PENAPISAN MOLEKULAR KANDIDAT OBAT SINTETIK TUBERKULOSIS TERHADAP PROTEIN TIROSIN KINASE *Mycobacterium tuberculosis*

Harry Noviardi^{*1}, Eem Masaenah¹, Rizky Ramadhan¹

¹Program Studi S1 Farmasi, Sekolah Tinggi Teknologi Industri dan Farmasi, Bogor

^{*}Korespondensi : harry.noviardi@gmail.com

ABSTRAK

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) merupakan bakteri penyebab infeksi pada penyakit Tuberkulosis (TB). Sebagian besar obat TB yang dikembangkan pada saat ini mulai dilakukan sejak 40 tahun lalu. Obat tersebut memungkinkan terjadinya resistensi terhadap *Mycobacterium tuberculosis*. Oleh karena itu perlu dikembangkan obat baru yang dapat mengobati TB. Protein tirosin kinase dapat dijadikan target pengobatan TB karena memainkan peran kunci dalam fisiologi *Mycobacterium tuberculosis* dan patogenesis. Pada penelitian ini dilakukan analisis efektifitas dari senyawa-senyawa turunan sintetik sebagai inhibitor pada penambatan molekular terhadap protein tirosin kinase yang berperan penting pada penyakit tuberkulosis. Senyawa turunan sintetik dilakukan analisis penambatan molecular. Penentuan nilai konstanta inhibisi serta visualisasi interaksi obat dilakukan menggunakan *Pymol* dan *Discovery Visualizer*. Aktivitas farmakologi atau biologi senyawa ligan ditentukan berdasarkan kriteria *Lipinski's Rule of Five*. Analisis toksisitas dengan menggunakan *Toxtree* dan *admetSAR*. Berdasarkan pada hasil penelitian diperoleh 5 kandidat senyawa potensial sebagai tuberkulosis, yaitu DC-159a, Delamid, BTZ-043, TBA-7371, dan PBTZ169 dengan nilai *binding affinity* berturut-turut -9,7; -9,6; -9,5; -9,4; dan -9,1 kkal/mol. Hasil analisis Lipinski menunjukkan bahwa semua senyawa tersebut memenuhi kriteria Lipinski. Sedangkan hasil uji toksisitas menunjukkan bahwa semua senyawa tersebut tidak berpotensi bersifat karsinogenik dan mutagenik

Kata kunci : Inhibitor, Protein Tirosin Kinase, Senyawa turunan sintetik, Tuberkulosis.

ABSTRACT

Mycobacterium tuberculosis (Mtb) is a bacteria that causes infection in Tuberculosis (TB). Most of the TB drugs developed at this time were started 40 years ago. The drug allows resistance to *Mycobacterium tuberculosis*. Therefore, it is necessary to develop new drugs that can treat TB. Protein tyrosine kinase can be targeted for TB treatment because it plays a key role in Mtb physiology and pathogenesis. In this study, an analysis of the effectiveness of synthetic derivative compounds as inhibitors of molecular docking against protein tyrosine kinase, which plays an important role in tuberculosis, was conducted. Synthetic derivatives were subjected to molecular docking analyzes. Determination of inhibition constant values and visualization of drug interactions were carried out using *Pymol* and *Discovery Visualizer*. The pharmacological or biological activity of the ligand compounds is determined based on Lipinski's Rule of Five criteria. Toxicity analysis using *Toxtree* and *admetSAR*. Based on the research results obtained 5 potential compound candidates as tuberculosis, namely DC-159a, Delamid, BTZ-043, TBA-7371, and PBTZ169 with binding affinity value respectively -9.7; -9.6; -9.5; -9.4; and -9.1 kcal / mol. The results of Lipinski analysis showed that all of these compounds met Lipinski's criteria. Meanwhile, the results of the toxicity test showed that all these compounds had no potential to be carcinogenic and mutagenic

.Keywords: Inhibitors, Synthetic hereditary compounds, Tuberculosis, Tyrosine Kinase Protein.

PENDAHULUAN

Penyakit TB disebabkan oleh bakteri Mtb yang dapat menginfeksi saluran pernapasan pada manusia. Berdasarkan pada data WHO tahun 2017, terdapat penderita TB sebanyak 10,4 juta orang dengan jumlah pasien meninggal sebesar 1,7 juta kasus. Sebanyak 0,4 juta pasien meninggal tersebut dinyatakan positif HIV. Berdasarkan laporan WHO tersebut, 1 juta anak terkena TB dan 250.000 anak meninggal akibat TB [1].

Jumlah penderita yang meninggal dari penyakit TB ini dapat disebabkan karena disebabkan tingkat kepatuhan pasien dalam pengobatan serta resistensi bakteri terhadap obat yang sudah ada. Oleh karena itu perlu dikembangkan obat yang dapat mengatasi masalah resistensi tersebut. Obat baru tersebut diharapkan dapat diminum secara oral, serta dosisi yang efektif dalam mematikan bakteri Mtb, dan murah. Pengembangan target baru pada pengobatan TB dengan mempertimbangkan waktu durasi terapi yang singkat, efektifitas terhadap bakteri resisten serta kompatibilitas pemberian bersama antiretroviral [2]. Senyawa-senyawa baru yang dikembangkan memiliki aktivitas potensial untuk melawan strain Mtb resisten. Perkembangan obat baru tersebut menjadi harapan bagi kemajuan pengobatan TB [3].

Penelitian lima tahun terakhir ini, senyawa dari bahan sintetik turunan seperti Lipiarmycin, Rotenone, Thiolactomycin, Aminopyridines, Indoles, Macrolides, Pyrazinamide, Analogues, Antimicrobial Peptides, Imidazoles, Rimonophenazines. Menjadi senyawa yang dapat berkembang sebagai penemuan obat anti-tuberkulosis baru. Senyawa anti-TB baru harus mengatasi masalah dengan baik saat ini [4].

Protein tirosin kinase memainkan peran kunci dalam fisiologi Mycobacterium tuberculosis (Mtb) dan patogenesis. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa protein tirosin kinase A yang disekresikan, PtpA, adalah penting untuk penghambatan Mtb [5].

Berdasarkan pada latar belakang Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa protein tirosin kinase A yang disekresikan, PtpA, adalah penting untuk penghambatan Mtb [5]. Oleh karena itu dilakukan penelitian terhadap efektifitas dari senyawa-senyawa turunan sintetik yang berperan penting sebagai inhibitor pada penambatan molekuler terhadap protein tirosin kinase A pada penyakit tuberkulosis. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan data interaksi secara

molekular dari turunan senyawa obat sintetik yang dapat dijadikan kandidat obat tuberkulosis baru yang dapat mengatasi masalah resistensi obat.

METODE PENELITIAN

Bahan: Struktur 3 dimensi makromolekul Protein tirosin kinase diunduh dari Protein Data Bank (PDB) melalui situs (<https://www.rcsb.org/>). Struktur ligan dari struktur senyawa bahan sintetik turunan dari Lipiarmycin, Rotenone, Thiolactomycin, Aminopyridines, Indoles, Macrolides, Pyrazinamide, Analogues, Antimicrobial Peptides, Imidazoles, Rimonophenazines. Ligan tersebut dan ligan pembanding gefinitif diunduh melalui Pubchem melalui situs (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). **Alat:** Perangkat keras yang digunakan adalah laptop Lenovo dengan spesifikasi Intel core I5 2,50 ghz, RAM 4,0 gb, sistem operasi yang digunakan Windows 8, *Autodock Tools* (*Phyton 2.7.13* dan *MGL Tools 1.5.6*) (*Scripps Research Institute*), *Open Babel 2.4.1*, *Discovery Visualizer 2016*, *Autodock Vina*, *Pymol*, *Marvin Sketch*, *Avogadro*, *Toxtree*, *Lipinski's Rule of Five* (<http://www.scfbio-itt.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>), situs online *admetSAR@LMMD* (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar1/predict/>).

Metode

Penyiapan Struktur Makromolekul dan Ligan

Makromolekul Protein tirosin kinase diunduh dalam format *.pdb. Makromolekul protein dipreparasi dengan menggunakan program *Discovery Studio Visualizer 2016*. Hasil preparasi disimpan dalam format *.pdb. Optimasi residu dilakukan dengan *Autodock Tools*. Hasilnya disimpan dalam format *.pdbqt.

Struktur ligan yang digunakan untuk pengujian berupa struktur 3 dimensi yang diunduh dari situs PubChem dengan format *.sdf. Kemudian format ligan diubah dalam bentuk *.pdb menggunakan program Open Babel. Ligan tersebut dioptimasi dengan *Autodock Tools*. Hasil optimasi disimpan dalam format *.pdbqt.

Simulasi Penambatan Molekuler

Penambatan molekuler dilakukan menggunakan software *Autodock vina*. Protein dan ligan yang telah disimpan dalam format *

.pdbqt disalin ke dalam folder vina. Simulasi vina dilakukan melalui command prompt dengan perintah docking “vina --config conf.txt --log log.txt” untuk mengetahui nilai affinity (kcal/mol) dan *Root Mean Square Distance* (RMSD), nilai ini menunjukkan kestabilan ikatan ligan dengan protein target, semakin kecil nilainya maka ikatan antar ligan dengan protein target semakin stabil dan efek yang ditimbulkan ligan terhadap protein target semakin besar [6]. Hasil penambatan dilakukan berdasarkan pada nilai energi bebas *Gibbs* terbaik. Hasil penambatan molekul dengan energi *Gibbs* terbaik kemudian divisualisasikan melalui program dan *Pymol*.

Analisis Lipinski's Rule of Five

Analisis Lipinski's dilakukan menggunakan situs online *Lipinski's Rule of Five* (<http://www.scfbio-itt.res.in/software/drugdesign/lipinski.jsp>). Berkas *file* ligan dimasukkan ke dalam kolom input dengan format *.pdb. Parameter analisis ini terdiri atas berat molekul (< 500 dalton), jumlah hidrogen donor (< 5), jumlah akseptor hidrogen (< 10), nilai log P (< 5), dan refraktivitas molar sebaiknya diantara 40 – 130 [7]. Dari hasil analisis *Lipinski's Rule of Five* dipilih 10% senyawa potensial dari kriteria tersebut. Kemudian kandidat senyawa potensial berdasarkan analisis *Lipinski's Rule of Five* selanjutnya diuji toksisitasnya menggunakan program *Toxtree* dan situs online *admetSAR@LMMD*.

Analisis Toksisitas

Analisis toksisitas dilakukan dengan menggunakan program *Toxtree* dan situs online *admetSAR*. Parameter yang dilihat pada uji toksisitas menggunakan *Toxtree* adalah *Kroes TTC decision tree*, *Cramer Rules* dan *Benigni and Bossa rulebase*. Prediksi dilakukan dengan memasukkan berkas ligan dengan format *.sdf. Sedangkan parameter yang dilihat pada uji toksisitas melalui situs online *admetSAR* (<http://lmmd.ecust.edu.cn/admetSar1/predict/>) adalah parameter *Rat Acute Toxicity* (LD₅₀).

Prediksi ini dilakukan dengan memasukkan berkas ligan dengan format *SMILES.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Struktur Makromolekul dan Ligan

Identitas protein yang digunakan pada penelitian ini adalah 6F2X yang merupakan struktur microbakterium *Receptor* pada bakteri tuberkulosis yang diperoleh dari difraksi sinar-X dengan resolusi 1,87 Å. Struktur makromolekul yang diperoleh tersebut merupakan inhibitor kompleks dan molekul air. Molekul air harus dihilangkan sebelum proses penambatan berlangsung karena dapat mengganggu proses penambatan. Waktu penambatan akan menjadi lebih lama dengan adanya molekul air. Hal ini dapat disebabkan kompleksitas dari variabel persamaan matematika yang perlu diselesaikan [8]. Selain itu, ligan air yang terikat pada sisi aktif dapat menghalangi ligan lain untuk berikatan. Perangkat lunak *Discovery Visualizer* digunakan untuk memisahkan residu yang tidak diperlukan dari makromolekul.

Optimasi pada makromolekul dilakukan dengan cara penambahan atom hidrogen serta pengaturan parameter *grid box*. Penyesuaian terhadap pH sitoplasma sel (pH~7) dapat dilakukan dengan penambahan atom hidrogen [9]. Atom hidrogen yang ditambahkan berperan dalam struktur 3 dimensi dalam bentuk interaksi dengan ligan. Atom ini bersifat polar sehingga dapat membentuk ikatan hidrogen antara ligan dan makromolekul [10].

Muatan makromolekul dapat diperbaiki dengan pengaturan *merge non-polar*. Perbaikan dilakukan dengan menambahkan muatan *gasteiger*. Penyesuaian muatan ini bertujuan untuk mendapatkan hasil perhitungan dengan benar interaksi antara ligan dan makromolekul. Pengaturan *grid box* dilakukan untuk menentukan daerah simulasi tempat ligan yang akan di tambat pada protein target. Kemudian *file* struktur makromolekul disimpan dalam format *.pdbqt. Struktur makromolekul dapat dilihat pada Gambar 1.

Gambar 1. Struktur makromolekul Protein Tirosin Kinase A (PDB ID: 6F2X)

Pada penelitian ini ligan yang ditambahkan meliputi ligan pembanding (gefinitif), senyawa induk (protein tirosin kinase) dan ligan uji (ligan yang berpotensi menghambat bakteri tuberkulosis yang sudah bermutan. Pada penelitian ini ligan uji merupakan senyawa baru sedang berada pada pengembangan Mekanismenya adalah melalui pemutusan protein tirosin fosfatase untuk penghambatan bakteri tuberkulosis [5].

Pada tahap ini baik ligan uji maupun ligan pembanding dilakukan pengoptimasian terlebih dahulu dengan menambahkan muatan *gasteiger*. Penambahan muatan dilakukan dengan *Autodock Tools*. Muatan *gasteiger* ini secara otomatis akan ditambahkan pada ligan ketika dibuka dengan *Autodock Tools*. Semua *file* ligan disimpan dalam format *.pdbqt. Penentuan kandidat senyawa potensial didasarkan pada parameter pengujian penambatan molekuler, analisis *Lipinski's Rule of Five* serta uji toksisitas. Pada pengujian penambatan molekuler, senyawa dilihat berdasarkan nilai *binding affinity* dari senyawa tersebut. Afinitas antara reseptor dengan ligan

semakin tinggi dapat dilihat dari nilai *binding affinity* dari suatu senyawa semakin rendah, sebaliknya jika nilai *binding affinity* dari suatu senyawa semakin besar maka afinitas antara reseptor dan ligan semakin rendah [11]. Pada penelitian ini senyawa yang diuji sebanyak 22 ligan yang berpotensi menghambat bakteri tuberkulosis yang sudah bermutan (Tabel 1).

Kandidat Senyawa Potensial

Dari hasil penambatan molekuler, diperoleh 7 kandidat senyawa terbaik berdasarkan nilai *binding affinity* terkecil. Dari 7 kandidat senyawa terbaik didapatkan ligan yang paling berpotensi menghambat bakteri tuberkulosis dengan kode ligan TBI-166 yang memiliki nilai *binding affinity* sebesar -12,5 kkal/mol. Nilai ini lebih besar jika dibandingkan dengan senyawa pembandingnya (gefinitib) yaitu sebesar -9,1 kkal/mol. Namun jika senyawa tersebut tidak memenuhi kriteria dari analisis *Lipinski's Rule of Five*. Senyawa ini belum bias dikatakan baik.

Tabel 1. Senyawa ligan kandidat obat

No.	Kandidat senyawa uji		Kandidat senyawa uji
1	TBI-166	12	Q203
2	CP-ZEN-45	13	PBTZ169
3	SQ609	14	Sutezolid
4	SQ641	15	Linezolid

5	1599	16	Rifapentine
6	DC-159a	17	Bedaquiline
7	Q201	18	Pretomanid
8	BTZ-043	19	Pyrazinamide
9	TBA-7371	20	Levofloxacin
10	TBA-354	21	Moxifloxacin
11	GSK-070	22	Delamanid

Kemudian dari 22 senyawa yang akan di uji di pilih 16 kandidat senyawa terbaik berdasarkan pengujian penambatan molekuler, selanjutnya senyawa tersebut dianalisis aktivitas biologisnya menggunakan analisis *Lipinski's Rule of Five*. Dari analisis ini didapatkan bahwa semua senyawa tersebut memenuhi persyaratan dari analisis tersebut. Jadi dapat dinyatakan bahwa semua senyawa memiliki aktivitas biologis yang baik sebagai obat. Namun pada tahap ini senyawa yang dipilih sebagai kandidat senyawa terbaik juga berdasarkan pengujian penambatan molekul. Jika senyawa tersebut dinyatakan memenuhi persyaratan *Lipinski's Rule of Five* namun nilai *binding affinity* terlalu besar, maka senyawa tersebut tidak dapat dikategorikan sebagai kandidat senyawa terbaik. Kemudian dari analisis ini diperoleh 16 kandidat senyawa terbaik yang selanjutnya akan diuji toksisitasnya.

Pada uji toksisitas, 16 kandidat senyawa terbaik diuji menggunakan perangkat lunak *Toxtree* dan *admetSAR*. Pada uji toksisitas diperoleh 5 kandidat senyawa potensial sebagai antituberkulosis yang sudah bermutan dengan parameter karsinogenitas, mutagenitas dan nilai LD_{50} yang memenuhi persyaratan. Selanjutnya 5 kandidat senyawa potensial ini dianalisis dan divisualisasi interaksinya untuk melihat interaksi antara ligan dengan reseptor, jarak atom antara ligan dengan ikatan serta gugus fungsi yang berikatan dengan reseptor. Data hasil pengujian kandidat senyawa potensial dapat dilihat pada Gambar 2.

Analisis *Lipinski's Rule of Five*

Pada penelitian ini diharapkan senyawa sintesis yang diduga dapat menghambat bakteri tuberkulosis yang sudah bermutan tidak hanya mampu berikatan dengan reseptor target secara baik, namun juga diharapkan senyawa tersebut mempunyai aktivitas biologis yang baik sebagai obat. Oleh karena itu, senyawa kandidat terbaik berdasarkan nilai *binding affinity* perlu dianalisis terlebih dahulu menggunakan analisis *Lipinski's Rule of Five (R05)*. R05 merupakan aturan yang dapat digunakan dalam obat untuk mengevaluasi aktivitas farmakologi maupun biologi obat tersebut sehingga dapat dibuat menjadi obat oral pada manusia.

Berdasarkan aturan tersebut, maka 22 senyawa tersebut dianalisis untuk mengetahui senyawa yang diuji memenuhi syarat atau tidaknya sesuai aturan *Lipinski's Rule of Five* menggunakan server online *Lipinski's Rule of Five*. Dari hasil penapisan *Lipinski's Rule of Five* menunjukan bahwa dari 22 senyawa sintesis yang berpotensi menghambat bakteri tuberkulosis didapatkan 16 senyawa memenuhi kriteria tersebut, sehingga kemungkinan aktif secara klinik bila diberikan secara oral karena aktivitas biologisnya baik. Sehingga pada analisis ini 16 kandidat senyawa terbaik berdasarkan analisis *Lipinski's Rule of Five* dan nilai *binding affinity* terkecil. Kemudian 16 kandidat senyawa terbaik ini selanjutnya diuji toksisitasnya.

(a)

(b)

Gambar 2. Hasil pengujian kandidat senyawa potensial (a) *binding affinity*, dan (b) konstanta inhibisi.

Toksisitas

Dalam perancangan senyawa baru yang akan digunakan sebagai obat selain senyawa tersebut mampu berikatan dengan reseptor target dan memiliki aktivitas biologis yang baik, senyawa tersebut juga tentunya harus aman bagi tubuh serta tidak menimbulkan efek toksis bagi tubuh jika senyawa obat tersebut dimetabolisme di dalam tubuh. Oleh karena itu, dalam perancangan senyawa obat baru perlu dilakukan prediksi toksisitas terhadap senyawa tersebut. Pada penelitian ini, uji toksisitas dilakukan untuk memprediksi tingkat toksisitas senyawa ligan uji yang meliputi, prediksi mutagenitas, karsinogenitas, batas paparan senyawa obat pada manusia serta nilai LD₅₀.

Hasil penapisan toksisitas dengan parameter Benigni and Bossa rulebase 16 senyawa menunjukkan hasil yang negatif terhadap genotoksik maupun non-genotoksik karsinogenik. Sedangkan resiko mutagenitas tidak ditunjukkan

oleh parameter ini. Sedangkan pada senyawa dengan kode ligan uji BTZ-043, GSK-070, Levofloxacin, linezolid, PBTZ169, Pyrazinaide dan Sutezolid menunjukkan hasil bahwa senyawa tersebut tidak bersifat genotoksik karsinogenik dan tidak bersifat non-genotoksik karsinogenik. Selain itu pada parameter ini senyawa dengan kode ligan 1599, DC-159a, Delamid, Maxifloxacin, Pretomanid, SQ609, TBA-354, dan TBA-771 menunjukkan hasil bahwa senyawa tersebut tersebut positif terhadap genotoksik dan tidak bersifat non-genotoksik karsinogenik. Kemudian pada senyawa dengan kode ligan uji Q201 menunjukkan hasil bahwa senyawa tersebut positif terhadap genotoksik dan tidak bersifat non-genotoksik karsinogenik.serta tidak berpotensi bersifat karsinogenik berdasarkan QSAR.

Tabel 2. Hasil Prediksi Toksisitas menggunakan *Toxtree*

Kode Ligan	Parameter		
	<i>Cramer Rules</i>	<i>Benigni and Bossa rulebase</i>	<i>Kroes TTC decision tree</i>
Gefinitib	III	8.9	I
1599	III	1.9	II

BTZ-043	III	8.9	I
DC-159a	III	1.9	II
Delamanid	III	1.9	II
GSK-070	III	8.9	I
Levofloxacin	III	8.9	I
Linezolid	III	8.9	I
Maxifloxacin	III	1.9	II
PBTZ169	III	8.9	I
Pretomanid	III	1.9	II
Pyrazinamide	III	8.9	I
Q201	III	1.6.9	II
SQ609	III	1.9	II
Sutezolid	III	8.9	I
TBA-354	III	1.9	II
TBA-7371	III	1.9	II

Keterangan :

I: Senyawa diduga tidak aman dan memiliki resiko bagi kesehatan

II: Resiko toksisitas dapat diabaikan

III: *High (Class III)*

1: Peringatan struktur untuk sifat genotoksik karsinogenik

3: Berpotensi mengalami mutasi oleh *S. Typhimurium* berdasarkan *QSAR*4: Tidak berpotensi mengalami mutasi oleh *S. Typhimurium* berdasarkan *QSAR*6: Tidak berpotensi bersifat karsinogen berdasarkan *QSAR*

8: Tidak bersifat genotoksik karsinogenik

9: Tidak bersifat *non*-genotoksik karsinogenik

Pada ligan pembandingan menunjukkan hasil bahwa senyawa tersebut negatif terhadap genotoksik dan nongenotoksik karsinogenik. Hasil parameter Kroes TTC decision tree menunjukkan bahwa dari 16 senyawa modifikasi termasuk ke dalam kategori 1 yaitu tidak aman dan memiliki resiko bagi kesehatan. Sedangkan senyawa dengan kode ligan 1599, DC-159a, Delamid, Maxifloxacin, Pretomanid, Q201, SQ609, TBA-354 dan TBA-771 termasuk ke dalam kategori 2 yaitu menunjukkan bahwa resiko toksisitas dari senyawa dapat diabaikan. Hasil ligan pembandingan (Gefinitib) menunjukan hasil bahwa senyawa tersebut termasuk ke dalam kategori 1 yaitu senyawa tidak aman dan memiliki resiko bagi kesehatan. Hasil prediksi toksisitas ligan uji menggunakan Toxtree dapat dilihat pada Tabel 2. Selanjutnya ligan uji diprediksi toksisitasnya menggunakan admetSAR untuk mengetahui nilai LD₅₀ dari senyawa tersebut. Pada tahap ini ligan uji

dianalisis dengan memasukan file ligan dengan format *SMILES. Parameter yang digunakan pada analisis ini adalah nilai *Rat Acute Toxicity* (LD₅₀). Dari hasil prediksi menggunakan admetSAR didapatkan hasil bahwa semua ligan masuk ke dalam kategori tidak toksik karena rentang nilai dosisnya >15 g/kg. Hasil prediksi toksisitas menggunakan admetSAR dapat dilihat pada Gambar 3. Penapisan dari sebanyak 16 kandidat senyawa terbaik didapatkan 5 kandidat senyawa potensial sebagai antituberkulosis. Kandidat senyawa potensial didapatkan dengan menganalisis ikatan hidrogen dan ikatan hidrofob yang terbentuk dari senyawa modifikasi dengan protein target. Lima kandidat senyawa potensial yang diperoleh yaitu DC- 159a, Delamid, BTZ-043, TBA-7371, dan PBTZ169 (Tabel 3).

Gambar 3. Hasil Prediksi Toksisitas menggunakan *admetSAR***Tabel 3. Kandidat Senyawa Potensial**

Kode Ligan	Rumus Molekul Ligan	Binding Affinity (kcal/mol)
Gefinitib		-9,1
DC-159a		-9,7
Delamid		-9,6

BTZ-043

-9,5

TBA-7371

-9.4

PBTZ16

-9.1

SIMPULAN

Berdasarkan pada hasil penelitian didapatkan 5 kandidat senyawa potensial sebagai antituberkulosis dengan parameter nilai *binding affinity*, konstanta inhibisi, aturan *Lipinski's Rule of Five* yang meliputi berat molekul, H- donor, H-akseptor, nilai logP serta refraktivitas molar dan parameter uji toksisitas yang meliputi uji *Benigni and Bossa rulebase*, *Cramer Rules*, *Kroes TTC decision tree* dan nilai LD50. Kandidat senyawa potensial didapatkan dengan menganalisis ikatan

hidrogen dan ikatan hidrofob yang terbentuk dari senyawa modifikasi dengan protein target. Lima kandidat senyawa potensial yang diperoleh yaitu DC- 159a, Delamid, BTZ-043, TBA-7371, dan PBTZ169 dengan nilai *binding affinity* berturut-turut -9,7 kkal/mol, -9,6 kkal/mol, -9,5 kkal/mol, -9,4 kkal/mol dan -9,1 kkal/mol. Kemudian dari hasil pengujian toksisitas senyawa potensial yang telah di uji menunjukan hasil yang baik atau tidak berpotensi toksisitas.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] [WHO] *World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017*. 2017. WHO. Geneva. 15-49.
- [2] Tripathi, R.P., Tewari, N., Dwivedi, N., Tiwari, V. K., 2005, Fighting Tuberculosis: an Old.Disease with New Challenges, *Medical Research Reviews*, 25, 93-131.
- [3] Villemagne B, Crauste C, Flipo M, Baulard AR, Déprez B, 2012, Tuberculosis: the drug development pipeline at a glance. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 51: 1-16
- [4] Quan, D., Nagalingam, G., Payne, R., Triccas, J. A. 2017. New tuberculosis drug leads from naturally occurring compounds. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society*

- for Infectious Diseases*, 56, 212–220.
- [5] Wong, D., Li, W., Chao, J. D., Zhou, P., Narula, G., Tsui, C., Ko, M., Xie, J., Martinez-Frailes, C., Av-Gay, Y. 2018. Protein tyrosine kinase, PtkA, is required for Mycobacterium tuberculosis growth in macrophages. *Scientific reports*. 8(1), 155.
- [6] Mubarak, M.F., Dewi, A., Ainun, W., Jenie., Septiseptyani, E.P., Edy, M. 2008. Peningkatan Aktivitas Sitotoksik Doxorubisin Terhadap Sel Kanker Payudara MCF-7 Menggunakan Ekstrak Etanolik Daun Awar-Awar (*Ficus septia Burm.F*). Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. *Prosiding Kongres Ilmiah ISFI*. XVI: 1-8.
- [7] Lipinski, C.A. 2004. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. *Drug Discov. Today Technol.* 1, 337-341.
- [8] Cole, J. C., J. W. Nissink & O. Taylor. 2005. *Protein-Ligand Docking and Virtual Screening with GOLD*. In J. Alvarez & B. Shoichet. Virtual Screening in Drug Discovery. Boca Raton: CRC Press
- [9] Drie, J. H. 2005. *Pharmacophore-Based Virtual Screening: A Partical Prespective*. In J. Alvarez & B. Shoichet. Virtual Screening in Drug Discovery. Boca Raton: CRC Press.
- [10] Yannuar, Arry. 2012. Penambatan Molekular Praktek dan Aplikasi pada Virtual Screening. Depok: Fakultas Farmasi Universitas Indonesia.
- [11] Saputri, K.E., Nurul, F., Erwinda, K., Dedy P., Broto, S. 2016. *Docking Moleculer* potensi antidiabetes Melitus Tipe 2 Turunan Zerumbon sebagai Inhibitor Aldosa Reduktase dengan Autodock Vina. *Chimica et Natura* 4(1): 16-20.