

ABSTRACT

RAFI ADAM AL KAHFI. 2024. PEMODELAN SENYAWA BARU TURUNAN TAM (ANTITUBERKULOSIS MULTI DRUG RESISTANT) MENGGUNAKAN PENDEKATAN HKSA BESERTA PREDISKSI PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITASNYA. SKRIPSI. PROGRAM STUDI FARMASI. UNIVERSITAS PERADABAN. Syaiful Prayogi, Eka Trisnawati

The high incidence of drug-resistant tuberculosis remained an unresolved issue, necessitating the discovery of new therapeutic agents, one of which involved the discovery of novel compounds. This study aimed to identify new compounds that were more effective against Mycobacterium tuberculosis using a Quantitative Structure-Activity Relationship approach with MOE software. The semi-empirical AM1 method was used for optimizing the training set compounds. The QSAR equation was developed using chemical descriptors and activity values (log IC50), followed by validation involving indicators such as r^2 , PRESS, q^2 , F-table/F-calculated, and Z-SCORE. New compounds were developed using the Topliss scheme, and their log IC50 values were calculated using the validated equation. The best QSAR equation obtained was $\text{Log IC50} = 6.564 - (0.000004952\text{AM1_Eele}) - (0.322\log S) - (0.061\text{vol}) + (0.023\text{VSA})$, with r^2 , PRESS, q^2 , and F-table/F-calculated values of 0.935; 0.428; 0.711; and 3.63. This equation indicated that the descriptors influencing compound activity were electronic energy (AM1_Eele), solubility (logS), molecular volume (vol), and Van der Waals surface area (VSA). Four new compound designs were obtained, showing better log IC50 activity compared to the lead compound (TAM16 = -0.81), with the lowest log IC50 value being -1.74 (R16e). Conclusion: These four compound designs had the potential for further testing through molecular docking or synthesis, followed by in vitro testing on the pks13 enzyme.

Keywords: Anti-tuberculosis, QSAR, TAM Compounds

ABSTRAK

RAFI ADAM AL KAHFI. 2024. PEMODELAN SENYAWA BARU TURUNAN TAM (ANTITUBERKULOSIS MULTI DRUG RESISTANT) MENGGUNAKAN PENDEKATAN HKSA BESERTA PREDISKSI PROFIL FARMAKOKINETIK DAN TOKSISITASNYA. SKRIPSI. PROGRAM STUDI FARMASI. UNIVERSITAS PERADABAN. Syaiful Prayogi, Eka Trisnawati

Tingginya kasus resistensi obat tuberkulosis menjadi masalah yang belum terselesaikan, penemuan agen terapi baru sangat diperlukan salah satunya dengan penemuan senyawa baru. Penelitian ini bertujuan menemukan senyawa baru yang lebih efektif melawan bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dengan pendekatan Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas menggunakan perangkat lunak MOE. Metode semiempiris AM1 digunakan pada optimasi senyawa *training set*. Persamaan HKSA dibangun menggunakan deskriptor kimia dan nilai aktivitas (log IC50) serta dilakukan validasi meliputi indikator r^2 , PRESS, q^2 , $F_{\text{tabel}}/F_{\text{hitung}}$, dan Z-SCORE. Senyawa baru dikembangkan menggunakan skema Topliss dan dihitung nilai log IC50 menggunakan Persamaan tervalidasi. Diperoleh persamaan HKSA terbaik dengan nilai $\text{Log IC}_{50} = 6,564 - (0,000004952 \cdot \text{AM1_Eele}) - (0,322 \cdot \log S) - (0,061 \cdot \text{vol}) + (0,023 \cdot \text{VSA})$ dengan indikator r^2 , PRESS, q^2 , dan $F_{\text{tabel}}/F_{\text{hitung}}$ berturut-turut: 0,935; 0,428; 0,711; dan 3,63. Persamaan tersebut menunjukkan bahwa deskriptor yang berpengaruh terhadap aktivitas senyawa adalah energi elektronik (AM1_Eele), kelarutan (logS), volume molekuler (vol) dan luas permukaan Van der Waals (VSA). Didapatkan 4 desain senyawa baru dengan aktivitas log IC50 yang lebih baik dibandingkan senyawa penuntun (TAM16 = -0,81), dengan nilai log IC50 terendah yaitu -1,74 (R16e). Kesimpulan: Empat desain senyawa tersebut berpotensi untuk dilakukan pengujian lanjutan dengan *docking molekuler* maupun dilakukan sintesis dan dilakukan uji *in vitro* pada enzim *pks13*.

Kata kunci: Anti-tuberkulosis, HKSA, Senyawa TAM