

HKSA dan *Molecular Docking* Turunan *Benzo[d]Oxazol-2(3H)-One* sebagai Penghambat Enzim InhA *Mycobacterium Tuberculosis*

Rizal Fadhlullah *, Arlina Prima Putri, Taufik Muhammad Fakhri

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

rizalfadhlullah7@gmail.com, arlina.prima.p@unisba.ac.id, taufikmuhammadf@gmail.com

Abstract. Benzo[d]oxazol-2(3H)-one derivative compounds are known as inhibitors of the Enoyl acyl carrier protein reductase (InhA) enzyme which is an enzyme that forms the cell wall of mycobacterium tuberculosis bacteria. This study aims to determine the quantitative structure activity relationship (HKSA) on benzo[d]oxazol-2(3H)-one derivatives as a reference for the design of new drug compounds and to determine the interaction and affinity of new compounds with the InhA enzyme using molecular docking studies. The results of HKSA analysis show that the predicted MIC value is influenced by several descriptors, namely LogP, LogS, molar refractivity, and dipole moment. The HKSA model obtained has an R^2 value of 0.845, an internal validation value Q^2 of 0.552, Fhit/Ftab of 2,842 and a prediction R^2 value of 0.89. Based on the model, 11 new compounds of benzo[d]oxazole-2(3H)-one derivatives were produced that are predicted to have higher biological activity than the reference compound. Molecular docking study of Benzo[d]oxazol-2(3H)-one derivatives with Inh A enzyme obtained from PDB code 2H7M showed that the best compound has a binding affinity value of -9.3 kcal/mol and an inhibition constant (K_i) value of 148.54 nM (nanomolar) with the best percentage of amino acid residue similarity with its natural ligand which is 55%.

Keywords: QSAR, Molecular Docking, Benzo[d]oxazole-2(3H)-one.

Abstrak. Senyawa turunan *Benzo[d]oxazol-2(3H)-one* diketahui sebagai penghambat enzim *Enoil acyl carrier protein reductase* (InhA) yang merupakan enzim pembentuk dinding sel bakteri *mycobacterium tuberculosis*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kuantitatif struktur aktivitas (HKSA) pada turunan *benzo[d]oxazol-2(3H)-one* sebagai acuan desain senyawa obat baru dan melakukan analisis molecular docking untuk mengetahui interaksi dan afinitas senyawa baru dengan enzim InhA. Hasil analisis HKSA menunjukkan bahwa nilai MIC prediksi dipengaruhi oleh beberapa deskriptor, yaitu LogP, LogS, molar refractivity, dan momen dipol. Model HKSA yang diperoleh memiliki nilai R^2 sebesar 0,845, nilai validasi internal Q^2 sebesar 0,552, Fhit/Ftab sebesar 2,842 dan nilai R^2 prediksi sebesar 0,89. Berdasarkan model tersebut, dihasilkan 11 senyawa baru turunan *benzo[d]oksazol-2(3H)-one* yang diprediksi memiliki aktivitas biologis lebih tinggi dibandingkan senyawa acuan. Studi molecular docking turunan *benzo[d]oxazol-2(3H)-one* dengan enzim Inh A yang didapat dari PDB kode 2H7M menunjukan senyawa terbaik memiliki nilai *binding affinity* sebesar -9,3 kcal/mol dan nilai konstanta inhibisi (K_i) sebesar 148,54 nM (nanomolar) dengan presentase kemiripan residu asam amino yang paling baik dengan ligand alaminya yaitu 55%.

Kata Kunci: HKSA, Molecular Docking, Benzo[d]oxazol-2(3H)-one.

A. Pendahuluan

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksius yang ditimbulkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*, di mana organ paru-paru menjadi lokasi yang paling umum diserang. Penyakit ini masih tergolong sebagai salah satu penyebab kematian tertinggi di dunia (Migliori et al., 2021). Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pada tahun 2021 tercatat sebanyak 969.000 kasus TB, atau setara dengan 354 kasus per 100.000 penduduk. Jumlah kematian akibat TB diperkirakan mencapai 144.000 jiwa, yaitu sekitar 52 kematian per 100.000 penduduk. Tingginya angka kejadian ini mencerminkan perlunya perhatian yang lebih serius dalam penanggulangan TB. Proses pengobatan TB umumnya berlangsung selama kurang lebih enam bulan dan memerlukan kedisiplinan dalam menjalani terapi secara rutin. Namun, efektivitas terapi tidak selalu optimal karena beberapa pasien mengalami kegagalan dalam penyembuhan, yang kerap disebabkan oleh kurangnya ketepatan dalam pelaksanaan pengobatan. Pengobatan lini pertama TB mencakup penggunaan empat jenis obat utama, yaitu Isoniazid, Rifampisin, Pyrazinamide, serta Ethambutol (Kemenkes RI, 2022).

Berdasarkan penelitian *in vitro* yang dilakukan Pedgaonkar pada tahun 2014 Turunan *Benzo[d]oxazol-2(3H)-one* memiliki aktivitas antituberkulosis dengan menghambat enzim Inh A. Senyawa turunan *Benzo[d]oxazol-2(3H)-one* telah berhasil dikembangkan sebagai agen antibakteri, antijamur, antitumor, dan penurun lipid. Senyawa ini menjadi fokus utama dalam sintesis dan pengembangan senyawa baru yang lebih efektif untuk pengobatan Tuberkulosis (Pedgaonkar et al., 2014).

Kajian HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas) untuk menemukan korelasi yang empiris dan konsisten antara struktur senyawa kimia dengan aktivitas biologis dari senyawa *benzo[d]oxazol-2(3H)-one*. Simulasi Molecular docking untuk memperkirakan senyawa yang memiliki potensi khasiat dan afinitas lebih tinggi sebagai kandidat obat baru antituberkulosis (Arba & Hadi Tjahjono, 2018).

Mengacu pada uraian di atas, maka perumusan masalah yang diangkat dalam penelitian ini adalah bagaimana metode HKSA mempengaruhi aktivitas senyawa *benzo[d]oxazol-2(3H)-one* sebagai agen anti tuberkulosis dan bagaimana interaksi senyawa obat baru turunan *benzo[d]oxazol-2(3H)-one* terhadap enzim Inh A pada *Mycobacterium tuberculosis*. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan model persamaan HKSA turunan *benzo[d]oxazol-2(3H)-one* sebagai obat anti tuberkulosis dan menentukan apakah turunan senyawa baru *benzo[d]oxazol-2(3H)-one* memiliki potensi yang lebih baik untuk mengatasi *Mycobacterium tuberculosis* melalui analisis *molecular docking*. Manfaat dari penelitian ini yaitu dapat mengetahui hasil analisis HKSA turunan *Benzo[d]oxazol-2(3H)-one* untuk memprediksi aktivitas terhadap *Mycobacterium tuberculosis* serta untuk mengetahui interaksi antara senyawa baru turunan *Benzo[d]oxazol-2(3H)-one* terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dengan melakukan simulasi *molecular docking* untuk mengevaluasi afinitas turunan *Benzo[d]oxazol-2(3H)-one* terhadap enzim *enol acyl carrier protein reductase* (InhA) yang merupakan target protein spesifik *Mycobacterium tuberculosis*.

B. Metode

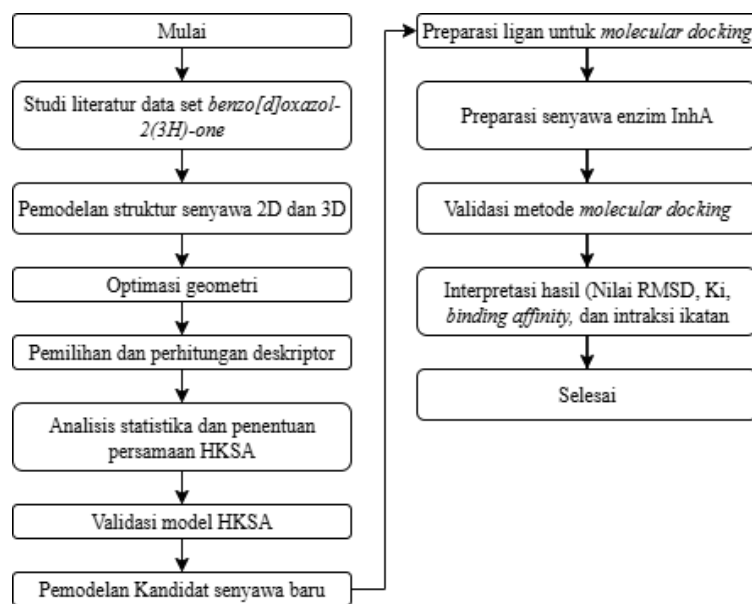
Dalam penelitian ini, dilakukan pembuatan desain senyawa baru turunan *benzo[d]oxazol-2(3H)-one* sebagai antituberkulosis yang menargetkan enzim Inh A. Pada tahapan awal dilakukan studi literatur untuk mengetahui aktivitas konsentrasi penghambatan terendah (MIC) dari 27 dataset sintesis senyawa turunan *benzo[d]oxazol-2(3H)-one* berdasarkan penelitian *in vitro* oleh Pedgaonkar pada tahun 2014. Dalam pengembangan model HKSA, data set senyawa dibagi ke dalam dua kelompok yaitu training set dan test set. Selanjutnya, struktur senyawa tersebut dioptimalkan menggunakan pendekatan *Density Functional Theory* (DFT) untuk memperoleh konfigurasi molekul yang memiliki energi paling rendah.

Pada tahap selanjutnya, Model HKSA dianalisis secara sistematis menggunakan teknik regresi multilinier untuk mengidentifikasi variabel yang paling berpengaruh terhadap aktivitas senyawa *benzo[d]oxazol-2(3H)-one*. Proses validasi model dilakukan melalui dua pendekatan, yaitu validasi silang *leave one out* (LOO) yang diukur berdasarkan nilai koefisien validasi silang (q^2), serta validasi eksternal dengan menghitung nilai MIC dari *test set* untuk menentukan koefisien korelasinya.

Selanjutnya dilakukan desain senyawa baru dengan menambahkan substitusi tertentu pada senyawa induk, kemudian dihitung aktivitas biologi MIC desain senyawa baru dengan persamaan

HKSA yang di dapat. Kemudian senyawa yang diprediksi memiliki aktivitas yang baik dipilih untuk dilakukan *molecular docking* dengan senyawa target. Pertama dilakukan persiapan reseptor target untuk *molecular docking* yang dilakukan dengan mengunduh struktur 3D Inh A yang diperoleh dari www.rcsb.org dengan kode 2H7M kemudian dilakukan validasi metode *docking* antara enzim Inh A dan ligand alami, dan interpretasi hasil dilihat dari nilai RMSD.

Selanjutnya, simulasi docking dilakukan antara turunan senyawa *benzo[d]oxazol-2(3H)-one* yang baru dengan enzim InhA menggunakan parameter yang telah divalidasi. Hasil yang di analisis meliputi nilai *binding affinity*, nilai K_i , dan interaksi pengikatan yang terbentuk antara ligan dan protein. Gambar berikut menggambarkan diagram alir penelitian :



Gambar 1. Diagram alir metode HKSA dan molecular docking turunan *Benzo[d]oxazol-2(3H)-one*

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Data set senyawa yang digunakan adalah sebanyak 27 senyawa berdasarkan penelitian in vitro (Pedgaonkar et al., 2014). Berdasarkan penelitian tersebut juga dapat diketahui aktivitas biologis yang digunakan adalah nilai konsentrasi hambat minimum (MIC) pada bakteri MTB H37Rv dalam satuan μM (microMolar) (Putri et al., 2021). Kemudian senyawa tersebut diklasifikasikan ke dalam dua kelompok, yakni sebanyak 22 senyawa dimasukkan sebagai kelompok training set dan 5 senyawa lainnya sebagai test set. Kelompok training set dimanfaatkan dalam proses pembangunan model HKSA, sementara test set berperan untuk menguji validitas model yang telah dibuat (Adeniji et al., 2018). *Test set* yang dipilih yaitu S4, S11, S14, S16 dan S27 karena dapat mewakili rentang nilai aktivitas dari *training set* yaitu dari rentang MIC 15,04 – 67,43. Berikut adalah tabel aktivitas senyawa data set :

Tabel 1. Senyawa training set dan test set (Pedgaonkar et al., 2014).

Kode senyawa	Nama Senyawa	MIC (μM)
S1*	2-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-phenylacetamide	46,59
S2*	2-(6-chloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-phenylacetamide	82,58
S3*	2-(6-nitro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-phenylacetamide	79,8
S4**	N-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)acetamide	67,43

Kode senyawa	Nama Senyawa	MIC (μM)
S5*	2-(6-chloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)acetamide	61,7
S6*	N-(2-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl)-2-(6-nitro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)acetamide	60,13
S7*	2-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(pyridin-2-yl)acetamide	46,42
S8*	2-(6-chloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(pyridin-2-yl)acetamide	82,31
S9*	2-(6-nitro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(pyridin-2-yl)acetamide	39,77
S10*	2-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(pyridin-2-ylmethyl)acetamide	88,25
S11**	2-(6-chloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(pyridin-2-ylmethyl)acetamide	39,34
S12*	2-(6-nitro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(pyridin-2-ylmethyl)acetamide	76,15
S13*	N-(furan-2-ylmethyl)-2-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)acetamide	22,95
S14**	2-(6-chloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(furan-2-ylmethyl)acetamide	40,75
S15*	N-(furan-2-ylmethyl)-2-(6-nitro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)acetamide	78,8
S16**	2-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(thiophen-2-ylmethyl)acetamide	21,66
S17*	2-(6-chloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(thiophen-2-ylmethyl)acetamide	38,72
S18*	2-(6-nitro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(thiophen-2-ylmethyl)acetamide	18,75
S19*	N-(5-nitrothiazol-2-yl)-2-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)acetamide	78,05
S20*	2-(6-chloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(5-nitrothiazol-2-yl)acetamide	17,61
S21*	2-(6-nitro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(5-nitrothiazol-2-yl)acetamide	17,11
S22*	N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)acetamide	19,21
S23*	N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-(6-chloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)acetamide	17,37
S24*	N-(benzo[d]thiazol-2-yl)-2-(6-nitro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)acetamide	33,75
S25*	N-(6-nitrobenzo[d]thiazol-2-yl)-2-(2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)acetamide	33,75
S26*	2-(6-chloro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(6-nitrobenzo[d]thiazol-2-yl)acetamide	30,88
S27**	2-(6-nitro-2-oxobenzo[d]oxazol-3(2H)-yl)-N-(6-nitrobenzo[d]thiazol-2-yl)acetamide	15,04

Keterangan : * = senyawa training set

** = Senyawa test set

Deskriptor yang di pilih sebagai training set dan test set adalah LogP, LogS, MR, MW, MV, EHOMO, ELUMO dan momen dipol, pemilihan deskriptor ini mewakili parameter hidrofobik, elektronik, dan sterik pada HKSA. Kemudian dilakukan Identifikasi senyawa pencilan karena memiliki aktivitas berada di luar daerah kurva distribusi normal dan dapat mengganggu hasil perhitungan regresi multilinier (Arba & Hadi Tjahjono, 2018). Berikut tabel senyawa outlier :

Tabel 2. Data senyawa outlier

Kode Senyawa	MIC	SDR
S5	61,7	2,315
S7	46,42	2,915
S9	39,77	1,829
S10	88,25	5,271
S13	22,95	3,061
S17	38,72	3,42
S20	17,61	4,122

Kode Senyawa	MIC	SDR
S23	17,37	-2,805
S24	33,75	-2,209

Pada data tersebut terdapat senyawa outlier atau pencilan di tandai dengan nilai SDR >2 dan < -2 sehingga senyawa tersebut perlu dibuang agar tidak mengganggu hasil perhitungan regresi multilinier. menurut penelitian yang dilakukan oleh (Arba & Hadi Tjahjono, 2018) Penentuan senyawa yang tergolong pencilan dilakukan melalui perhitungan nilai *studentized deleted residual* (SDR), di mana suatu senyawa dikategorikan sebagai pencilan apabila nilai SDR-nya berada di atas 2 atau di bawah -2 . Dalam hal ini, senyawa S9 memiliki nilai SDR sebesar 1,829. Meskipun nilai tersebut belum melampaui batas pencilan secara statistik, namun ketika dimasukkan dalam perhitungan regresi linier berganda, senyawa tersebut menyebabkan penurunan kualitas model regresi. Oleh karena itu, senyawa S9 perlu dieliminasi dari dataset (Yeni et al., 2018).

Persamaan HKSA disusun menggunakan analisis regresi multilinier dengan metode enter yang dibantu oleh program SPSS. Pemilihan regresi multilinier didasarkan pada fakta bahwa dalam pembuatan persamaan tersebut digunakan lebih dari satu parameter sifat fisikokimia berupa data deskriptor. Setelah melakukan analisis regresi multilinier didapatkan data sebagai berikut :

Tabel 3. Data senyawa outlier

Model	R ²	Standard error	Persyaratan
1	0,845	0,13	R ² = $> 0,6$ SE = < 2

Pada tabel tersebut didapatkan hasil perhitungan regresi linier R² sebesar 0,845 hal ini menunjukkan bahwa nilai koefisien R² dapat menjelaskan hubungan antara LogMIC eksperimen sebagai variabel terikat dan deskriptor sebagai variabel bebas. Pada model tersebut memiliki nilai SE (standar error) yang sangat kecil yaitu 0,13 sehingga dapat disimpulkan bahwa model tersebut memiliki ketelitian dan presisi yang baik dalam memprediksi aktivitas biologis, (Utomo et al., 2018). Berikut adalah hasil persamaan HKSA yang di dapat :

$$\text{Log}(1/\text{MIC}) \text{ prediksi} = -4,238 - 0,122 \times \text{LogP} + 0,451 \times \text{LogS} + 0,058 \times \text{MR} - 0,083 \times \text{Momen dipol}$$

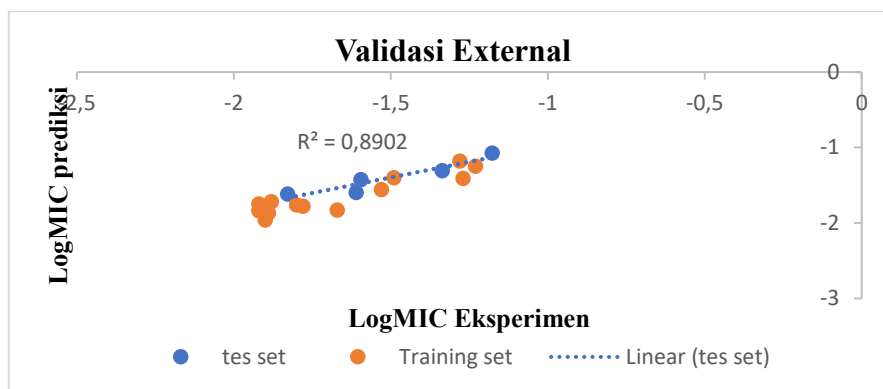
Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Krstajic et al., 2014). Validasi internal dilakukan melalui dua pendekatan, yaitu uji perbandingan nilai Fhitung terhadap Ftabel untuk mengevaluasi pengaruh kolektif dari deskriptor terhadap aktivitas inhibisi, serta metode *leave one out cross validation* (LOOCV) untuk menilai akurasi dan kelayakan model regresi linear yang telah dibangun. Hasil dari perhitungan validasi internal ditunjukkan sebagai berikut. :

Tabel 4. Hasil perhitungan validasi internal

Validasi	Hasil	Syarat
Fhitung/Ftabel	2,842	>1
Q ²	0,552	$>0,5$

Berdasarkan tabel tersebut didapatkan nilai validasi internal Q2 yaitu 0,552 nilai tersebut memenuhi syarat validasi internal yaitu $> 0,5$ berdasarkan penelitian yang dilakukan (Yeni et al., 2018) validasi internal dengan metode LOOCV menjadi indikator performa dan stabilitas model. Kemudian berdasarkan data tersebut diperoleh Fhit/Ftab sebesar 2,842 yang memenuhi syarat yaitu > 1 menurut penelitian (Male et al., 2018) rasio antara nilai F hitung terhadap F tabel mencerminkan tingkat signifikansi model yang dihasilkan. Semakin besar nilai perbandingan tersebut, maka semakin tinggi pula tingkat signifikansi model. Apabila nilai F hitung/F tabel lebih dari 1, hal ini menunjukkan bahwa

model telah memenuhi kriteria signifikansi statistik pada tingkat kepercayaan sebesar 99%, sehingga model regresi yang diperoleh dapat dianggap valid dan layak digunakan untuk memprediksi senyawa baru. Validasi eksternal dilakukan dengan memanfaatkan *test set* yang dipilih berdasarkan kesesuaian rentang nilai logMIC yang terdapat pada *training set*, pada penelitian ini nilai logMIC ada pada rentang 15,04 sampai 67,43. *Test set* yang dipilih mewakili dari masing-masing rantang *training set* dimana senyawa yang dipilih sebagai *test set* adalah senyawa dengan kode S4, S11, S14, S16 dan S27. Kemudian dibuat grafik validasi eksternal dan didapatkan hasil sebagai berikut :



Gambar 1. Hasil Validasi eksternal

Berdasarkan hasil analisis, diperoleh nilai R^2 prediksi sebesar 0,89 yang menjelaskan bahwa model HKSA yang dibangun valid dan memenuhi syarat yaitu $>0,6$. Berdasarkan penelitian model HKSA yang memenuhi syarat yaitu mempunyai nilai R^2 prediksi $> 0,6$ yang menunjukkan reliabilitas dan koefisien korelasi antara *training set* dan *tes set* yang baik (Adeniji et al., 2018).

Desain senyawa baru dilakukan metode substitusi dengan penambahan substituen pada senyawa acuan S21 dengan modifikasi pada rantai samping R1 yaitu NO₂ (La Kilo et al., 2019). nilai prediksi aktivitas dari desain senyawa baru dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 5. Data prediksi aktivitas senyawa uji menggunakan persamaan HKSA

NO	Subtituen R1	Subtituen R2	MIC PRED (μM)
Acuan	NO ₂	5-nitrothiazol-2-yl	17,62
SB1	OCH ₃ -	5-nitrothiazol-2-yl	11,92
SB2	CH ₃ -	5-nitrothiazol-2-yl	17,27
SB3	Br-	5-nitrothiazol-2-yl	13,86
SB4	COOCH ₃ -	5-nitrothiazol-2-yl	6,61
SB5	I	5-nitrothiazol-2-yl	9,66
SB6	C ₂ H ₅	5-nitrothiazol-2-yl	12,01
SB7	OH-	5-nitrothiazol-2-yl	15,14
SB8	Fenil	5-nitrothiazol-2-yl	4,82
SB9	N(CH ₃) ₂	5-nitrothiazol-2-yl	7,98
SB10	CH(CH ₃) ₃	5-nitrothiazol-2-yl	8,61
SB11	C(CH ₃) ₃	5-nitrothiazol-2-yl	5,69

Modifikasi struktur senyawa baru dilakukan dengan penambahan substituen di atas dan dihitung menggunakan persamaan HKSA yang telah di validasi terdiri dari Log P, Log S, MR, dan momen dipol. Setelah dilakukan perhitungan deskriptor dengan menggunakan persamaan HKSA yang telah tervalidasi. Didapatkan 11 senyawa baru yang memiliki nilai MIC prediksi lebih kecil dibandingkan dengan nilai aktivitas pada senyawa acuan sehingga konsentrasi senyawa yang di butuhkan untuk menghambat pertumbuhan MTB lebih rendah di bandingkan senyawa acuan. Nilai MIC terendah ada pada senyawa SB8 dengan penggantian rantai samping berupa gugus fenil nilai

MIC prediksi yang di dapatkan yaitu sebesar 4,82 μM (La Kilo et al., 2019).

Metode molecular docking

Berdasarkan hasil validasi *docking* yang dilakukan didapatkan nilai RMSD yang memenuhi syarat yaitu 1,518 Å sehingga dengan hasil tersebut maka metode *docking* yang digunakan telah valid dan pengaturan parameter telah memenuhi kriteria validitas metode *docking*. Nilai RMSD mencerminkan selisih atau perbedaan posisi antara konfigurasi hasil *docking* dan struktur tiga dimensi ligan referensi yang digunakan sebagai pembanding., nilai Nilai RMSD yang lebih kecil dari 2,0 Å mencerminkan bahwa hasil simulasi mampu mereplikasi posisi ligan alami secara akurat . (Rachmania, 2019).

Analisis *docking* pada ligan uji di lakukan untuk mengetahui nilai *binding affinity* dan juga konstanta inhibisi pada ligan uji terhadap enzim Inh A, berikut adalah tabel hasil *docking* ligan uji terhadap enzim Inh A :

Tabel 6. Hasil *Docking* senyawa uji

Senyawa	Binding affinity (kcal/mol)	Konstanta inhibisi (nM)
ligand alami	-7,38	3900
Acuan S21	-8,62	478,05
SB1	-8,5	586,53
SB2	-8,3	896,84
SB3	-8,6	495,15
SB4	-8,4	743,43
SB5	-9,0	256
SB6	-8,3	823,87
SB7	-8,5	574,93
SB8	-9,3	148,54
SB9	-8,1	1220
SB10	-8,5	568,30
SB11	-8,0	1450

Berdasarkan data tersebut diketahui senyawa dengan nilai binding affinity dan K_i terbaik adalah senyawa SB8 dengan nilai binding affinity -9,3 yang menunjukkan tingkat kestabilan ikatan ligan reseptor yang kuat, kemudian diketahui berdasarkan tabel tersebut nilai K_i sebesar 148,54 nM (nanoMolar). Semakin kecil nilai K_i maka nilai penghambatan senyawa terhadap sisi aktif reseptor target semakin efektif sehingga terbentuk afinitas yang baik antara ligan dengan reseptor target (Hakiki et al., 2024). Analisis interaksi ikatan dilakukan dengan tujuan untuk mengidentifikasi tipe-tipe ikatan yang terbentuk antara ligan dari senyawa yang diuji dengan enzim InhA. Berikut tabel hasil intraksi senyawa uji :

Tabel 7. Data Interaksi ikatan senyawa uji

Senyawa	Kategori ikatan	Residu asam amino	Presentase kemiripan Residu asamamino
Ligand alami	Ikatan Hidrogen	A:VAL65	100%
	Ikatan Hidrogen	A:SER94	
	Ikatan Hidrogen	A:GLY96	
	Ikatan Hidrogen	A:LYS165	
	Ikatan Hidrogen	A:ASP64	
	Ikatan Hidrogen	A:GLY14	
	Ikatan Hidrogen	A:MET98	
	Ikatan Hidrogen	A:ASP64	
	Ikatan Hidrogen	A:ILE95	
	Ikatan Hidrogen	A:GLY96	

Senyawa	Kategori ikatan	Residu asam amino	Presentase kemiripan Residu asamamino
	Ikatan Hidrogen	A:LEU63	
	Hidrofobik	A:VAL65	
	Hidrofobik	A:PHE41	
	Hidrofobik	A:PHE41	
	Hidrofobik	A:MET103	
	Hidrofobik	A:ILE95	
	Hidrofobik	A:ILE122	
	Hidrofobik	A:ILE95	
	Hidrofobik	A:ILE122	
	Electrostatic	A:LYS165	
S21	Ikatan Hidrogen	A:GLY14	30%
	Ikatan Hidrogen	A:SER94	
	Ikatan Hidrogen	A:GLY96	
	Ikatan Hidrogen	A:ILE95	
	Hidrofobik	A:PHE41	
SB8	Hidrofobik	A:ILE95	50%
	Ikatan Hidrogen	A:SER94	
	Ikatan Hidrogen	A:LYS165	
	Ikatan Hidrogen	A:SER94	
	Ikatan Hidrogen	A:GLY14	
	Hidrofobik	A:PHE41	
	Hidrofobik	A:PHE41	
	Hidrofobik	A:ILE95	
	Hidrofobik	A:ILE1221	
	Hidrofobik	A:VAL65	
SB10	Hidrofobik	A:ILE122	55%
	Ikatan Hidrogen	A:GLY96	
	Ikatan Hidrogen	A:ILE95	
	Ikatan Hidrogen	A:LYS165	
	Hidrofobik	A:PHE41	
	Hidrofobik	A:PHE41	
	Hidrofobik	A:VAL65	
	Hidrofobik	A:ILE122	
	Hidrofobik	A:VAL65	
	Hidrofobik	A:PHE41	
	Hidrofobik	A:ILE95	
	Hidrofobik	A:ILE122	

Berdasarkan data tersebut senyawa SB8 memiliki presentase kesamaan residu asam amino dengan ligan alami yaitu 50% dengan ikatan hidrogen pada residu asam aminonya yaitu Ser94, Lys165 dan Gly14 sedangkan ikatan hidrofobik terdapat pada residu asam amino Phe41, Ile95, Ile122, dan Val65. Pada SB10 memiliki presentase kesamaan residu asam amino dengan ligan alami yaitu 55% dengan ikatan hidrogen pada residu asam aminonya yaitu Gly96, Ile95 dan Lys165 sedangkan ikatan hidrofobik terdapat pada asam aminonya yaitu Phe41, Val65, Ile122, dan Ile95. Tingkat kesamaan residu asam amino yang berinteraksi antara senyawa uji dan ligan alami mencerminkan adanya kecocokan dalam pola ikatan serta jenis interaksi yang terjadi pada situs aktif protein target. Oleh karena itu, senyawa uji diperkirakan mampu menunjukkan aktivitas biologis yang serupa dengan ligan alami dalam menghambat kerja enzim InhA (Ruswanto, 2015).

D. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan diketahui hasil analisa HKSA dari turunan *benzo[d]oxazol-2(3H)-one* dengan deskriptor LogP, LogS, MR dan momen dipol memiliki rumus persamaan yaitu $\text{Log (1/MIC) prediksi} = (0,122 \times \text{LogP}) + (0,451 \times \text{LogS}) + (0,058 \times \text{MR}) - (0,083$

× Momen dipol) - 4,238. Sedangkan pada studi molecular docking senyawa SB8 memiliki nilai *binding affinity* paling rendah yaitu -9,3 dengan nilai K_i yaitu 148,54 nM dan pada studi Interaksi senyawa dengan enzim Inh A, Interaksi yang paling baik ditunjukkan oleh senyawa SB8 dengan presentase kemiripan residu asam amino yaitu 50% dan SB10 yaitu 55%.

Ucapan Terimakasih

Dengan memanjatkan puji serta syukur ke hadirat Allah SWT, penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan artikel ini. Penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Ibu Dr. Arlina Prima Putri, M.Si. dan Bapak apt. Taufik Muhammad Fakhri, M.S.Farm. selaku dosen pembimbing, atas segala bimbingan, arahan, saran, dan nasehat yang telah diberikan selama proses penyusunan artikel ini. Semoga segala bantuan dan ilmu yang diberikan menjadi amal jariyah dan mendapat balasan terbaik dari Allah SWT.

Daftar Pustaka

- Adeniji, S. E., Uba, S., & Uzairu, A. (2018). QSAR Modeling and Molecular Docking Analysis of Some Active Compounds against Mycobacterium tuberculosis Receptor (Mtb CYP121). *Journal of Pathogens*, 2018, 1–24. <https://doi.org/10.1155/2018/1018694>
- Aptika Oktaviana Trisna Dewi. (2025). UJI AKTIVITAS ANTIOKSIDAN DAN PENETAPAN KADAR KAFEIN PADA SEDUHAN TEH HIJAU DENGAN VARIASI WAKTU SEDUH. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 8(1), 12–19. <https://doi.org/10.29313/jiff.v8i1.3962>
- Arba, M., & Hadi Tjahjono, D. (2018). Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas (HKSA) dan Penambatan Molekul Senyawa Turunan Benzamida sebagai Inhibitor Alosterik Mitogen Enhanced Kinase (MEK) Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) and Molecular Docking Studies of Benzamide Derivatives as Allosteric Inhibitor of Mitogen Enhanced Kinase (MEK). 4(1), 42–51. <https://doi.org/10.15408/jkv.v4i1.7545>
- Gandana, M. V., Lestari, F., & Tri Laksono, B. (2025). The Immunostimulant Effect of Raspberry (Rubus idaeus) Fruit Ethanol Extract Through Carbon Clearance Index and Organ Index. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 8(1), 20–29. <https://doi.org/10.29313/jiff.v8i1.4820>
- Hakiki, A., Banjarmasin, M., & Selatan, K. (2024). Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α . *Jurnal Ilmu Kefarmasian*, 5(2). <https://www.rcsb.org/>.
- Kemendes RI. (2022). Laporan Program Penanggulangan Tuberkulosis. In *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. https://tbindonesia.or.id/pustaka_tbc/laporan-tahunan-program-tbc-2021/
- Krstajic, D., Buturovic, L. J., Leahy, D. E., & Thomas, S. (2014). Cross-validation pitfalls when selecting and assessing regression and classification models. *Journal of Cheminformatics*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1758-2946-6-10>
- La Kilo, A., Aman, L. O., Sabihi, I., & La Kilo, J. (2019). Studi Potensi Pirazolin Tersubstitusi 1-N dari Thiosemicarbazone sebagai Agen Antimikroba melalui Uji In Silico. *Indonesian Journal of Chemical Research*, 7(1), 9–24. <https://doi.org/10.30598/ijcr.2019.7-akr>
- Male, Y. T., Sutapa, W., Yulian, D., & Pusung, A. D. (2018). PREDIKSI POTENSI ANTIKANKER SENYAWA TURUNAN XANTHON MENGGUNAKAN HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR DAN AKTIVITAS (HKSA). *Chem. Prog*, 11(1). <https://doi.org/10.35799/cp.11.1.2018.27608>

- Migliori, G. B., Ong, C. W. M., Petrone, L., D'ambrosio, L., Centis, R., & Goletti, D. (2021). The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe*, 17(3), 1–12. <https://doi.org/10.1183/20734735.0079-2021>
- Nur, S., Putra, P., Garna, H., & Rizki Akbar, M. (n.d.). *Hubungan Indeks Massa Tubuh, Kualitas Tidur, dan Tekanan Darah dengan Tingkat Stres Karyawan Pabrik PT Primastra Sandang Lestari Bandung Tahun 2022*. <https://journals.sangkurianpublisher.com/pharmacomedic>
- Pedgaonkar, G. S., Sridevi, J. P., Jeankumar, V. U., Saxena, S., Devi, P. B., Renuka, J., Yogeeswari, P., & Sriram, D. (2014). Development of benzo[d]oxazol-2(3H)-ones derivatives as novel inhibitors of Mycobacterium tuberculosis InhA. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22(21), 6134–6145. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.08.031>
- Program, S., Farmasi, S., Bakti, T., & Husada, T. (2015). MOLECULAR DOCKING EMPAT TURUNAN ISONICOTINOHYDRAZIDE PADA MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ENOYL-ACYL CARRIER PROTEIN REDUCTASE (InhA) Ruswanto. In *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada* (Vol. 13). www.rcsb.org.
- Putri, D., Pranowo, H., Wijaya, A., & Santoso, A. (2021). Model QSAR dari Turunan 3- tersubstitusi 4-Anilino Kumarin terhadap Aktivitas Anti-kanker Pankreas. *JC-T (Journal Cis-Trans): Jurnal Kimia Dan Terapannya*, 5(1), 13–19. <https://doi.org/10.17977/um0260v5i12021p013>
- Rachmania, R. A. (n.d.). *VALIDASI PROTOKOL SKRINING VIRTUAL DAN ANALISIS INTERAKSI INHIBITOR ANTIPROLIFERASI SEL KANKER BERBASIS BAHAN ALAM TERHADAP RESEPTOR CYCLIN-DEPENDENT KINASE 4 (CDK 4) VALIDATION OF VIRTUAL SCREEN PROTOCOLS AND ANALYSIS OF INHIBITOR ANTIPROLIFERATION OF CANCER CELLS BASED ON NATURAL MATERIALS ON CYCLIN-DEPENDENT KINASE 4 RECEPTOR (CDK 4)*.
- Utomo, S. B., Sanubari, F., Utami, B., & Nurhayati, N. D. (2018). Analysis of a Quantitative Relationship Between the Structure and Analgesic Activity of Meperidin Derivatives Using Semi-Empirical AM1 Method. *JKPK (Jurnal Kimia Dan Pendidikan Kimia)*, 2(3), 158. <https://doi.org/10.20961/jkpk.v2i3.12092>
- Yeni, Y., Supandi, S., & Khalishah, Y. (2018). HKSA dan Penambatan Molekuler Senyawa Turunan Kumarin sebagai Anti Kanker Kolon. *Bioeduscience*, 2(1), 45. <https://doi.org/10.29405/j.bes/45-52121355>