

Analisis Molekular *Docking in Silico* Terhadap Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* pada Daun Tanaman Herbal Eukaliptus Lemon (*Corymbia citriodora*)

Fiona¹, Jesi Pebralia^{1*}, Tika Restianingsih¹, Frincess Yeny Sirait¹, Irene Regina¹

¹ Program Studi Fisika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Jambi

ARTICLE INFO

Riwayat Artikel:

Draft diterima: 29 Februari 2024

Revisi diterima: 19 April 2024

Diterima: 23 April 2024

Tersedia Online: 30 April 2024

Corresponding author: jesipebralia@unja.ac.id

ABSTRAK

Penyakit tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang menyerang organ tubuh manusia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menemukan senyawa dari tanaman Eukaliptus lemon, yaitu Linalool, Isopulegol, Farnesan, dan Citronellol yang paling berpotensi sebagai obat tuberkulosis melalui metode *molecular docking*. Pada penelitian ini digunakan 2 jenis protein yaitu 4KM2 dan 4KL9 yang ditambahkan dengan senyawa Eukaliptus lemon. Hasil *docking* dievaluasi berdasarkan parameter dari nilai konstanta inhibisi (ki) dan nilai energi afinitas (ΔG). Senyawa Farnesan menunjukkan hasil terbaik dengan energi afinitas (ΔG) terendah, yaitu 5,3 kcal/mol, dan ki sebesar 0,9144 μM . Hasil ini menunjukkan Farnesan memiliki potensi sebagai kandidat resistensi obat untuk menyembuhkan penyakit tuberkulosis.

Kata kunci: Citronellol, Eukaliptus lemon (*Corymbia citriodora*), Farnesan, Isopulegol, Linalool, Molecular docking, Obat Anti Tuberkulosis (OAT).

ABSTRACT

Tuberculosis is caused by the bacterium Mycobacterium tuberculosis, which attacks the human body's organs. The aim of this research is to find for compounds from the Eucalyptus lemon plant, namely Linalool, Isopulegol, Farnesene, and Citronellol, which have the most potential as tuberculosis drugs through molecular docking methods. In this study, two types of proteins were used, namely 4KM2 and 4KL9, which would be docked with Eucalyptus lemon compounds. The docking results were evaluated based on parameters such as the inhibition constant (Ki) and the affinity energy value (ΔG). Farnesene compound showed the best results with the lowest affinity energy (ΔG) of -5.3 kcal/mol and a Ki value of 0.9144 μM . These results show that Farnesene has the potential as a drug resistance candidate for curing tuberculosis.

Keywords: Citronellol, Lemon eucalyptus (*Corymbia citriodora*), Farnesan, Isopulegol, Linalool, Molecular docking, Anti-tuberculosis drugs (OAT),

1. PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit yang disebabkan oleh bakteri bernama *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini bersifat menular dan dapat ditularkan secara langsung kepada orang di sekitarnya, terutama pada individu yang memiliki sistem imunitas tubuh yang lemah. TB menjadi suatu tantangan kesehatan global, terutama pada negara-negara berkembang seperti Indonesia, karena menjadi salah satu factor utama dari kasus kematian yang disebabkan penyakit di seluruh dunia. Oleh karena itu, penanganan dan pencegahan TB memerlukan perhatian serius untuk melindungi masyarakat dan meningkatkan kesehatan global [1][2][3][4].

Proses pencegahan dan pengobatan TB memerlukan waktu yang relatif panjang, yakni sekitar enam bulan dengan perawatan berkala. Meskipun demikian, tidak semua pasien yang terinfeksi TB mengalami kesembuhan yang lancar melalui pengobatan standar. Kondisi ini disebabkan oleh kurangnya efektivitas dalam pelaksanaan pengobatan. Umumnya, terapi

melibatkan kombinasi empat jenis obat anti-tuberkulosis (OAT), yaitu Isoniazid (INH), Rifampisin (RIF), Pyrazinamide (PZA), dan Ethambutol (EMB) [4] [5].

Kekebalan terhadap obat anti-tuberkulosis (OAT) dapat muncul akibat adanya mutasi pada gen *Mycobacterium tuberculosis*, yang menjadi pemicu bagi penelitian dan pengembangan obat baru sebagai upaya mengatasi tantangan tersebut. Menghadapi resistensi tersebut, strategi yang dapat diambil yakni peningkatan sosialisasi serta penelitian dan pengembangan obat baru. Salah satu pendekatan yang dapat diambil dalam pengembangan obat adalah mengeksplorasi potensi aktivitas antituberkulosis dari sumber alam, seperti tanaman herbal Eukaliptus lemon (*Corymbia citriodora*) [5][6][7].

Tanaman herbal Eukliptus lemon merupakan tumbuhan herbal yang umumnya digunakan untuk bahan pembuatan parfum dikarenakan memiliki wangi yang sangat khas yang tumbuh diberbagai negara seperti Indonesia, australia dan diberbagai negara lainnya. Walaupun umumnya digunakan sebagai bahan esensial untuk pembuatan parfum tetapi tanaman eukliptus lemon memiliki khasiat untuk menyembuhkan penyakit TB dengan kandungan kimia yang terdapat ditanaman eukliptus lemon khususnya di bagian daun [8][9][10].

Penerapan teknologi dalam upaya pengembangan obat baru dan terapi TB dapat dilakukan dengan menggunakan metode komputasi *molecular docking*. Pendekatan ini bertujuan untuk meningkatkan nilai efisiensi dan nilai efektivitas pada penelitian untuk mencari kandidat obat suatu penyakit. Pendekatan ini dilakukan dengan cara menganalisis energi ikat antara protein dan ligan. Energi ikatan bebas yang memiliki nilai rendah mengindikasikan bahwa ikatan antara ligan dan protein semakin kuat. Hal tersebut menandakan stabilitas ikatan dan mengindikasikan tingkat aktivitas yang baik [12] [13][14].

Senyawa uji yang terdapat dalam tanaman Eukliptus lemon terutama daunnya memiliki potensi sebagai antibakteri diantaranya adalah Linalool, Isopulegol, Farnesan dan Citronellol. Keempat senyawa yang terdapat pada tanaman eukliptus lemon tersebut memiliki kegunaan yang sama sebagai antibakteri, antipiretik serta analgesik dimana dapat meredakan nyeri. Senyawa yang terdapat dalam daun tanaman eukaliptus lemon diharapkan dapat menjadi opsi terapeutik alternatif dalam pencarian solusi untuk pengobatan tuberkulosis. Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui potensi senyawa daun tanaman eukaliptus lemon sebagai agen antituberculosis. Walaupun belum ada penelitian sebelumnya mengenai Obat anti tuberkulosis menggunakan daun eukaliptus lemon menggunakan metode *in silico* tetapi sudah ada beberapa senyawa yang diteliti sebagai obat tradisional anti tuberkulosis seperti cineole, limonene, dan α -terpineol yang memiliki aktivitas anti-mikroba [6][8][11].

Dalam penelitian ini, kami menambahkan senyawa potensial lainnya, yaitu Linalool, Isopulegol, Farnesan, dan Citronellol, yang juga dikenal memiliki sifat anti-mikroba. Keempat ligan uji tersebut dipilih untuk menganalisis karakteristik anti-mikroba yang dapat menjadi kontribusi signifikan dalam pengembangan obat alternatif anti-tuberkulosis. Analisis *docking mollecular* terhadap interaksi molekular dapat dijadikan dasar pengetahuan untuk potensi pengembangan terapi alternatif yang lebih efektif dalam penanganan tuberkulosis.

2. METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Metode yang digunakan pada penelitian ini yaitu metode *in silico* dalam menemukan kandidat obat dari penyakit tuberkulosis. Aplikasi yang digunakan meliputi Notepad++, AutoDockTools1.5.7, Pymol, Discovery Studio, dan Autodock vina. Sementara itu, protein yang digunakan yaitu protein 4KL9 dan 4KM2, serta ligan yang digunakan yaitu ligan P33, ATR, NDP, TOP, Linalool, Isopulegol, Farnesan dan Citronellol.

Preparasi Ligan Uji

Eukaliptus lemon memiliki senyawa turunan yang terkandung yaitu senyawa Linalool, Isopulegol, Farnesan dan Citronellol. Senyawa tersebut dapat diperoleh melalui situs pubchem dengan mengunduh format 3D dalam file *.pdb kemudian setelah diunduh ligan uji tersebut dapat dipreparasikan menggunakan aplikasi aplikasi Discovery Studio lalu disimpan kembali ligan uji tersebut dengan format *.pdb.

Preparasi Makromolekul

Makromolekul *Mycobacterium tuberculosis* harus memenuhi aturan lipinski dengan resolusi yang kurang dari 2Å guna mencapai keberhasilan proses docking. Makromolekul 4KL9 memiliki ligan alami P33 dan NDP dengan resolusi 1,39 Å dan 4KM2 memiliki ligan alami yaitu ATR dan TOP dengan resolusi 1,40 Å. Kedua Makromolekul tersebut memiliki struktur 3D yang dapat diunduh dalam format file*.pdb melalui situs <https://www.rcsb.org/structure/>.

Persiapan File Parameter

Parameter yang harus disiapkan sebelum menjalankan proses *docking* dengan menggunakan *Autodock Vina*, yaitu penambahan hidrogen dan muatan pada makromolekul yaitu dengan aplikasi *Autodock Tool*. Penambahan hidrogen dan muatan dapat disesuaikan jika makromolekul penambahan hidrogen yang dipilih yaitu hidrogen polar tetapi untuk ligan penambahan hidrogen yang dipilih yaitu hidrogen non polar sedangkan untuk penambahan muatan disesuaikan dengan senyawa makromolekul dan ligan masing-masing. Kemudian disimpan dalam format file*.pdbqt.

Penentuan Grid Box

Langkah awal yang dilakukan pada proses molekuler *docking* yaitu preparasi *grid box* yang berfungsi sebagai pembentukan wilayah tiga dimensi pada makromolekul yang digunakan sebagai tempat dimana ligan dapat melakukan penambatan. Adapun dalam penentuan ukuran *grid box* harus disesuaikan dengan jenis *docking*. Metode *targeted docking* digunakan, dimana luasan *grid box* ditentukan dengan ukuran tertentu sesuai dengan ukuran ligan. Setelah menentukan *grid box* maka disimpan file *config.txt* yang berisi nilai-nilai dari *grid option* yang telah dilakukan.

Docking Autodock Vina

Proses *docking* molekul dengan makromolekul 4KM2 dan 4KL9 dengan aplikasi *Autodock Vina* yang dijalankan dengan *command prompt*. Selain itu, file makromolekul, ligan dan file *config.txt* harus berada dalam satu folder yang sama. Langkah awal dari tahap ini adalah dengan membuka *command prompt* sesuai lokasi dimana *Autodock Vina* disimpan. Proses ini akan menghasilkan output berupa konformasi ligan dari hasil *docking* dalam file *log.txt* yang biasanya dalam jumlah 9 tetapi bisa juga kurang ataupun lebih dari 9 karena hal tersebut dapat disesuaikan dengan kebutuhan yang ingin digunakan. Namun, hasil jumlah konformasi ligan masih tergabung dalam satu file *.pdbqt yang sama. Oleh karena itu diperlukan pemisahan untuk dapat divisualisasikan. Pemisahan konformasi ligan tersebut dilakukan pada *command prompt* dengan *script -input out ligand.pdbqt*. Hasil konformasi ligan juga terdapat rentang *affinity banding* untuk nilai energi afinitas suatu molekul dan ligan sudah sesuai dengan *pendocking* serta dapat digunakan untuk menghitung parameter energi Gibbs dan pembandingan.

Analisis Hasil Docking

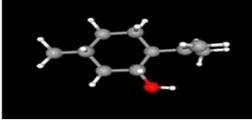
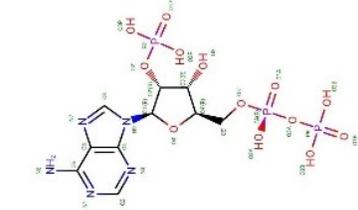
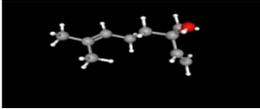
Makromolekul dan ligan yang sudah melalui proses simulasi *docking* dapat dievaluasi terlebih dahulu dengan memilih salah satu konformasi ligan dengan nilai *Gibbs energy of binding* (kkal/mol) yang terbaik (*best mode*) dengan interaksi makromolekul-ligan yang tepat. Hasil kalkulasi *Gibbs energy of binding* dapat dilihat dalam file *log.txt* yang dapat dibuka menggunakan *Notepad*. Setelah itu Hasil *pendocking* antara makromolekul dengan ligan dapat divisualisasikan menggunakan *software Discovery Studio*.

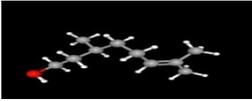
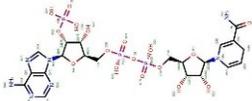
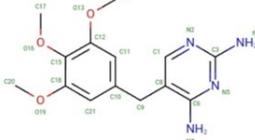
Analisis hasil *docking* dilakukan dengan meninjau beberapa parameter yaitu energi afinitas (AG), konstanta inhibisi (ki), interaksi residu-ligan, serta kompleks protein-ligan. Hasil dari analisis data ini akan digunakan untuk menentukan potensi ligan uji sebagai penambatan yang potensial untuk makromolekul 4KM2 dan 4KL9.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tumbuhan *Eucalyptus lemon* memiliki beberapa senyawa uji yang dapat berpotensi sebagai antibakteri terutama daunnya diantaranya *Linalool*, *Isopulegol*, *Farnesan* dan *Citronellol*. Model dari keempat senyawa tersebut diperoleh melalui situs *Pubchem* dalam bentuk file *.sdf yang berbentuk struktur tiga dimensi dan kemudian disimpan menjadi format file *.pdb.

Tabel 1 Ligan uji dan ligan pembandingan

Ligan Uji		Ligan Pembandingan	
Ligan	Nama Ligan	Ligan	Nama Ligan
Ligan Uji		Ligan Pembandingan	
	Isopulegol		ATR
	Linalool (C ₁₀ H ₁₈)		

	Citroneloll		NDP
	Farnesane (2,6,10 – Trimethyldodecano)		P33
			TOP

Tahap selanjutnya adalah penambahan molekul hidrogen dengan menggunakan aplikasi Autodock tools pada masing-masing ligan uji sebagai tahapan preparasi sebelum proses *docking*. Selain dari keempat ligan uji tersebut, pada penelitian ini juga digunakan ligan alami yang telah terikat dengan makromolekul, yaitu ligan TOP, NDP, P33, dan ATR yang akan digunakan sebagai ligan pembanding sebagaimana ditampilkan pada Tabel 1.

Proses penambatan molekul dilakukan dengan cara menjalankan program aplikasi *Autodock tools* untuk membuat file config. Selanjutnya, proses *docking* dapat dijalankan dengan menggunakan aplikasi *Autodock Vina*. Proses penambatan molekul ini dilakukan pada setiap ligan uji dengan reseptor dimana pada percobaan ini dilakukan 4 ligan uji dan 4 ligan alami dari 2 reseptor yang ada yaitu 4KM2 dan 4KL9.

Reseptor tersebut memiliki 2 ligan unik ataupun ligan alami yang berbeda. Jika ditinjau lebih lanjut untuk proses penambatan molekul ini dilakukan oleh 2 reseptor dengan ligan pembanding yaitu ligan alami yang terdapat di reseptor dan ligan uji dari senyawa eukaliptus lemon yaitu Linalool, Isopulegol, Farnesane dan Citronelol dengan menghasilkan afinitas *bending* sebagai salah satu parameter untuk mendapatkan konstanta inhibisi (Ki) seperti pada Tabel 2.

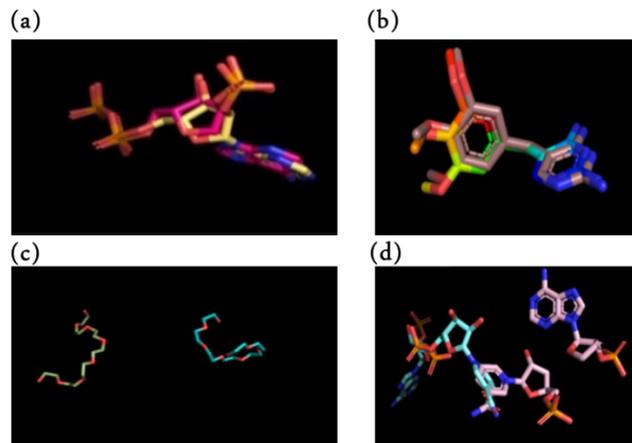
Tabel 2 Nilai afinitas setiap protein

Nama Ligan	Protein Target	Nilai Afinitas
ATR	4KM2	-9.0
TOP	4KM2	-5.5
NDP	4KL9	-5.2
P33	4KL9	-5.2
CITRANELOLL	4KM2	-5.2
LINALOOL	4KM2	-4.6
FARNESAN	4KM2	-5.3
ISOPULEGOL	4KM2	-4.8
CITRANELOLL	4KL9	-4.8
LINALOOL	4KL9	-4.7
FARNESAN	4KL9	-5.2
ISOPULEGOL	4KL9	-4.6

Hasil Validasi Metode *Docking*

Langkah awal dalam memvalidasi simulasi *docking* ligan dengan protein yaitu dengan cara menghitung nilai dari *Root Mean Square Deviation* (RMSD). Proses *docking* yang valid ditandai dengan nilai RMSD yang lebih kecil dari 2Å.

Validasi dilakukan dengan re-docking ligan alami ATR, NDP, TOP dan P33 pada protein target. Visualisasi hasil validasi dapat dilihat pada beberapa Gambar 1.



Gambar 1. Tumpang tindih (a) ligan alami ATR, (b) ligan alami TOP, (c) pada P33 dan (d) pada NDP

Reseptor yang diuji yaitu 4KM2 dan 4KL9. Pada pengujian tersebut terdapat reseptor yang tidak mengalami tumpang tidih. Jika dalam proses *docking* terjadi tumpang tidih maka akan menyebabkan ligan alami tersebut tidak dapat diuji karena akan menghasilkan nilai RSMD yang cukup besar. Adapun toleransi nilai RSMD berdasarkan aturan lipinski yaitu kurang dari 2,5 Å (berdasarkan nilai pada Tabel 3).

Tabel 3 Nilai RSMD 4KM2

Reseptor 4KM2	
Ligan ATR	Nilai RSMD
Model 1	0.453 Å (31 to 31 atoms)
Model 2	1.439 Å (31 to 31 atoms)
Model 3	1.908 Å (31 to 31 atoms)
Model 4	1.079 Å (31 to 31 atoms)
Model 5	2.173 Å (31 to 31 atoms)
Model 6	2.051 Å (31 to 31 atoms)
Reseptor 4KM2	
Ligan TOP	Nilai RSMD
Model 1	1.435 Å (21 to 21 atoms)
Model 2	1.664 Å (21 to 21 atoms)
Model 3	1.315 Å (21 to 21 atoms)
Model 4	1.298 Å (21 to 21 atoms)
Model 5	1.760 Å (21 to 21 atoms)
Model 6	1.586 Å (21 to 21 atoms)
Model 7	1.309 Å (21 to 21 atoms)
Model 8	1.916 Å (21 to 21 atoms)
Model 9	1.323 Å (21 to 21 atoms)

Melalui hasil validasi tersebut diperoleh kesimpulan bahwa protein target 4KL9 belum memenuhi syarat nilai RMSD <2 Å. Oleh karena itu, reseptor 4KL9 tidak bisa digunakan sebagai reseptor ligan uji. Akan tetapi, protein target 4KM2 yang memenuhi syarat nilai RMSD <2 Å dapat digunakan sebagai reseptor ligan uji. Hasil RSMD untuk reseptor 4KL9 ditampilkan pada Tabel 4 berikut ini.

Tabel 4 Nilai RSMD 4KL9

Reseptor 4KL9	
Ligan P33	Nilai RSMD
Model 1	2,331 Å (22 to 22 atoms)
Model 2	2,341 Å (22 to 22 atoms)
Model 3	3,729 Å (22 to 22 atoms)

Model 4	3,267 Å (22 to 22 atoms)
Model 5	2,509 Å (22 to 22 atoms)
Model 6	3,734 Å (22 to 22 atoms)
Model 7	3,389 Å (22 to 22 atoms)
Model 8	3,139 Å (22 to 22 atoms)
Model 9	2,739 Å (22 to 22 atoms)
RESEPTOR 4KL9	
Ligan NDP	Nilai RSMD
Model 1	4,351 Å (48 to 48 atoms)
Model 2	4,818 Å (48 to 48 atoms)
Model 3	4,890 Å (48 to 48 atoms)
Model 4	3,767 Å (48 to 48 atoms)
Model 5	4,371 Å (48 to 48 atoms)
Model 6	5,060 Å (48 to 48 atoms)
Model 7	4,473 Å (48 to 48 atoms)
Model 8	4,176 Å (48 to 48 atoms)
Model 9	4,065 Å (48 to 48 atoms)

Energi Afinitas Dan Konstanta Inhibisi.

Energi afinitas (AG) menggambarkan afinitas yang menggambarkan keeratan ikatan antara protein/reseptor dan ligan. Sementara itu, konstanta inhibisi merujuk pada parameter yang menggambarkan kekuatan atau efektivitas inhibisi yang dilakukan oleh suatu ligand terhadap protein target. Nilai konstanta inhibisi yang lebih rendah menunjukkan bahwa ligand memiliki kemampuan yang lebih besar untuk menghambat protein target. Sedangkan, semakin rendah nilai energi afinitasnya (lebih negatif), semakin kuat interaksi antara protein dan ligandnya.

Potensi interaksi dan pembentukan ikatan yang kuat cenderung lebih besar pada afinitas yang rendah. Hubungan kestabilan interaksi ligand-reseptor secara langsung berkorelasi dengan kemampuan pengikatan suatu senyawa. Prinsip ini sejalan dengan persamaan (1), yang mengindikasikan bahwa ΔG (energi bebas Gibbs) dapat digunakan sebagai prediktor untuk mengevaluasi kemampuan inhibisi suatu senyawa/ligan terhadap protein/reseptor target.

$$K_i = e^{\frac{\Delta G}{RT}} \quad (1)$$

ΔG = Energi Afinitas (kcal/mol)

R = konstanta gas (1,987 cal/mol K)

T = Suhu Ruang (298,15 K)

K_i = Konstanta Inhibisi (μM)

Tabel 5 menunjukkan bahwa uji yang menghasilkan konstanta inhibisi terendah yaitu farnesan pada reseptor 1 yaitu reseptor 4KM2. Jika dibandingkan dengan reseptor 2 yaitu reseptor 4KL9, ligan yang memiliki konstanta inhibisi terendah yaitu citranelol, akan tetapi karena reseptor 4KL9 memiliki nilai RSMD yang sangat besar, maka dapat dikatakan pengujian ligan dengan reseptor 4KL9 gagal ataupun tidak berhasil didocking karena tidak memenuhi aturan lipinski.

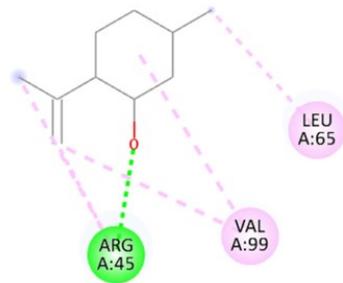
Tabel 5. Nilai konstanta inhibisi pada proses docking reseptor dan ligan

Reseptor 1 Ligan Unik	Nilai Konstanta Inhibisi (μM)
ATR	0,9836
TOP	0,99075
Reseptor 2 Ligan Unik	Nilai Konstanta Inhibisi (μM)

NDP	0,9912
P33	0,9914
Ligan Uji dengan Reseptor 1	Nilai Konstanta Inhibisi (μM)
CITRANELOLL	0,9919
LINALOOL	0,9920
ISOPULEGOL	0,9224
FARNESAN	0,9144
Ligan Uji dengan Reseptor 2	Nilai Konstanta Inhibisi (μM)
CITRANELOLL	0,991
LINALOOL	0,9920
ISOPULEGOL	0,9914
FARNESAN	0,991

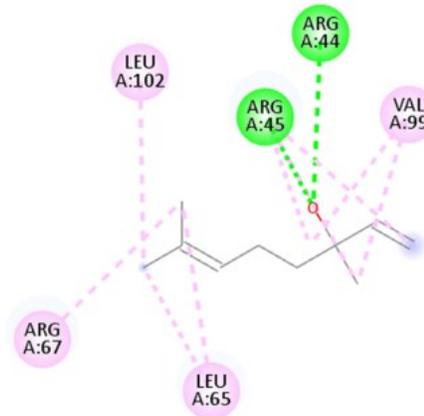
Interaksi Residu-Ligan

Interaksi residu-ligan mengacu pada kontak atau hubungan antara sisa-sisa asam amino dan molekul ligan yang berikatan dengannya. Dalam proses ini, sisa-sisa asam amino di dalam kantong pengikatan protein membentuk interaksi dengan atom-atom dan gugus-gugus pada molekul ligan. Interaksi ini digunakan untuk memahami secara detail bagaimana ligan berinteraksi dengan protein targetnya di tingkat atomic. Interaksi residu ligan isopulegol dengan reseptor 4KM2 ditampilkan pada Gambar 2.



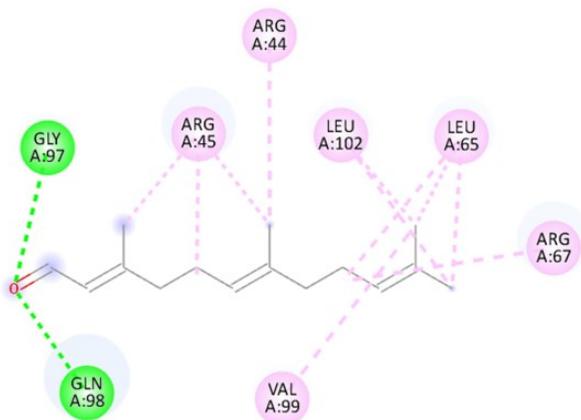
Gambar 2. Ikatan residu-ligan Isopulegol dengan reseptor 4KM2

Ikatan residu –ligan pada senyawa isopulegol dengan reseptor 4KM2 memiliki 3 ikatan dengan 1 ikatan hidrogen dan 2 ikatan VAL dan ikatan LEU dimana total residu dari ligan isopulegol dengan reseptor 4KM2 yaitu 3. Proses *docking* antara isopulegol dengan reseptor 4KM2 dapat dikatakan berhasil karena memenuhi aturan lipinski yaitu ikatan hidrogen kurang dari 10 . Sementara itu, ikatan residu ligan Linalool terhadap reseptor 1 dapat dilihat pada Gambar 3.



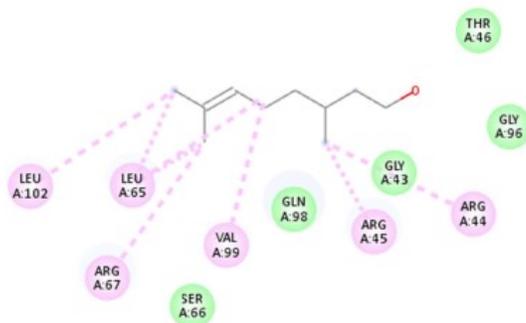
Gambar 3. Ikatan residu-ligan Linalool dengan reseptor 4KM2

Ikatan residu–ligan pada senyawa Linalool dengan reseptor 4KM2 memiliki 6 ikatan dengan 2 ikatan hidrogen dan 4 ikatan VAL, LEU, ARG. Proses *docking* isopulegol dengan reseptor 4KM2 juga dapat dikatakan berhasil karena memenuhi aturan lipinski yaitu ikatan hidrogen kurang dari 10. Selanjutnya, ikatan residu ligan farnesan dengan reseptor 1 ditampilkan pada gambar 4 berikut ini.



Gambar 4. Ikatan residu-ligan Farnesan dengan reseptor 4KM2

Ikatan residu–ligan Farnesan dengan reseptor 1 memiliki 8 ikatan dengan 2 ikatan hidrogen dan 4 ikatan VAL, LEU, ARG dan GLN. Jika Proses *docking* farnesan dengan reseptor 4KM2 juga dapat dikatakan berhasil karena memenuhi aturan lipinski yaitu ikatan hidrogen kurang dari 10. Interaksi antara ligan farnesan terhadap reseptor 4KM2 termasuk interaksi ligan dengan residu terbanyak dibandingkan dengan 3 ligan sebelumnya. Sementara itu, ikatan residu ligan citranelool dengan reseptor 4KM2 ditampilkan pada gambar 5. Ligan citranelool memiliki hasil residu yang cukup banyak dan tidak memenuhi aturan lipinski karena memiliki 11 ikatan residu hidrogen tetapi dengan perbandingan nilai konstanta inhibinsi ligan citranelool masih dapat dikatakan berhasil tetapi tidak cukup bagus seperti ketiga ligan yang sebelumnya. Hal ini dapat disebabkan karena jenis dari citranelool yang beragam dan fungsi utamanya pada umumnya digunakan sebagai esensial pengharum ruangan. Ikatan residu-ligan pada reseptor 4KM2 dapat dikatakan berhasil dengan menghasilkan residu –ligan pada ikatan hidrogen yang sudah sesuai dengan aturan lipinski.



Gambar 5. Ikatan residu-ligan Citranelool dengan reseptor 4KM2

4. KESIMPULAN

Dari dua jenis reseptor yang diuji yaitu reseptor 4KM2 dan reseptor 4KL9, hanya reseptor 4KM2 yang dapat menghasilkan proses *docking* yang valid karena memiliki nilai RMSD kurang dari 2Å. Berdasarkan pengujian yang dilakukan, ligan uji yang menghasilkan konstanta inhibisi terendah yaitu farnesan pada reseptor 1 yaitu reseptor 4KM2. Sementara itu, jika dibandingkan dengan reseptor 2 yaitu reseptor 4KL9, ligan yang memiliki konstanta inhibisi terendah yaitu citranelool, akan tetapi karena reseptor 4KL9 memiliki nilai RMSD yang sangat besar, maka dapat dikatakan pengujian ligan dengan reseptor 4KL9 gagal ataupun tidak berhasil didocking karena tidak memenuhi aturan lipinski. Berdasarkan simulasi yang dilakukan, terbukti bahwa senyawa Farnesan menunjukkan energi afinitas terendah dibandingkan dengan tiga ligan uji lainnya, yakni Linalool, Isopulegol, dan Citronellol, dengan nilai mencapai -5,3 kcal/mol. Oleh karena itu, senyawa yang ditemukan dalam Eukaliptus lemon potensial

digunakan sebagai agen resistansi obat anti tuberkulosis dengan pendekatan *in silico*. Walaupun belum ada penelitian mendalam terkait senyawa tersebut, tetapi bisa menjadi kunci awal untuk melakukan pengujian secara *in vitro* untuk memvalidasi dalam skala laboratorium terhadap senyawa Farnesol sehingga dapat menjadi obat anti-tuberculosis.

5. REFERENSI

- [1] E. Kenedyanti and L. Sulistyorini, "Analisis Mycobacterium Tuberculosis Dan Kondisi Fisik Rumah Dengan Kejadian Tuberculosis Paru," *J. Berk. Epidemiol.*, vol. 5, no. 2, pp. 152–162, 2017, doi: 10.20473/jbe.v5i2.2017.152-162.
- [2] M. F. Alfathin, D. Herawati, and T. M. Faqih, "Studi *In Silico* Senyawa Turunan Ftalosianin terhadap Reseptor InhA pada Mycobacterium tuberculosis sebagai Kandidat Senyawa Photosensitizer," *Pros. Farm.*, vol. 7, no. 2, pp. 284–291, 2021, [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.29313/voio.28107>.
- [3] Y. Faturrahman, A. Setiyono, and R. S. A, "Analisis faktor risiko kejadian tuberkulosis di wilayah puskesmas Kelurahan Cipinang Besar Utara Kota Administrasi Jakarta Timur," *J. Kesehat. komunitas Indones.*, vol. 17, no. 2, pp. 346–354, 2021.
- [4] R. Ruswanto, M. Mardhiah, R. Mardianingrum, and K. Novitriani, "Sintesis Dan Studi *in Silico* Senyawa 3-Nitro-N'-[(Pyridin-4-Yl) Carbonyl]Benzohydrazide Sebagai Kandidat Antituberculosis," *Chim. Nat. Acta*, vol. 3, no. 2, 2015, doi: 10.24198/cna.v3.n2.9183.
- [5] M. Halim, "Kepatuhan Pasien Rawat Jalan Poli Paru Dalam Penggunaan Obat Anti Tuberculosis (Oat) Di Rumah Sakit Kartika Husada Jatiasih Bekasi," *J. Farm. IKIFA*, vol. 2, no. 1, pp. 30–37, 2023.
- [6] R. F. Ramos Alvarenga, B. Wan, T. Inui, S. G. Franzblau, G. F. Pauli, and B. U. Jaki, "Airborne antituberculosis activity of Eucalyptus citriodora essential oil," *J. Nat. Prod.*, vol. 77, no. 3, pp. 603–610, 2014, doi: 10.1021/np400872m.
- [7] J. U. Ewansih, A. J. Adeleke, L. S. Orji, and I. D. Kolawole, *Therapeutic Potency of Lemon-Scented Gum (Eucalyptus Citriodora) Leaf Extract for the Development of Antibacterial Drug*, vol. 37, no. 3, 2022.
- [8] S. Mulyaningsih, F. Sporer, J. Reichling, and M. Wink, "Antibacterial activity of essential oils from Eucalyptus and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens," *Pharm. Biol.*, vol. 49, no. 9, pp. 893–899, 2011, doi: 10.3109/13880209.2011.553625.
- [9] S. H. Al-Mijalli et al., "Combination of sweet orange, lentisk and lemon eucalyptus essential oils: Optimization of a new complete antimicrobial formulation using a mixture design methodology," *Heliyon*, vol. 9, no. 9, p. e19814, 2023, doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19814.
- [10] D. S. R. Koresy and A. Jayuska, "Isolasi dan Aktivitas Antibakteri Minyak atsiri Daun Gugur Eucalyptus staigeriana," *J. Kim. Khatulistiwa*, vol. 8, no. 1, pp. 91–95, 2019.
- [11] S. Das, "Herbal Anti-Tuberculosis Medicaments: Highlighting New Advances in Therapeutics," *Int. J. Med. Pharm. Sci.*, vol. 11, no. 02, 2021, doi: 10.31782/ijmps.2021.11201.
- [12] N. C. Endriyatno and M. Walid, "Studi *In Silico* Kandungan Senyawa Daun Srikaya (*Annona squamosa* L.) Terhadap Protein Dihydrofolate Reductase Pada Mycobacterium tuberculosis," *Pharmacon J. Farm. Indones.*, vol. 19, no. 1, pp. 87–98, 2022, doi: 10.23917/pharmacon.v19i1.18044.
- [13] I. Irwan, Hajrah, and Y. Sastyarina, "Simulasi Docking Senyawa Napthoquinones Umbi Bawang Tiwai (*Eleutherine americana* Merr.) terhadap Bakteri Mycobacterium tuberculosis Docking," *J. Proceeding Mulawarman Pharm. Conf.*, vol. 1, no. April 2021, pp. 135–138, 2021, [Online]. Available: <http://prosiding.farmasi.unmul.ac.id/index.php/mpc/article/view/416/399>.
- [14] H. Lailiyah and L. Lisdiana, "Uji Aktivitas Antibakteri Senyawa Aktif Temu Kunci (*Boesenbergia rotunda*) terhadap Mycobacterium tuberculosis secara *In Silico* Antibacterial Activity of Temu Kunci (*Boesenbergia rotunda*) Active Compounds to Mycobacterium tuberculosis *In Silico*," vol. 12, pp. 132–149, 2023.