayapura'. *Communication and Social Dynamics (CSD)*, 5(2), pp. 80.
- Fiona, F, dkk. (2024) 'Analisis Molekular Docking In Silico Terhadap Bakteri Mycobacterium tuberculosis pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (Corymbia Citriodora)'. *Newton-Maxwell Journal of Physics*, 5(1), pp. 19–27.
- Goodsell, D. S, dkk. (2021) 'The AUTODOCK suite at 30'. *Protein Science*, 30(1), pp. 31–43.
- Gordon, S. V., & Parish, T. (2018) 'Microbe Profile: Mycobacterium tuberculosis: Humanity's deadly microbial foe'. *Microbe Profiles collection. Microbiology*, 164(4), pp. 437–439.
- Indrasari, A. D., & Fathana, P. B. (2024) 'Studi Literatur: Patogenesis dan Diagnosis Tuberkulosis Resistensi Obat'. *Jurnal Medika Malahayati*, 8(1), pp. 164.

- Isbaniah, F, dkk. (2021) 'Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia' Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Jakarta, pp. 3.
- Kapata, N, dkk. (2016) 'The Prevalence of Tuberculosis in Zambia: Results from the First National TB Prevalence Survey, 2013–2014'. *Plos One*, 11(1),
- Kim, S, dkk. (2016) 'PubChem Substance and Compound databases'. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), pp. D1202–D1213.
- Komari, N, dkk. (2020) 'Pemodelan Protein dengan Homology Modeling menggunakan SWISS-MODEL: Protein Modeling with Homology Modeling using SWISS-MODEL'. *Jurnal Jejaring Matematika dan Sains*, 2(2), pp. 65–70.
- Kumar, S & Jena, L. (2014). 'Understanding Rifampicin Resistance in Tuberculosis through a Computational Approach'. *Genomics Inform* 12, pp. 276.
- Li, M, dkk. (2021). 'rpoB Mutations and Effects on Rifampin Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*'. *IDR Volume* 14, 4119–4128.
- Ma, P, dkk. (2021) 'Compensatory effects of *M. tuberculosis* rpoB mutations outside the rifampicin resistance-determining region'. *Emerging Microbes & Infections*, 10(1), pp. 743–752.
- Maladan, Y, dkk. (2021) 'Single Nucleotide Polymorphism in the rpoB Mycobacterium tuberculosis gene from Papua-Indonesia and Its Impact on Rifampicin Resistance: A Whole-Genome Sequencing Analysis. *Microbiology Indonesia*, 15(2), pp. 37–44.
- Maurya, S, dkk. (2023). 'In Silico Identification of Novel Derivatives of Rifampicin Targeting Ribonuclease VapC2 of *M. tuberculosis* H37Rv: Rifampicin Derivatives Target VapC2 of Mtb H37Rv'. *Molecules* 28, 1652.
- Molodtsov, V, dkk. (2017). 'Structural basis for rifamycin resistance of bacterial RNA polymerase by the three most clinically important *RpoB* mutations found in *Mycobacterium tuberculosis*'. *Molecular Microbiology* 103, pp. 1041.
- Nusrath, A & Beema Raiza, P.T. (2015) 'Review on Single Nucleotide Polymorphism Analysis Methods'. *International Journal of Engineering Research*, 3(30).
- Rahman, I. W, dkk. (2022) 'Analisis Mutasi Gen rpoB sebagai Penanda Resistensi Rifampisin pada Penderita Tuberkulosis Paru di BBKPM Makassar'. *Sang Pencerah: Jurnal Ilmiah Universitas Muhammadiyah Buton*, 8(2), pp. 353–362.
- Ramzan, K, dkk. (2024). 'Homology modeling and Structural docking analysis on a human BDNF gene by using Computational algorithms'.
- Rani, W. M, dkk. (2024) 'Analisis Variasi Genetik Gen L1 HPV-52 Menggunakan RFLP secara in Silico'. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Education*, 4(1).

- Saeed, M, dkk. (2021) 'Assessment of Antidiabetic Activity of the Shikonin by Allosteric Inhibition of Protein-Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) Using State of Art: An In Silico and In Vitro Tactics'. *Molecules*, 26(13), pp. 3996.
- Sari, M, dkk. (2024) 'Menuju Eliminasi Tuberkulosis Anak di Indonesia Pada Tahun 2030': *Sebuah Tinjauan*. 1(3), pp. 299-300.
- Sayers, E.W, dkk. (2020). 'Database resources of the National Center for Biotechnology Information'. *Nucleic Acids Research* 48, pp. D9.
- Solis-Vasquez, L, dkk. (2020) 'Evaluating the Energy Efficiency of OpenCL-accelerated AutoDock Molecular Docking'. *2020 28th Euromicro International Conference on Parallel, Distributed and Network-Based Processing (PDP)*, pp. 162–166.
- Umar, F. F, dkk. (2020) 'Molecular characterisation of mutations associated with resistance to first- and second-line drugs among Indonesian patients with tuberculosis'. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 15(1), pp. 54–58.
- Vallejos-Vidal, E, dkk. (2020) 'Single-Nucleotide Polymorphisms (SNP) Mining and Their Effect on the Tridimensional Protein Structure Prediction in a Set of Immunity-Related Expressed Sequence Tags (EST) in Atlantic Salmon (*Salmo salar*)'. *Frontiers in Genetics*, 10, 1406.
- Vinod, S.M., dkk. (2023). 'Complexity of the Role of Various Site-Specific and Selective Sudlow Binding Site Drugs in the Energetics and Stability of the Acridinedione Dye–Bovine Serum Albumin Complex: A Molecular Docking Approach'. *ACS Omega* 8, pp. 5634–5654.
- Vummidi, V, Talluri, S, (2025). 'Computational Design of Multitargeted Ligands to Counter Drug Resistance of Mycobacterium Tuberculosis'. *TOMCJ* 19, e18741045367943.
- Wulandari, R. P, dkk. (2023) 'In Silico Study of Secondary Metabolite Compounds in Parsley (*Petroselinum crispum*) as a Drug Terapy for Blood Cancer (Myeloproliferative Neoplasm (MPN)) targeting JAK-2'. *Indonesian Journal of Chemical Science*, 12(2), pp. 218.
- wwPDB consortium, dkk. (2019). 'Protein Data Bank: the single global archive for 3D macromolecular structure data'. *Nucleic Acids Research* 47, pp. D520-D528.
- Xie, 2015. 'Exploring Strong Interactions in Proteins with Quantum Chemistry and Examples of Their Applications in Drug Design'. *PLoS ONE* 10, e0137113.
- Zhang, Q, dkk. (2019). 'Uncovering the Resistance Mechanism of Mycobacterium tuberculosis to Rifampicin Due to RNA Polymerase H451D/Y/R Mutations From Computational Perspective'. *Front. Chem.* 7, pp. 819.