

**STUDI PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL  
FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA SELASIH (*Ocimum  
basilicum* L.) TERHADAP TARGET TERAPI TUBERKULOSIS**



**Oleh :  
Agatha Ria Budiyan  
23175178A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA  
2021**

**STUDI PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL  
FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA SELASIH (*Ocimum  
basilicum* L.) TERHADAP TARGET TERAPI TUBERKULOSIS**

*SKRIPSI*

*Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat mencapai  
derajat Sarjana Farmasi (S.Farm.)*

*Program Studi S1 Farmasi pada Fakultas Farmasi*

*Universitas Setia Budi*

**Oleh :**

**Agatha Ria Budiyana**

**23175178A**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS SETIA BUDI  
SURAKARTA**

**2021**

**PENGESAHAN SKRIPSI**

Berjudul

**STUDI PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL  
FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA SELASIH (*Ocimum  
basilicum* L.) TERHADAP TARGET TERAPI TUBERKULOSIS**

Oleh :

**Agatha Ria Budlyana  
23175178A**

Dipertahankan di hadapan Panitia Penguji Skripsi  
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi  
Pada tanggal : 24 Juli 2021

Mengetahui,  
Fakultas Farmasi  
Universitas Setia Budi  
Dekan,



Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc.

Pembimbing Utama



Dr. apt. Rina Herowati, M.Si

Pembimbing Pendamping



apt. Ismi Puspitasari, M.Farm

Penguji :

1. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si

2. Dr. apt. Opstaria Saptarini, M.Si

3. apt. Yane Dila Keswara, M.Sc

4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si

1. .....  
2. .....  
3. .....  
4. .....

## PERSEMBAHAN

*“Diberkatilah orang yang mengandalkan TUHAN,  
yang menaruh harapannya pada TUHAN!”  
[Yeremia 17:7]*

*“Pertolonganku ialah dari TUHAN, yang menjadikan langit dan bumi,  
Ia takkan membiarkan kakimu goyah, Penjagamu tidak akan terlelap.  
Sesungguhnya tidak terlelap dan tidak tertidur penjaga Israel.  
TUHANlah Penjagamu, TUHANlah Naunganmu  
di sebelah tangan kananmu.  
Matahari tidak akan menyakiti engkau pada waktu siang,  
atau bulan pada waktu malam.  
TUHAN akan menjaga engkau terhadap segala kecelakaan;  
Ia akan menjaga nyawamu.  
TUHAN akan menjaga keluar masukmu,  
dari sekarang sampai selama-lamanya.”  
[Mazmur 121:2-8]*

*Yang terutama untuk Tuhan Yesus Kristus yang selalu menyertai, membimbing,  
dan melindungi saya dalam setiap nafas kehidupan saya. Puji dan syukur hanya  
bagi Tuhan Yesus Kristus.*

*Keluarga, khususnya kedua orang tua saya yang telah bekerja keras serta selalu  
mendukung dalam perjalanan studi saya.*

*Kepada Dosen Pembimbing serta Mentor yang tidak pernah lelah untuk berbagi  
ilmu.*

## **PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan 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 ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila skripsi ini terdapat jiplakan dari penelitian/karya ilmiah/skripsi orang lain, maka saya siap menerima sanksi, baik secara akademis maupun hukum.

Surakarta, 6 Juli 2021



(Agatha Ria Budiayana)

## KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah memberikan rahmat dan kasih sayang-Nya selama hidup ini sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini guna memenuhi persyaratan untuk mencapai derajat Sarjana Farmasi (S. Farm) dari Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.

Skripsi yang berjudul “STUDI PENAMBATAN MOLEKUL DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA SELASIH (*Ocimum basilicum* L.) TERHADAP TARGET TERAPI TUBERKULOSIS” dengan harapan hasil penelitian ini mampu menjadi referensi untuk kandidat bahan alam dalam mengobati penyakit tuberkulosis.

Skripsi ini tidak mungkin dapat dikerjakan sendiri melainkan adanya dukungan dan bantuan dari beberapa pihak, baik material maupun spiritual. Oleh karena itu, pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. apt. R.A. Oetari, S.U., M.M., M.Sc. selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta
2. Dr. apt. Wiwin Herdwiani, M.Sc. selaku Kepala Program Studi S1 Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. apt. Ismi Rahmawati, S.Si., M.Si. selaku Pembimbing Akademik atas segala bimbingan dan pengarahannya.
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. selaku Pembimbing Utama yang telah bersedia memberikan banyak sekali dukungan baik dukungan waktu untuk revisi maupun konsultasi, fasilitas untuk belajar tentang penambatan molekul, mendampingi, membimbing, memberi semangat serta saran-saran yang membangun sehingga membantu terselesaikannya skripsi ini.
5. apt. Ismi Puspitasari, M.Farm. selaku Pembimbing Pendamping yang telah membimbing, memberikan waktunya untuk melakukan revisi, banyak

masukannya yang sangat membangun, dan memberikan semangat yang tidak pernah lelah sehingga membantu terselesaikan skripsi ini.

6. Kedua orang tua Bapak Pdt. Dr. Hardi Budiyana, M.Th dan Ibu Slamet Riyanti atas doa, kasih sayang, semangat dan segala dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
7. Seluruh mentor serta teman-teman pendahulu *docking*
8. Seluruh teman – teman seperjuangan S1 Farmasi angkatan 2017, khususnya teori 3 atas dukungan dan semangatnya.
9. Keluarga besar UKM RISTEKSA dan BLM Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
10. Pihak yang tidak dapat disebutkan dalam membantu mengerjakan skripsi ini.

Kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu memberkati kalian selalu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih sangat jauh dari kesempurnaan. Maka, penulis mengharapkan adanya kritik serta saran untuk penyempurnaan penulisan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap semoga apa yang telah penulis persembahkan dalam karya ini akan bermanfaat bagi pihak yang berkepentingan.

Surakarta, 6 Juli 2021

Penulis

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN .....	iii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
ABSTRAK .....	xviii
<i>ABSTRACT</i> .....	xix
BAB I. PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian .....	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
A. Tuberkulosis.....	5
1. Definisi Tuberkulosis .....	5
2. Etiologi Tuberkulosis .....	5
3. Patofisiologi Tuberkulosis .....	6
4. Manifestasi Klinik Tuberkulosis .....	8
5. Terapi Farmakologi Tuberkulosis .....	9
B. Target Molekuler Tuberkulosis.....	14
1. <i>P38 Mitogen Activated Protein Kinase (P38 MAPK)</i> .....	15



2. <i>Protein Extracellular Regulated Kinase 2 (ERK2)</i> .....	16
3. <i>Protein C-Jun N-Terminal Kinase (JNK)</i> .....	17
4. <i>Pantothenate Kinase (PanK)</i> .....	17
5. <i>Protein Kinase G (PknG)</i> .....	17
C. <i>Selasih (Ocimum basilicum L.)</i> .....	22
1. <i>Sistematika Tanaman</i> .....	22
2. <i>Morfologi</i> .....	22
3. <i>Kandungan Senyawa Kimia Tanaman Selasih</i> .....	23
D. <i>Penggunaan Komputer dalam Rancangan Obat Rasional</i> .....	25
1. <i>Studi in silico</i> .....	25
2. <i>CADD</i> .....	25
3. <i>Penambatan Molekul</i> .....	25
4. <i>RMSD</i> .....	26
5. <i>Interaksi Non Kovalen</i> .....	26
6. <i>Parameter Farmakokinetika</i> .....	27
7. <i>Lipinski Rules of Five</i> .....	30
8. <i>Webtool</i> .....	30
9. <i>Pemrograman Penambatan Molekul</i> .....	31
E. <i>Landasan Teori</i> .....	33
F. <i>Keterangan Empirik</i> .....	36
<b>BAB III. METODE PENELITIAN</b> .....	37
A. <i>Populasi dan Sampel</i> .....	37
B. <i>Variabel Penelitian</i> .....	37
1. <i>Identifikasi variabel utama</i> .....	37
2. <i>Klasifikasi variabel utama</i> .....	37
3. <i>Definisi operasional variabel utama</i> .....	38
C. <i>Alat dan Bahan</i> .....	39
1. <i>Alat</i> .....	39
2. <i>Bahan</i> .....	39
D. <i>Cara Kerja</i> .....	39
1. <i>Pemilihan target molekul</i> .....	39
2. <i>Penambatan molekul</i> .....	40
3. <i>Parameter farmakokinetik</i> .....	44

E. Analisis Hasil Penambatan Molekul .....	46
1. Nilai afinitas .....	46
2. Model interaksi.....	46
3. Prediksi ADME .....	46
F. Skema Jalannya Penelitian .....	47
<b>BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>48</b>
A. Pemilihan Target Molekul .....	48
B. Penambatan Molekul.....	49
1. Penyiapan Makromolekul .....	49
2. Penyiapan Struktur Ligan Uji.....	51
3. Validasi Penambatan Molekul .....	52
4. Analisis Hasil Penambatan Molekul .....	64
5. Visualisasi Interaksi Ligan Uji .....	66
C. Prediksi Profil Farmakokinetika.....	104
1. <i>Lipinski's Rule of Five</i> .....	104
2. Prediksi Profil ADMET .....	106
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>124</b>
A. Kesimpulan .....	124
B. Saran.....	124
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>125</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>135</b>

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
1. Patofisiologi tuberkulosis (Zuñiga <i>et al.</i> , 2012).....	7
2. Mekanisme Kerja Isoniazid (Bhat <i>et al.</i> , 2017) .....	10
3. Mekanisme kerja Ethionamid (Bhat <i>et al.</i> , 2017) .....	11
4. Mekanisme kerja D-Sikloserin (Bhat <i>et al.</i> , 2017) .....	13
5. <i>Pathway</i> tuberkulosis (KEGG, 2020) .....	15
6. <i>Pathway</i> ERK2 dalam tuberculosi.....	16
7. Selasih ( <i>Ocimum basilicum</i> L.) (USDA, 2020) .....	22
8. Skema tahapan penelitian.....	47
9. Hasil <i>overlay</i> validasi metode penambatan molekul dengan PyMOL. Warna hijau (hasil kristalografi) dan warna biru (hasil <i>re-docking</i> ) P38 (A), ERK2 (B), JNK (C), PanK (D), dan PknG (E). .....	53
10. Interaksi ligan-makromolekul 2GFS sebelum validasi (kiri) dan sesudah validasi (kanan) menggunakan <i>Discovery Studio</i> .....	55
11. Interaksi ligan-makromolekul 2GFS menggunakan <i>poseview protein plus</i> sebelum validasi (kiri) dan sesudah (kanan).....	56
12. Interaksi ligan-makromolekul kode 5BUJ menggunakan <i>Discovery Studio</i> dengan protein sebelum validasi (kiri) dan sesudah (kanan) .....	57
13. Interaksi ligan-makromolekul kode 5BUJ menggunakan <i>poseview Protein plus</i> dengan protein sebelum validasi (kiri) dan sesudah (kanan) .....	58
14. Asam amino pada protein ERK2 (kode 5BUJ).....	58
15. Interaksi ligan-makromolekul kode 3ELJ menggunakan <i>Discovery Studio</i> dengan protein sebelum validasi (kiri) dan sesudah (kanan) .....	59
16. Interaksi ligan-makromolekul kode 3ELJ menggunakan <i>poseview protein plus</i> dengan protein sebelum validasi (kiri) dan sesudah (kanan) .....	60
17. Interaksi ligan-makromolekul kode 4BFT menggunakan <i>Discovery Studio</i> dengan protein sebelum validasi (kiri) dan sesudah (kanan) .....	61
18. Interaksi ligan-makromolekul kode 4BFT menggunakan <i>poseview protein plus</i> dengan protein sebelum validasi (kiri) dan sesudah (kanan) .....	61

19. Interaksi ligan-makromolekul kode 2PZI menggunakan <i>Discovery Studio</i> dengan protein sebelum validasi (kiri) dan sesudah (kanan) .....	63
20. Interaksi ligan-makromolekul kode 2PZI menggunakan <i>pose view protein plus</i> dengan protein sebelum validasi (kiri) dan sesudah (kanan) .....	63
21. Diagram interaksi ligan asli (kiri) dibandingkan dengan senyawa <i>acetyl bacilicin</i> (kanan) pada protein target P38 .....	69
22. Diagram interaksi antara ligan asli (kiri) dibandingkan senyawa <i>Acetyl-4'-carbomethoxy-2'-hydroxyphenyl ferulate</i> (kanan) pada protein target P38 ...	71
23. Diagram interaksi antara ligan asli (kiri) dibandingkan dengan senyawa <i>Acetyl-4'-carbomethoxy-2'-hydroxyphenyl ferulate</i> (kanan) pada target protein P38 .....	73
24. Diagram interaksi ligan asli (kiri) dibandingkan dengan senyawa <i>bacilicin</i> (kanan) pada target protein ERK2 .....	77
25. Diagram interaksi ligan asli (kiri) dibandingkan dengan senyawa <i>Orientin</i> (kanan) pada target protein ERK2 .....	79
26. Diagram interaksi ligan asli (kiri) dibandingkan dengan senyawa <i>luteolin</i> (kanan) pada target protein ERK2 .....	81
27. Diagram interaksi ligan asli (kiri) dibandingkan senyawa <i>Acetyl-bacilicin</i> (kanan) pada target JNK .....	84
28. Diagram interaksi ligan asli (kiri) dibandingkan <i>Orientin</i> pada target JNK ...	86
29. Diagram interaksi ligan asli (kiri) dibandingkan <i>bacilicin</i> (kanan) pada target JNK .....	88
30. Diagram interaksi ligan asli (kiri) dibandingkan <i>Orientin</i> (kanan) pada target PanK.....	91
31. Diagram interaksi ligan asli (kiri) dibandingkan senyawa <i>bacilicin</i> (kanan) pada protein target PanK.....	92
32. Interaksi diagram ligan asli (kiri) dibandingkan senyawa <i>acetyl bacilicin</i> (kanan) pada protein target PanK.....	94
33. Diagram interaksi asam amino ligan asli (kiri) dibandingkan dengan senyawa <i>bacilicin</i> (kanan) pada target PknG.....	98

34. Diagram interaksi asam amino ligan asli (kiri) dibandingkan dengan Asam rosmarinat (kanan) pada target PknG .....	99
35. Diagram interaksi asam amino ligan asli (kanan) dibandingkan Orientin (kiri) pada target PknG.....	100
36. Diagram hubungan perbedaan selisih nilai energi bebas ikatan dan persentase kesamaan interaksi ligan-reseptor dibandingkan ligan asli pada protein P38 MAPK (kuning), ERK2 (merah), JNK (hitam), PanK (biru), dan PknG (hijau).....	102

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
1. Efek Samping obat antituberkulosis (Bhat <i>et al.</i> , 2017) .....	14
2. Interaksi protein dengan ligan (RSCB, 2020) .....	19
3. Senyawa kimia selasih dengan aktivitas antituberkulosis.....	23
4. Spesifikasi target molekul antituberkulosis .....	40
5. Hasil prediksi target senyawa selasih menggunakan <i>database Swiss Target Prediction</i> dan <i>SEA Search Server</i> .....	48
6. Target molekuler terpilih .....	50
7. Pengaturan <i>gridbox</i> dari target molekuler.....	51
8. Hasil penambatan ulang ligan asli.....	54
9. Asam amino pada protein P38 MAPK (kode 2GFS).....	56
10. Asam amino pada protein JNK (kode 3ELJ) .....	60
11. Asam amino pada protein PanK (kode 4BFT).....	62
12. Asam amino pada protein PknG (kode 2PZI).....	64
13. Hasil penambatan molekul.....	65
14. Senyawa terbaik hasil penambatan molekul terhadap protein P38.....	67
15. Jenis residu asam amino yang terlibat interaksi terbaik hasil penambatan molekul terhadap ERK2.....	74
16. Jenis residu asam amino yang terlibat interaksi terbaik hasil penambatan molekul terhadap JNK .....	82
17. Jenis residu asam amino yang terlibat interaksi terbaik hasil penambatan molekul terhadap PanK.....	89
18. Jenis residu asam amino yang terlibat interaksi terbaik hasil penambatan molekul terhadap PknG.....	95
19. Resume aktivitas ligan uji terbaik dengan protein target .....	102
20. Tabel <i>Lipinski's Rule of Five</i> senyawa terbaik.....	104
21. Prediksi profil kelarutan senyawa terbaik hasil penambatan .....	106
22. Prediksi profil absorpsi senyawa terbaik hasil penambatan molekul .....	109
23. Prediksi profil distribusi senyawa terbaik hasil penambatan molekul .....	113

24. Prediksi profil metabolisme substrat senyawa terbaik hasil penambatan molekul .....	115
25. Prediksi profil metabolisme <i>inhibitor</i> senyawa terbaik hasil penambatan molekul .....	116
26. Prediksi profil ekskresi senyawa terbaik hasil penambatan molekul.....	118
27. Prediksi profil toksisitas senyawa terbaik hasil penambatan molekul .....	120

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
1. Penggambaran 2D Ligan Uji.....	135
2. Konversi Struktur .pdb .....	135
3. Preparasi Ligan Uji .....	135
4. Preparasi protein.....	136
5. <i>Setting grid</i> .....	136
6. Validasi Penambatan Molekuler .....	137
7. Analisis Penambatan Molekuler .....	138
8. Visualisasi .....	139
9. Penambatan Ligan Uji.....	139
10. Pembacaan Prediksi Farmakokinetik .....	140
11. Gambar 3D protein.....	140
12. Tabel hasil validasi.....	141
13. <i>Binding site</i> kontrol negatif.....	142
14. Interaksi ligan dan protein terpilih dalam ruang 3 dimensi .....	142
15. Tabel nilai afinitas pengikatan ( $\Delta G$ <i>Binding</i> ) replikasi senyawa selasih .....	144
16. Tabel aktivitas run dan num in clus ligan uji terbaik selasih .....	147
17. Hasil Proses Validasi .....	147
18. Hasil Penambatan Molekul Ligan Uji Terhadap Protein P38.....	149
19. Hasil Penambatan Ligan Uji dengan protein ERK2 .....	150
20. Hasil Penambatan Ligan Uji dengan protein JNK.....	151
21. Hasil Penambatan Ligan Uji dengan protein PanK .....	153
22. Hasil Penambatan Ligan Uji dengan protein PknG .....	154



## DAFTAR SINGKATAN

ADMET	Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, Toksisitas
ATD	<i>Anti Tuberculosis Drug</i>
ATP	Adenosin Trifosfat
BBB	<i>Blood-Brain Barrier</i>
BTZ043	Benzotiazinon
CADD	<i>Computer Aided Drug Design</i>
CMD	<i>Command Prompt</i>
CoA	koenzim A
D-CS	<i>D-Cycloserine</i>
Ddl	D-alanin ligase
DOTS	<i>Directly Observed Treatment Shortcourse</i>
DS-TB	<i>Drug-Sensitive Tuberculosis</i>
EMB	Etambutol
embB	Arabinosiltransferase B
ERK2	<i>Protein Extracellular Regulated Kinase 2</i>
ETH	Ethionamida
ethA	<i>Ethionamide monooxygenase</i>
fbiA	<i>Phosphoenolpyruvate transferase</i>
HIA	<i>Human Intestinal Absorbtion</i>
IC	<i>Inhibition Concentration</i>
IL-12p80	Interleukin-12p80
IL-1 $\alpha$	Interleukin 1 alpha
IL-1 $\beta$	Interleukin 1 beta
IL-6	Interleukin 6
INH	Isoniazid
JNK	Protein c-Jun N-terminal Kinase
kasA	<i><math>\beta</math>-ketoacyl-AcpM synthase</i>
KatG	Katalase peroksidase

LPS	lipopolisakarida
LDTs	l, d-transpeptidase
M. tuberculosis/Mtb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
mAGP	<i>mycolyl-arabinogalactan-peptidoglycan</i>
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
MKK4	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase 4</i>
MKK7	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase 7</i>
MshA	<i>Mycothiol glycosyltransferases</i>
MtPknG	<i>M. tuberculosis Protein kinase G</i>
NAD	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>
NK	<i>Natural Killer cell</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
P38 MAPK	<i>P38 Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
PanK	<i>Pantothenate Kinase</i>
PBTZ169	<i>Piperazino Benzothiazinone</i>
PDB	Protein Data Bank
PknG	Protein kinase G
PLP	Piridoksal 5'-fosfat
PPB	<i>Protein Plasma Binding</i>
SQ-609	Etilenediamin
STPKs	Ser/Thr protein kinase
TB MDR	<i>Multidrug-Resistant Tuberculosis</i>
TL-1	<i>translocase I</i>
TLRs	<i>Toll-like receptors</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrosis Factor-Alfa</i>

## ABSTRAK

AGATHA RIA BUDIYANA, 2021, STUDI PENAMBATAN MOLEKULER DAN PREDIKSI PROFIL FARMAKOKINETIK KANDUNGAN KIMIA SELASIH (*Ocimum basilicum* L.) TERHADAP TARGET TERAPI TUBERKULOSIS, SKRIPSI, PROGRAM STUDI S1 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI, SURAKARTA. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. dan apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.

Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *M. tuberculosis* bersifat tahan asam. Protein target terapi dari tuberkulosis berhasil diidentifikasi seperti P38 MAPK, ERK2, JNK, *Pantothenate Kinase* (PanK), dan Protein kinase G (PknG). Penggunaan herbal menjadi alternatif untuk pengobatan seperti kandungan senyawa dari selasih. Penelitian ini bertujuan mengetahui potensi senyawa selasih berikatan dengan protein target terapi dari tuberkulosis serta mengevaluasi parameter farmakokinetik senyawa terpilih.

Penelitian ini menggunakan metode penambatan molekuler dengan *software* Autodock 4 dengan ligan uji sebelas senyawa selasih (*Ocimum basilicum* L.). Hasil dipilih dengan mempertimbangkan *lowest binding energy* dan *num in clus*. Senyawa terpilih dilanjutkan dengan melihat interaksi ligan-protein menggunakan *Discovery Studio Visualizer* dan selanjutnya senyawa dilakukan prediksi farmakokinetik menggunakan ADMETLab.

Hasil dari proses penambatan molekul didapati enam senyawa dari selasih memiliki interaksi terbaik dengan protein terapi antituberkulosis yaitu senyawa *bacilicin*, *acetyl bacilicin*, *4'-carbomethoxy-2'-hydroxyphenyl ferulate*, luteolin, orientin, dan asam rosmarinat. Hasil prediksi farmakokinetik dari senyawa terpilih mendapati hasil beragam namun senyawa terbaik adalah *bacilicin* dan *acetyl bacilicin*. Prediksi ini perlu diuji secara langsung untuk melihat potensi sesungguhnya.

Kata kunci : Tuberkulosis, selasih, *Ocimum basilicum*, penambatan molekuler

## ABSTRACT

AGATHA RIA BUDIYANA, 2021, STUDY MOLECULAR DOCKING AND PREDICTION PHARMACOKINETIC PROFILE OF CHEMICAL CONSTITUENTS SELASIH (*Ocimum basilicum* L.) AGAINST TUBERCULOSIS THERAPY TARGETS, THESIS, BACHELOR OF PHARMACY, FACULTY OF PHARMACY, SETIA BUDI UNIVERSITY, SURAKARTA. Supervised by Dr. apt. Rina Herowati, M.Si. and apt. Ismi Puspitasari, M.Farm.

Tuberculosis is an infectious disease caused by *M. tuberculosis* is acid resistant. Therapeutic target proteins from tuberculosis were identified as P38 MAPK, ERK2, JNK, *Pantothenate Kinase* (PanK), and Protein kinase G (PknG). The use of herbs is an alternative for treatment such as the compound content of basil. This study aims to determine the potential of basil compounds to bind to therapeutic target proteins of tuberculosis and to evaluate the pharmacokinetic parameters of selected compounds.

This study was used a molecular docking method with Autodock 4 software and eleven compounds of selasih (*Ocimum basilicum* L.) as test ligands. Results was selected taking into account the lowest binding energy and num in clus. The selected compounds was continued by observing the ligand-protein interaction using the Discovery Studio Visualizer and then the compound was carried out by pharmacokinetic predictions using ADMETLab.

The results of the molecular docking process found that six compounds from basil had the best interactions with antituberculosis therapeutic proteins, namely compounds *bacilicin*, *acetyl bacilicin*, *4'-carbomethoxy-2'-hydroxyphenyl ferulate*, luteolin, orientin, and rosmarinic acid. The pharmacokinetic prediction results of the selected compounds found mixed results but the best compound chosen was *bacilicin* and *acetyl bacilicin*. This prediction needs to be tested directly to see its true potential.

Keywords : tuberculosis, selasih, molecular docking

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Tuberkulosis merupakan salah satu penyakit penyebab kematian yang disebabkan oleh satu agen infeksi serta merupakan salah satu penyebab utama kematian karena adanya resistensi antimikroba (WHO, 2020). Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh *M. tuberculosis* yang bersifat tahan asam (WHO, 2015). Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2018 diperkirakan sebanyak 10 juta orang di seluruh dunia mengidap penyakit TB aktif (5,7 juta laki-laki, 3,2 juta perempuan dan 1,1 juta anak). Jumlah kematian global akibat TB meningkat 0,2-0,4 juta pada tahun 2020. Indonesia menempati urutan kedua sebagai negara dengan jumlah penderita tuberkulosis terbanyak di dunia yaitu sebesar 8,5% dari total global kasus tuberkulosis dunia (WHO, 2020).

WHO menargetkan pada tahun 2030 terjadi penurunan kejadian kematian akibat TB sebesar 90% dan penurunan kejadian TB sebesar 80%. Namun, sejak tahun 1960-an hanya sedikit perkembangan dalam terapi yang tersedia untuk pengobatan tuberkulosis. Pengobatan antituberkulosis yang efektif dan aman sangat terbatas, tantangan utamanya adalah durasi dan kompleksitas regimen pengobatan yang melibatkan terapi selama 6-9 bulan sehingga menimbulkan rendahnya tingkat kepatuhan, toksisitas, dan resistensi obat. Oleh karena masalah kesehatan TB secara global, peningkatan kasus MDR-TB, dan tingkat infeksi HIV yang cukup tinggi, pengembangan dan rancangan obat antituberkulosis baru yang manjur merupakan tantangan bagi komunitas ilmiah (WHO, 2020). Pengobatan TB memerlukan setidaknya 3 kali lipat durasi lebih lama dari obat lini pertama yang mengakibatkan toksisitas dan hilangnya kepatuhan (Bhat *et al.*, 2017). Penggunaan antituberkulosis herbal dari suatu ekstrak tanaman dijadikan sebagai solusi. Dalam bidang pengobatan penemuan obat tuberkulosis dari tanaman herbal sangat diperlukan, namun pengembangan obat masih terkendala pengujian langsung kepada pasien atau hewan uji untuk menentukan potensi obat tersebut.

*Ocimum basilicum* yang dikenal sebagai selasih adalah tumbuhan herba tahunan yang dibudidayakan secara luas di seluruh dunia. Ekstrak metanol dari selasih dan sembilan senyawa isolat diteliti memiliki aktivitas antituberkulosis terhadap *M. tuberculosis* H37Rv yang menunjukkan penghambatan hingga 49% pada konsentrasi 6,25 µg / ml (Siddiqui *et al.*, 2012). Senyawa asam ursolat dalam selasih memiliki nilai MIC 25 µg/ml terhadap strain *M. tuberculosis* H37Rv serta memiliki nilai MIC >100 µg /ml pada berbagai jenis mikobakteri seperti *M. chelonae*, *M. avium*, *M. smegmatis*, *M. fortuitum*, *M. simiae* (Jiménez *et al.*, 2013). Quersetin dan apigenin telah dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri dengan penghambatan dan afinitas pengikatan ke Ddl (*d-alanine ligase*) (Wu *et al.*, 2008).

Salah satu metode untuk membantu mencari senyawa yang poten sebagai obat adalah dengan metode *in silico* yaitu dengan metode penambatan molekuler, metode ini akan memperhitungkan gambaran molekul senyawa berinteraksi dengan protein target dengan memprediksi konformasi dan melakukan *ranking* dari ikatan energi bebasnya (Forli *et al.*, 2016). AutoDock 4 merupakan salah satu *software* penambatan molekuler yang memungkinkan pemodelan fleksibel dari bagian spesifik protein serta memungkinkan rotasi pada derajat kebebasan torsi menggunakan metode yang sama seperti metode yang digunakan untuk menjelajahi ruang konformasi ligan yang fleksibel (Morris *et al.*, 2009). Autodock 4 menggabungkan pemodelan konformasi tertentu dari rantai samping di reseptor serta merupakan metode yang efektif untuk analisis ligan yang terikat secara kovalen (Muchtaridi dan Yusuf, 2018).

Terdapat beberapa target molekuler yang mempunyai peran dalam mekanisme tuberkulosis antara lain *Protein Extracellular Regulated Kinase 2* (ERK2) yang berperan dalam jalur proinflamasi yang terdapat pada banyak jenis sel dan diaktifkan sebagai respons terhadap berbagai rangsangan intraseluler dan ekstraseluler (Yang *et al.*, 2008) *P38 Mitogen-Activated Protein Kinase* (P38 MAPK) yang menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$  (Goldstein *et al.*, 2006), *Protein c-Jun N-terminal Kinase* (JNK)

yang dianggap sebagai target potensial yang relevan untuk terapi pada penyakit radang serta mengatur pematangan dan aktivitas sel T dan sintesis sitokin proinflamasi seperti IL-2, IL-6 dan TNF- $\alpha$  (Sumara *et al.*, 2005). Target lain untuk pengembangan obat anti-TB baru adalah enzim *Pantothenate Kinase* (PanK) yang terlibat dalam biosintesis kofaktor koenzim A (CoA) dari asam pantotenat, komponen penting dalam pertumbuhan *M. tuberculosis* (Chiarelli *et al.*, 2018). Protein kinase G (PknG) yang diproduksi oleh *M. tuberculosis* telah dilaporkan dapat mencegah fusi fagosom-lisosom dan membantu memperpanjang kelangsungan hidup *M. tuberculosis* (Scherr *et al.*, 2007).

Pengembangan obat baru dengan berbagai macam metodologi diperlukan identifikasi peranan awal absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi (ADME) dengan *in silico*. Pada proses penelitian berbasis penambatan molekul juga mempertimbangkan faktor ADME dikarenakan obat yang baik adalah obat yang mampu diabsorpsi dengan baik sehingga dapat menimbulkan efek terapi (Syihabuddin *et al.*, 2016). Prediksi ADME adalah suatu prediksi memungkinkan untuk menghitung sifat fisikokimia serta untuk memprediksi parameter ADME, sifat farmakokinetik, sifat obat dan keamanan senyawa kimia obat dari satu atau beberapa molekul kecil untuk mendukung penemuan obat (Daina *et al.*, 2017).

Penelitian ini dilakukan untuk mendapatkan data mekanisme kerja antara target molekuler dengan senyawa aktif yang berkontribusi pada aktivitas tanaman obat daun selasih sebagai target terapi tuberkulosis dengan 5 target yang berperan dalam tuberkulosis yaitu ERK2, P38, JNK, PanK, PknG. Proses selanjutnya diunduh protein target pada PDB (*Protein Data Bank*), kemudian dilakukan penambatan molekuler menggunakan aplikasi Autodock 4 dan prediksi profil farmakokinetika kandungan kimia pada selasih menggunakan situs web ADMETLab.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang permasalahan yang telah dipaparkan maka diambil suatu rumusan masalah yaitu

Pertama, senyawa manakah dari tanaman selasih yang diprediksi memiliki afinitas terhadap target molekuler antituberkulosis?

Kedua, bagaimana kesesuaian model interaksi dari senyawa selasih terhadap protein target antituberkulosis dengan *native-ligand* ?

Ketiga, bagaimana prediksi ADME dari senyawa kandungan kimia selasih?

## **C. Tujuan Penelitian**

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka tujuan penelitian ini adalah :

Pertama, mengetahui senyawa kandungan kimia dari selasih yang diprediksi memiliki afinitas terhadap target molekuler antituberkulosis.

Kedua, mengetahui model interaksi dari kandungan kimia selasih terhadap protein target antituberkulosis.

Ketiga, mengetahui prediksi ADME dari kandungan kimia selasih

## **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah mendapatkan target molekuler tuberkulosis dalam kandungan selasih yang berpotensi sebagai antituberkulosis serta dapat mengetahui karakteristik interaksi senyawa dari tanaman herbal selasih pada target molekuler antituberkulosis. Manfaat bagi peneliti, penelitian ini dapat menambah wawasan dan keterampilan terkait data dan metode rancangan penemuan obat dengan metode penambatan molekuler.