

Penulis:

Rizky Resvita R. Bahi, S.Farm., M.Farm.,

Moh. Rivaldi Mappa, S.Farm., M.Farm.,



**DOCKING MOLEKULER**  
SENYAWA BIOAKTIF

***Andrographis***  
***paniculata***

SEBAGAI KANDIDAT ANTIMALARIA

**DOCKING MOLEKULER**  
**SENYAWA BIOAKTIF**  
***Andrographis***  
***paniculata***  
**SEBAGAI KANDIDAT ANTIMALARIA**

Penulis:

Rizky Resvita R. Bahi, S.Farm., M.Farm.,  
Moh. Rivaldi Mappa, S.Farm., M.Farm.,



# **Docking Molekuler Senyawa Bioaktif *Andrographis paniculata* sebagai Kandidat Antimalaria**

Penulis:

**Rizky Resvita R. Bahi  
Moh. Rivaldi Mappa**

Desain Cover:

**Fawwaz Abyan**

Sumber Ilustrasi:

[www.freepik.com](http://www.freepik.com)

Tata Letak:

**Handarini Rohana**

Editor:

**Aas Masruroh**

ISBN:

**978-623-459-831-5**

Cetakan Pertama:

**November, 2023**

---

Hak Cipta Dilindungi Oleh Undang-Undang

**by Penerbit Widina Media Utama**

---

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

**PENERBIT:**

**WIDINA MEDIA UTAMA**

Komplek Puri Melia Asri Blok C3 No. 17 Desa Bojong Emas  
Kec. Solokan Jeruk Kabupaten Bandung, Provinsi Jawa Barat

**Anggota IKAPI No. 360/JBA/2020**

Website: [www.penerbitwidina.com](http://www.penerbitwidina.com)

Instagram: [@penerbitwidina](https://www.instagram.com/penerbitwidina)

Telepon (022) 87355370

## Kata Pengantar

Rasa syukur yang teramat dalam dan tiada kata lain yang patut kami ucapkan selain mengucap rasa syukur. Karena berkat rahmat dan karunia Tuhan Yang Maha Esa, buku yang Docking Molekuler Senyawa Bioaktif *Andrographis Paniculata* Sebagai Kandidat Antimalaria telah selesai di susun dan berhasil diterbitkan, semoga buku ini dapat memberikan sumbangsih keilmuan dan penambah wawasan bagi siapa saja yang memiliki minat terhadap pembahasan Docking Molekuler Senyawa Bioaktif *Andrographis Paniculata* Sebagai Kandidat Antimalaria.

Buku ini merupakan salah satu wujud perhatian penulis terhadap Docking Molekuler Senyawa Bioaktif *Andrographis Paniculata* Sebagai Kandidat Antimalaria. Malaria adalah penyakit serius dan mematikan yang disebabkan oleh infeksi Plasmodium falciparum yang disebarkan oleh nyamuk Anopheles. Malaria merupakan suatu penyakit menular yang menginfeksi jutaan orang, terutama di daerah tropis. Di antara kelima spesies Plasmodium, spesies yang paling sering menyerang manusia adalah spesies *P. falciparum* dan *P. vivax*. Upaya pemberantasan malaria sangat terhambat karena berkembangnya resistensi *P. falciparum* terhadap obat antimalaria yang ada saat ini seperti klorokuin, sulfadoksin-pirimetamin, amodiakuin dan kinin.

Mekanisme resistensi tersebut disebabkan oleh mutase genetik yang terjadi secara alami pada parasit malaria yang memberikan manfaat bagi parasit tersebut untuk bertahan hidup. Docking molekuler adalah salah satu metode yang digunakan untuk memprediksi konfirmasi ligan molekul kecil di dalam situs pengikatan target yang sesuai dengan tingkat keakuratan yang besar, hasil dari docking molekuler ini berupa nilai energi ikatan total yakni jumlah energi untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptor.

Senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas terbaik terhadap protein target yang terlibat dalam penyakit malaria adalah *bisandrographolide C*, *andrographiside*, *ninandrographolide*, *14-acetylandrographolide*, *daucosterol*, *andrographic acid* dan *neoandrographolide*. Senyawa-

senyawa ini memiliki peluang menjadi obat oral berdasarkan filter Lipinski, kecuali andrographiside.

Akan tetapi pada akhirnya kami mengakui bahwa tulisan ini terdapat beberapa kekurangan dan jauh dari kata sempurna, sebagaimana pepatah menyebutkan “tiada gading yang tidak retak” dan sejatinya kesempurnaan hanyalah milik tuhan semata. Maka dari itu, kami dengan senang hati secara terbuka untuk menerima berbagai kritik dan saran dari para pembaca sekalian, hal tersebut tentu sangat diperlukan sebagai bagian dari upaya kami untuk terus melakukan perbaikan dan penyempurnaan karya selanjutnya di masa yang akan datang.

Terakhir, ucapan terima kasih kami sampaikan kepada seluruh pihak yang telah mendukung dan turut andil dalam seluruh rangkaian proses penyusunan dan penerbitan buku ini, sehingga buku ini bisa hadir di hadapan sidang pembaca. Semoga buku ini bermanfaat bagi semua pihak dan dapat memberikan kontribusi bagi pembangunan ilmu pengetahuan di Indonesia.

November, 2023

Penulis

# DAFTAR ISI

<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>v</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
<b>BAB 2 MALARIA</b> .....	<b>5</b>
A. Pengertian Malaria .....	5
B. Siklus Hidup Malaria .....	6
C. Gejala Malaria dan Mekanisme Parasit Dalam Menginfeksi Eritrosit .....	8
<b>BAB 3 OBAT ANTIMALARIA</b> .....	<b>17</b>
A. Penggolongan Obat Malaria Berdasarkan Cara Kerja Obat Pada Siklus Hidup Plasmodium .....	17
B. Penggolongan Obat Antimalaria Berdasarkan Struktur Kimia Obat .....	19
C. Penggolongan Obat Antimalaria Berdasarkan Tempat Kerja Obat Pada Organel Subseluler Plasmodium .....	20
D. Mekanisme Kerja Artemisin Sebagai Antimalaria .....	24
<b>BAB 4 HASIL VALIDASI METODE</b> .....	<b>29</b>
<b>BAB 5 HASIL DOCKING MOLEKULER</b> .....	<b>31</b>
A. P. Falciparum Plasmepsin II .....	34
B. P. Falciparum Enoyl-Acyl-Carrierprotein Reductase (PFENR) .....	37
C. P. Falciparum Dihydrofolate Reductase-Thymidylate Synthase (PFDHFR-TS) .....	40
<b>BAB 6 PREDIKSI PARAMETER FARMAKOKINETIK</b> .....	<b>45</b>
<b>BAB 7 PENUTUP</b> .....	<b>51</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>53</b>
<b>PROFIL PENULIS</b> .....	<b>56</b>



## PENDAHULUAN

---

Angka kejadian penyakit malaria semakin meningkat setiap tahunnya. WHO melaporkan bahwa diperkirakan ada 247 juta kasus malaria pada tahun 2021 di 84 negara endemik malaria. Jumlah ini meningkat dari 245 juta pada tahun 2020. Berdasarkan data kementerian kesehatan, diketahui bahwa pada tahun 2022 jumlah kasus malaria di Indonesia adalah 415.140. Jumlah ini melonjak 36,29% dibandingkan tahun sebelumnya yakni 304.607 kasus. Pada tahun 2020, kematian akibat malaria meningkat sebesar 10% dibandingkan tahun 2019, menjadi sekitar 625.000. Perkiraan kematian sedikit menurun pada tahun 2021 menjadi 619.000. Antara tahun 2019 dan 2021, terdapat 63.000 kematian yang disebabkan oleh gangguan pada layanan malaria esensial selama periode Pandemi COVID-19.

Penyakit malaria disebabkan oleh infeksi *Plasmodium falciparum* yang disebarkan nyamuk *anopheles*. Berbagai upaya telah diterapkan oleh pemerintah dalam rangka menanggulangi penyakit



# **BAB 2**

## **MALARIA**

---

### **A. PENGERTIAN MALARIA**

Malaria adalah penyakit serius dan mematikan yang disebabkan oleh infeksi *Plasmodium falciparum* yang disebarkan oleh nyamuk *Anopheles*. Malaria merupakan suatu penyakit menular yang menginfeksi jutaan orang, terutama di daerah tropis. Di antara kelima spesies *Plasmodium*, spesies yang paling sering menyerang manusia adalah spesies *P. falciparum* dan *P. vivax*.

Menurunnya sensitivitas mengakibatkan pengobatan yang terus menerus dan tidak adekuat, menyebabkan timbulnya mutase parasit. Dalam beberapa tahun terakhir, *P. falciparum* telah resisten terhadap obat antimalaria. Resistensi obat antimalaria juga terjadi terhadap *P. vivax* dan dilaporkan terjadi di Papua Nugini, India, Myanmar, dan Indonesia sehingga pengobatan malaria harus disesuaikan dengan kondisi geografis masing-masing negara.



**BAB**  
**3**

## **OBAT ANTIMALARIA**

---

Penggolongan obat antimalaria dapat dibedakan menurut cara kerja obat pada siklus hidup *Plasmodium* dan berdasarkan struktur kimia obat.

### **A. PENGGOLONGAN OBAT MALARIA BERDASARKAN CARA KERJA OBAT PADA SIKLUS HIDUP *PLASMODIUM***

#### **1. Obat antimalaria skizontosida darah**

Obat antimalaria skizontosida darah adalah obat yang menyerang *Plasmodia* yang hidup di darah. Antimalaria jenis ini untuk pencegahan dan mengakhiri serangan klinis. Contohnya yaitu klorokuin, kuinin, *quinidine*, *meflogquine*, halofantrin, sulfonamida, tetrasiklin, atovakuon dan artemisinin serta turunannya.

#### **2. Obat antimalaria skizontosida jaringan**

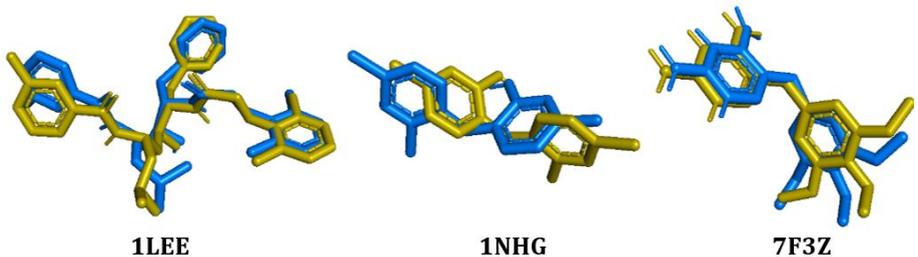
Obat antimalaria skizontosida jaringan adalah obat yang membunuh *Plasmodia* pada fase eksoeritrositik di hati,

# BAB 4

## HASIL VALIDASI METODE

---

Hasil validasi metode docking dapat diamati pada gambar 4.1. Konfirmasi ligan alami yang di docking kan kembali berwarna biru mirip dengan konfirmasi ligan alami kristalografi berwarna olive.



Gambar 4.1 *Overlay* hasil validasi metode docking

Tahap awal yang dilakukan sebelum proses docking molekuler adalah validasi metode docking dengan cara membandingkan konfirmasi ligan alami kristalografi dan ligan alami yang di docking kan kembali pada protein target. Pada validasi metode docking, parameter yang diamati adalah RMSD (*Root Mean Square*



**BAB  
5**

## HASIL DOCKING MOLEKULER

---

Struktur 3D protein target diperoleh dari RCSB PDB, dimana semua makromolekul ini memenuhi kriteria yaitu memiliki struktur tiga dimensi yang diperoleh dari hasil *x-ray* kristalografi dengan resolusi  $< 2,5 \text{ \AA}$ . Protein target yang digunakan pada penelitian ini adalah *P. falciparum Plasmeprin II*, PfENR, dan PfDHFR-TS. Ligan uji yang digunakan adalah 18 senyawa bioaktif sambilan yaitu 14-Acetylandrographolide, 14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide, 14-Deoxyandrographolide, 5-Hydroxy-3,7,8,2'-tetramethoxyflavone, 5-Hydroxy-7,8-dimethoxyflavanone, Andrografolid, Andrograpanin, Andrographic acid, Andrographiside, Andropanolide, Asam kafeat, Bisandrographolide C, Daucosterol, Isoandrographolide, Neoandrographolide, Ninandrographolide, Quercetin, dan Wogonin 5-glucoside.

Plasmeprin II merupakan enzim utama dalam siklus hidup parasit malaria, yakni protease aspartik yang terlibat dalam degradasi hemoglobin. Parasit menggunakan hemoglobin dari



**BAB  
6**

## **PREDIKSI PARAMETER FARMAKOKINETIK**

---

Farmakokinetik mencakup absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Prediksi parameter farmakokinetik untuk senyawa yang menjadi kandidat obat baru sangat penting dilakukan karena dapat digunakan untuk menentukan nasib obat di dalam tubuh. Suatu senyawa harus mencapai targetnya dalam konsentrasi yang cukup dan tetap berinteraksi dalam bentuk bioaktifnya untuk waktu yang cukup lama agar dapat memberikan efek biologis yang diharapkan. Prediksi parameter farmakokinetik ini dilakukan menggunakan *webtool* SwissADME. Adapun parameter yang diamati adalah farmakokinetik dan *drug-likeness*.

Senyawa yang diprediksi farmakokinetiknya adalah tiga senyawa terbaik yang berinteraksi dengan protein-protein target yaitu bisandrographolide C, andrographiside, ninandrographolide, 14-acetylandrographolide, daucosterol, andrographic acid dan neoandrographolide. Hasil analisis parameter farmakokinetik dapat diamati pada tabel 7.



**BAB**  
**7**

## **PENUTUP**

---

Penelitian ini merupakan penelitian eksploratif untuk mengetahui mekanisme aksi dan prediksi profil farmakokinetik dari senyawa bioaktif *A. paniculata*, dimana dari hasil penelitian ini dapat diketahui apakah senyawa-senyawa tersebut memiliki aktivitas sebagai antimalaria atau tidak. Untuk mendapatkan data interaksi yang lebih komprehensif, perlu dilakukan studi lebih lanjut menggunakan metode *molecular dynamic* serta studi hubungan kuantitatif struktur-aktivitas agar dapat dilakukan modifikasi struktur untuk meningkatkan aktivitas dan memperbaiki sifat fisikakimia.

Senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas terbaik terhadap protein target yang terlibat dalam penyakit malaria adalah bisandrographolide C, andrographiside, ninandrographolide, 14-acetylandrographolide, daucosterol, andrographic acid dan neoandrographolide. Senyawa-senyawa ini memiliki peluang

## DAFTAR PUSTAKA

- Anas, Y., Ratnani, R. D., Kurniasari, L., Hartati, I. 2020. Aktivitas antiplasmodium ekstrak hidrotropi daun sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness.) secara *in vitro* pada *Plasmodium falciparum* strain G-2300 resisten kloroquin. *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik* 17(1): 1-7. <http://dx.doi.org/10.31942/jiffk.v17i01.3479>
- Anindita, V., Mutiara, H., Mutiara, U. G. 2017. Mutasi gen kelch 13 dan resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap obat antimalaria golongan artemisinin. *Medula* 7(5): 149-153.
- Asojo, O. A., et al. 2022. Structure of Ser205 mutant plasmepsin II from *Plasmodium falciparum* at 1.8 Å in complex with the inhibitors rs367 and rs370. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography* 58: 2001-2008. <https://doi.org/10.1107/s0907444902014695>
- Bahi, R, R, R., Herowati, R., Harmastuti, N. 2020. Studi biokemoinformatika kandungan kimia daun sambiloto (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees) sebagai antihiperlikemia serta prediksi parameter farmakokinetik dan toksisitas. *Pharmacy: Jurnal Farmasi Indonesia* 17(2): 466-477. <https://doi.org/10.30595/pharmacy.v17i2.8944>
- Chaianantakul, N., et al. 2020. Antimalarial effect of cell penetrating peptides derived from the junctional region of *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase-thymidylate synthase. *Peptides* 131: 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2020.170372>

- Chakraborty, P., Ramakrishnan, M. 2016. Role of P-glycoprotein in chemotherapeutic drug resistance and mechanisms of pump deactivation to overcome MDR in cancer cells—a critical review. *Frontiers in Biomedical Sciences* 1(2):31-38.
- Daina, A., Michielin, O., Zoete, V. 2017. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports* 7:1-13. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Guedes IA, Magalhaes CS de, Dardenne LE. 2014. Receptor-ligand molecular docking. *Biophysical Review* 6: 75-87. <https://doi.org/10.1007/s12551-013-0130-2>
- Kombonglangi, R. S. 2015. Manajemen terapi malaria falciparum yang resisten terhadap klorokuin. *Journal Majority* 4(6): 27-30.
- Kupka, R. 2016. The role of folate in malaria-implication for home fortification programmes among children aged 6-59 months. *Maternal & Child Nutrition* 11(Suppl 4): 1-15. <https://doi.org/10.1111.mcn.12102>
- Latifah, N., Subarnas, A., Chaerunisaa, A. Y. 2020. Antimalaria medicine and its mechanism: a review. *Majalah Farmasetika* 5(1): 39-48. <http://dx.doi.org/10.24198/mfarmasetika.v5i1.25927>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, F. J. 2001. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 23: 3-25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
- Meng XY, Zhang HX, Mezei M, Cui M. 2011. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery.

- Current Computer-Aided Drug Design* 7: 146-157.  
<https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Muti'ah, R. 2012. Penyakit malaria dan mekanisme kerja obat-obat antimalaria. *Alchemy* 2(1): 80-91.
- Niranjan, A., Tewari, S. K., Lehri, A. 2010. Biological activities of *Kalmegh* (*Andrographis paniculata* Nees) and its active principles-a review. *Indian Journal of Natural Products and Resources* 1(2): 125-135.
- Paul, M. O., Victoria, E. B., and Stephen, A. W. 2010. The molecular mechanism of action of artemisinin-the debate continues. *Molecules* 15: 1705-1721.
- Perozzo, R., et al. 2002. Structural elucidation of the specificity of the antibacterial agent triclosan for malarial enoyl acyl carrier protein reductase. *The Journal of Biological Chemistry* 277(15): 13106-13114. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112000200>
- Resi, E. K. 2014. Effect of antimalaria herbal sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees.) on morphology changes of development and parasite *Plasmodium falciparum*. *Jurnal Info Kesehatan* 12(1): 661-671.
- Singh, I, V., and Mishra, S. 2018. Molecular docking analysis of pyrimethamine derivatives with *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase. *Bioinformation* 14(5): 232-235.  
<https://doi.org/10.6026/97320630014232>
- Wiser, M. F. 2006. Cellular and molecular of *Plasmodium*.
- World Health Organization. 2022. *World Malaria Report 2022*. Geneva: World Health Organization.

## PROFIL PENULIS



**Rizky Resvita R. Bahi, S.Farm., M.Farm.,**

Penulis lahir di Limboto Kab. Gorontalo, pada tanggal 5 Juni 1995. Dari Ayah bernama Alm. Ruslan Ali Bahi dan Ibu Kartini A. Imran, S.Pd. Penulis bertempat tinggal di Desa Ombulo, Kecamatan Limboto Barat, Kabupaten Gorontalo, Provinsi Gorontalo.

Penulis telah menyelesaikan studi strata satu di Program Studi S1 Farmasi, Universitas Negeri Gorontalo (2013-2017). Lulus strata dua di Program Studi S-2 Ilmu Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta (2019-2020).

Kariernya dimulai sebagai dosen luar biasa di Jurusan Farmasi, STIKES Surifatri Kotamobagu. Penulis mengampu beberapa mata kuliah seperti Statistika, Farmasi Fisika dan Pengantar Farmakologi Molekuler. Sekarang, penulis sudah menjadi dosen tetap di Program Studi S1 Farmasi, Institut Kesehatan dan Teknologi Graha Medika (IKTGM) Kotamobagu. Bidang kajian yang menjadi tanggungjawab penulis adalah Kimia Medisinal dan Teknologi Sediaan Farmasi. Adapun beberapa mata kuliah yang diampu oleh penulis adalah Fisika Dasar, Matematika Dasar, Biostatistika, Farmasetika Dasar, Farmasetika 1, Farmasi Fisika, dan Biofarmasetika.

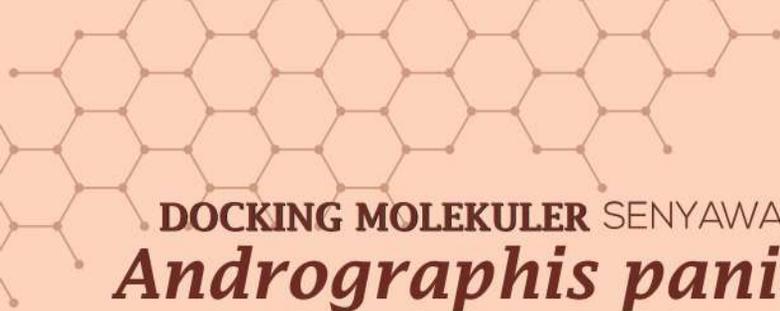


**Moh. Rivaldi Mappa, S.Farm., M.Farm.,**

Penulis lahir di Pasokan, pada tanggal 7 April 1995. Dari Ayah bernama Ridwan Mappa dan Ibu Isna Dg Matiro. Penulis bertempat tinggal di Kelurahan Pagimana, Kecamatan Pagimana, Kabupaten Banggai, Provinsi Sulawesi Tengah.

Penulis telah menyelesaikan studi strata satu di Program Studi S1 Farmasi, Universitas Negeri Gorontalo (2013-2017). Lulus strata dua di Program Studi S-2 Ilmu Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta (2019-2021).

Kariernya dimulai sebagai dosen luar biasa di STIKES Surifatri Kotamobagu dengan mengampu beberapa mata kuliah seperti mikrobiologi, farmakognosi dan farmakoterapi. Sekarang, penulis telah menjadi dosen tetap di Program Studi S1 Farmasi, Institut Kesehatan dan Teknologi Graha Medika Kotamobagu. Bidang kajian yang menjadi tanggungjawab penulis adalah Farmakognosi dan Fitokimia. Adapun beberapa mata kuliah yang diampu oleh penulis adalah Biologi Sel, Kimia Organik, Farmakognosi, Fitokimia 1, Mikrobiologi dan Biokimia.



**DOCKING MOLEKULER** SENYAWA BIOAKTIF  
*Andrographis paniculata*  
SEBAGAI KANDIDAT ANTIMALARIA

Malaria adalah penyakit serius dan mematikan yang disebabkan oleh infeksi *Plasmodium falciparum* yang disebarkan oleh nyamuk *Anopheles*. Malaria merupakan suatu penyakit menular yang menginfeksi jutaan orang, terutama di daerah tropis. Di antara kelima spesies *Plasmodium*, spesies yang paling sering menyerang manusia adalah spesies *P. falciparum* dan *P. vivax*. Upaya pemberantasan malaria sangat terhambat karena berkembangnya resistensi *P. falciparum* terhadap obat antimalaria yang ada saat ini seperti klorokuin, sulfadoksin-pirimetamin, amodiakuin dan kinin. Mekanisme resistensi tersebut disebabkan oleh mutase genetik yang terjadi secara alami pada parasit malaria yang memberikan manfaat bagi parasit tersebut untuk bertahan hidup. Docking molekuler adalah salah satu metode yang digunakan untuk memprediksi konformasi ligan molekuler kecil di dalam situs pengikatan target yang sesuai dengan tingkat keakuratan yang besar, hasil dari docking molekuler ini berupa nilai energi ikatan total yakni jumlah energi untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptor.

Senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas terbaik terhadap protein target yang terlibat dalam penyakit malaria adalah bisandrographolide C, andrographiside, ninandrographolide, 14-acetylandrographolide, daucosterol, andrographic acid dan neoandrographolide. Senyawa-senyawa ini memiliki peluang menjadi obat oral berdasarkan filter Lipinski, kecuali andrographiside.