

Studi *In Silico* Senyawa Turunan Ftalosianin terhadap Reseptor InhA pada *Mycobacterium tuberculosis* sebagai Kandidat Senyawa Photosensitizer

Muhammad Fayyadl Alfathin & Diar Herawati & Taufik Muhammad Faqih
Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,
Bandung, Indonesia
email: mfayyadl12@gmail.com, diarmunawar@gmail.com, taufikmuhammadf@gmail.com

ABSTRACT: Tuberculosis is an infectious disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. The spread of these bacteria can be transmitted through the air from people infected with tuberculosis. Antibiotics are chemical compounds that can kill or inhibit the growth of bacteria. The use of antibiotics can cause resistance if they are not regularly taking antibiotics. One of the treatments of bacterial infections in addition to the use of antibiotics is the Antibacterial Photodynamic Therapy (APDT) method. APDT is a process that utilizes a light sensitive agent called a photosensitizer compound (PS). Phthalocyanin is the compound most often used as a photosensitizer compound. Phthalocyanine derivatives labeled with metals such as nickel (Ni), cobalt (Co) and copper (Cu) have antimicrobial activity. This study aims to determine the photodynamic therapeutic activity of phthalocyanine derivatives labeled with nickel (Ni), cobalt (Co), copper (Cu) as candidates for effective photosensitizer compounds attacked *Mycobacterium tuberculosis*. better photodynamic therapeutic potential compared to cobalt (Co) and copper (Cu) because of the binding energy and Inhibition Constants (IC) the phthalocyanine compound labeled with nickel metal had smallest value of -4.96 Kcal/mol and 232.96 micromolar when compared with other tests. This showed that the phthalocyanin compound with labeled nickel had metal has better affinity for the compound.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*, photosensitizer, APDT.

ABSTRAK: Tuberkulosis adalah salah satu penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyebaran bakteri tersebut dapat menular melalui percikan air liur dari orang yang terinfeksi tuberkulosis. Antibiotik adalah senyawa kimia yang dapat membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri. Penggunaan antibiotik dapat menyebabkan resistensi apabila tidak teratur dalam meminum obat antibiotik. Salah satu pengobatan infeksi bakteri selain menggunakan antibiotik adalah dengan metode Antibacterial Photodynamic Therapy (APDT). APDT adalah proses yang memanfaatkan agen sensitif cahaya yang disebut senyawa photosensitizer (PS). Ftalosianin adalah senyawa yang paling sering digunakan sebagai senyawa photosensitizer. Senyawa turunan ftalosianin yang dilabeli logam seperti nikel (Ni), kobalt (Co) dan tembaga (Cu) memiliki aktivitas antimikroba. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas terapi fotodinamik senyawa turunan ftalosianin yang dilabeli nikel (Ni), kobalt (Co), tembaga (Cu) sebagai kandidat senyawa photosensitizer yang efektif terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dari hasil yang diperoleh senyawa ftalosianin yang dilabeli dengan nikel (Ni) memiliki potensi terapi fotodinamik yang lebih baik dibandingkan dengan logam kobalt (Co) dan juga tembaga (Cu) karena dari hasil binding energy dan Konstanta Inhibisi (KI) senyawa ftalosianin yang dilabeli logam nikel memiliki nilai paling kecil yaitu sebesar -4,96 Kcal/mol dan 232,96 micromolar jika dibandingkan senyawa uji lainnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa ftalosianin yang dilabeli logam nikel memiliki afinitas ikatan senyawa yang lebih baik.

Kata kunci: *Mycobacterium tuberculosis*, photosensitizer, APDT.

1 PENDAHULUAN

Tuberkulosis adalah salah satu penyakit menular yang dapat menyerang anak-anak hingga orang dewasa. Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyebaran bakteri tersebut menular melalui udara serta dari percikan atau tetesan air liur dari seseorang yang terinfeksi Tuberkulosis saat sedang batuk atau bersin. (Kemenkes RI, 2016).

Mycobacterium tuberculosis umumnya bekerja menyerang bagian pernafasan seperti paru-paru akan tetapi bakteri ini dapat menyerang pada

organ tubuh lainnya seperti kelenjar getah bening, pleura, rongga perut, tulang dan sendi, selaput otak dan sistem gastrointestinal (Elliot, 2009).

Antibiotik adalah senyawa kimia yang dapat membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri dan juga mikroorganisme lain (Munaf, 1994).

Resistensi terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dapat terjadi karena mutasi gen dari bakteri *Myobacterium tuberculosis*. Resistensi terjadi karena penggunaan obat yang tidak tepat dan tidak teratur, sehingga menimbulkan mutasi gen (Lina., et al., 2009).

Salah satu pengobatan selain menggunakan

obat antibiotik yang sudah banyak digunakan untuk membunuh atau menghambat pertumbuhan bakteri adalah dengan menggunakan metode *Antibacterial Photodynamic Therapy* (APDT). Metode ini merupakan terapi dengan menggunakan cahaya yang disebut *photosensitizer* (PS). Dengan cahaya tampak intensitas rendah yang dengan adanya oksigen menghasilkan spesies sitotoksik. *Photosensitizer* merupakan senyawa kimia yang mampu menyerap energi cahaya dan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada panjang gelombang tertentu (Yoon et al., 2013).

Ftalosianin sebagai senyawa *photosensitizer* dapat dimodifikasi dengan menambahkan unsur logam ke dalam strukturnya agar dapat meningkatkan efektivitas dalam menghambat atau membunuh pertumbuhan bakteri pada sel atau organ tubuh manusia. Beberapa logam transisi mampu menjadi agen antibakteri selain karena memiliki toksisitas yang rendah, logam transisi mempunyai fungsi biologis dan ditemukan dalam sistem metabolisme manusia (Rizzoto, 2012).

Dengan kemajuan teknologi seperti sekarang, untuk memprediksikan apakah suatu senyawa dapat aman dan memiliki aktivitas farmakologi yang diharapkan sehingga mampu dijadikan bahan obat maka metode yang digunakan adalah metode *in silico*, yaitu metode yang digunakan dalam penemuan senyawa obat baru dengan bantuan komputer (Pranowo, 2011).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas terapi fotodinamik senyawa turunan ftalosianin yang dilabeli Nikel (Ni), Kobalt (Co), Tembaga (Cu) sebagai kandidat senyawa *photosensitizer* yang efektif terhadap *Mycobacterium tuberculosis* dengan menggunakan metode *Antibacterial Photodynamic Therapy*. Sehingga penelitian ini diharapkan bisa bermanfaat untuk solusi pengobatan yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* tanpa perlu menggunakan antibiotik.

2 METODOLOGI

Tahap pertama yang dilakukan pada penelitian ini adalah dengan membuat gambar struktur senyawa ftalosianin yang dilabeli dengan logam kobalt (Co), nikel (Ni) dan tembaga (Cu) dengan menggunakan *software Chemdraw Professional* versi 16.0 dan *software Chem3D Ultra* versi 16.0. Setelah itu, dilakukan optimasi geometri senyawa

ftalosianin yang sudah dilabeli dengan logam kobalt (Co), nikel (Ni) dan juga tembaga (Cu) dengan menggunakan *software Gauss View 5.0.8* dan *software Gaussion Versi 09*. Selanjutnya mengunduh reseptor InhA pada web protein data bank www.rscb.org dengan kode PDB 2x23. Setelah dilakukan pengunduhan, selanjutnya dilakukan preparasi menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019*. Kemudian, dilakukan validasi metode dengan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi *Autodock Tools* versi 4.2.3.

Tahap selanjutnya, dilakukan simulasi docking antara reseptor InhA dengan senyawa ftalosianin yang sudah dilabeli logam nikel (Ni), kobalt (Co), dan juga tembaga (Cu) menggunakan *software MGL Tools 1.5.6* yang dilengkapi *Autodock Tools* versi 4.2.3 setelah dilakukan simulasi *docking* kemudian hasil *docking* dianalisis dengan menggunakan *software MGL Tools 1.5.6* yang dilengkapi *Autodock tools* versi 4.2.3 tujuannya untuk dapat memprediksi nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi (KI) paling baik, serta dianalisis menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019* untuk interaksi asam amino.

Tahapan terakhir dalam pengujian ini adalah pengujian uji toksisitas pada senyawa uji dengan menggunakan *software Toxtree* versi 3.1.0 dengan melihat beberapa parameter. Parameter yang pertama yaitu *Cramer rules*, *Benigni-Bossa rulebase* dan *Kroes TTC*.

3 PEMBAHASAN DAN DISKUSI

Penentuan Parameter Fisikokimia

Penentuan parameter fisikokimia meliputi nilai ClogP, Molar Refractivity, dan bobot molekul (BM) menggunakan *software Chembiodraw versi 16.0*. Nilai yang diperoleh dari senyawa uji yaitu ftalosianin yang sudah dilabeli oleh logam kobalt, tembaga dan juga nikel dibandingkan dengan aturan lipinski (*Lipinski rules of five*) yaitu nilai ClogP kurang dari 5, bobot molekul yang baik tidak lebih dari 500g/mol, *molar refractivity* berkisar antara 40-130, donor ikatan hidrogen kurang dari 5 dan akseptor ikatan hidrogen kurang dari 10 (Lipinski et al., 2001).

ClogP

ClogP berhubungan dengan lipofilitas atau hidrofobitas molekul obat yaitu kemampuan suatu senyawa kimia untuk larut dalam lemak, minyak, lipid atau pelarut non polar karena ketika senyawa

mudah larut dalam lipid maka hal itu memudahkan senyawa tersebut untuk menembus membran biologis tubuh (Ruswanto, 2015).

Tabel 1. Nilai ClogP senyawa uji.

No	Senyawa	ClogP
1	Ftalosianin yang dilabeli logam Co	8.40
2	Ftalosianin yang dilabeli logam Cu	7.96
3	Ftalosianin yang dilabeli logam Ni	8.68

Dari data yang sudah diperoleh diatas, ketiga senyawa uji tersebut tidak memenuhi syarat aturan Lipinski, senyawa dengan nilai ClogP lebih dari 5 maka ketiga senyawa tersebut sulit menembus membran biologis tubuh (Ruswanto, 2015).

Namun apabila dibandingkan dari ketiga senyawa uji tersebut, senyawa yang memiliki lipofilitas lebih baik adalah senyawa ftalosianin yang dilabeli logam tembaga dengan nilai sebesar 7,96.

Molar Refractivity

Molar Refractivity (MR) merupakan ukuran nilai total polarisabilitas dari molekul obat. Nilai parameter yang baik menurut aturan Lipinski yaitu 40-140. (Lipinski et al., 2001).

Tabel 2. Nilai CMR senyawa uji.

No	Senyawa	CMR
1	Ftalosianin yang dilabeli logam Co	27,091
2	Ftalosianin yang dilabeli logam Cu	27,743
3	Ftalosianin yang dilabeli logam Ni	27,439

Dilihat dari Tabel 2. ketiga senyawa uji tidak memenuhi syarat aturan Lipinski. Karena nilai yang diperoleh berada dibawah rentang 40-140.

Namun, senyawa ftalosianin yang dilabeli dengan logam tembaga memiliki nilai yang lebih besar dibandingkan senyawa uji lainnya. semakin besar nilai *Molar Refractivity* maka permeabilitas senyawanya pun semakin baik.

Bobot Molekul

Parameter yang dilihat pada penentuan fisikokimia selanjutnya adalah Bobot Molekul (BM). Bobot molekul yang terlalu besar akan mengurangi efektivitas senyawa untuk masuk ke membran biologi sehingga jika terlalu besar, senyawa tersebut akan membutuhkan waktu yang lama untuk diserap oleh tubuh (Ruswanto, 2015). Nilai bobot molekul harus kurang dari 500g/mol (Lipinski et al., 2001).

Tabel 3. Nilai Bobot molekul senyawa uji.

No	Senyawa	CMR
1	Ftalosianin yang dilabeli logam Co	27,091
2	Ftalosianin yang dilabeli logam Cu	27,743
3	Ftalosianin yang dilabeli logam Ni	27,439

Dari Tabel 3. nilai ketiga senyawa tersebut tidak ada yang memenuhi syarat namun senyawa ftalosianin yang dilabeli dengan logam nikel lebih dibandingkan senyawa uji lainnya. Karena, senyawa yang memiliki nilai bobot molekul yang semakin kecil akan memudahkan untuk suatu obat diabsorpsi didalam tubuh (Ruswanto, 2015).

Optimasi Geometri

Optimasi geometri senyawa uji ini menggunakan *software Gauss View* dan *Gaussian* versi 09. Optimasi geometri bertujuan untuk meminimalkan energi dari suatu senyawa agar lebih stabil (Adnyani., et.al, 2018).

Energi total

Salah satu parameter yang dilihat pada optimasi geometri senyawa uji yaitu energi total. Nilai energi total suatu senyawa akan diperoleh dengan hasil negatif. Semakin kecil nilai energi total semakin stabil sehingga senyawa tidak mudah terganggu oleh senyawa pengotor.

Tabel 4. Nilai energi total senyawa uji.

No	Senyawa	Energi Total
1	Ftalosianin dilabeli logam Co	-303.423
2	Ftalosianin dilabeli logam Cu	-329.066
3	Ftalosianin dilabeli logam Ni	-315.917

Senyawa ftalosianin yang dilabeli dengan logam tembaga merupakan senyawa yang paling stabil, karena memiliki nilai energi total yang paling kecil dibandingkan dengan ketiga senyawa uji lainnya karena semakin kecil nilai energi total maka struktur senyawa akan semakin stabil (Ramachandran., et al., 2008).

Selisih HOMO-LUMO

Untuk melihat nilai HOMO-LUMO dari senyawa uji menggunakan *software Gauss view* 1.6 dan *Gaussian* versi 09. Tujuan dari melihat nilai selisih dari HOMO-LUMO yaitu untuk memperkirakan senyawa mana yang mengalami eksitasi atau peningkatan energi paling rendah, semakin rendah nilai selisih HOMO-LUMO artinya senyawa akan lebih mudah tereksitasi. Terjadinya eksitasi elektron disebabkan adanya

gugus kromofor. (Sari., et.al, 2017).

Tabel 5. Nilai selisih HOMO-LUMO.

No	Senyawa	HOMO	LUMO	Selisih
1	Ftalosianin dilabeli logam Co	-0,188	-0,105	0,083
2	Ftalosianin dilabeli logam Cu	-0,188	-0,103	0,085
3	Ftalosianin dilabeli logam Ni	-0,189	-0,101	0,088

Dari data yang sudah diperoleh dari hasil optimasi geometri dengan melihat parameter HOMO-LUMO, Dari ketiga senyawa tersebut, senyawa ftalosianin yang dilabeli logam kobalt lebih baik dibandingkan dengan senyawa uji lainnya. Karena, semakin kecil selisihnya maka semakin mendekati dengan nilai konformasi ligan alaminya, dan semakin kecil nilai selisih HOMO-LUMO maka fotosensitivitasnya semakin kuat.

Preparasi struktur molekul

Sebelum dilakukan preparasi struktur molekul, hal pertama yang harus dilakukan adalah dengan mengunduh stuktur makromolekul reseptor InhA, yang diunduh dari web protein data bank (www.rcsb.org) dengan kode PDB 2x23. Kemudian struktur makromolekul reseptor InhA divisualisasi menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio 2019*, reseptor InhA dihilangkan molekul airnya yang bertujuan agar tidak mengganggu pada saat proses penggabungan atau docking. Kemudian Langkah berikutnya dilakukan pemisahan antara ligan alami dan reseptor. Setelah itu dilakukan preparasi struktur molekul dengan menggunakan *software MGL Tools* yang dilengkapi dengan *Autodock Tools versi 4.2* dengan melakukan penambahan atom hidrogen pada struktur makromolekul.

Validasi metode docking

Selanjutnya dilakukan validasi metode *docking* menggunakan *software MGL Tools versi 1.5.6* yang dilengkapi dengan *Autodock Tools versi 4.2.3*. validasi metode *docking* bertujuan untuk memastikan docking antara ligan alami dengan makromolekul sudah valid. Syarat suatu metode docking dinyatakan valid apabila nilai Root Mean Deviation Square (RMSD) kurang dari 2Å. Karena apabila nilai RMSD kurang dari maka posisi ligan mendekati posisinya dengan *native ligan* sehingga metode yang digunakan akan lebih tepat. Nilai RMSD dipengaruhi oleh resolusi protein reseptor dan metode pemodelan reseptor yang digunakan (Sousa et al., 2006). sebelum melakukan *run* dengan *autodock* terlebih dahulu membuat *grid box*. Ukuran *grid box* yang digunakan yaitu 54x50x50 dengan *spacing* 0,375

dan *grid centre* $x = 0.151, y = -13.305, z = -8.619$.

Dari hasil metode validasi docking yang sudah diperoleh, dapat dilihat pada Tabel 6. diatas nilai Root Mean Deviation Square (RMSD) yang diperoleh yaitu 0,66Å, dimana hasil tersebut memenuhi syarat yang ditentukan yaitu 2Å dan menandakan bahwa ligan alami tersebut sudah valid.

Tabel 6. Nilai RMSD.

No	Run	Binding Energy	Reference RMSD
1	7	-13,96	0,66
2	10	-13,79	1,38
3	22	-13,43	1,01
4	24	-13,37	1,05
5	78	-13,25	0,98
6	29	-12,78	0,98
7	23	-12,61	1,53
8	76	-12,48	1,26
9	65	-11,93	1,89
10	100	-11,57	1,45

Simulasi docking senyawa uji

Pada simulasi docking senyawa uji, parameter yang dilihat yaitu nilai *binding energy* dan nilai Konstanta Inhibisi (KI) yang kemudian nilai tersebut dibandingkan senyawa uji mana yang mempunyai nilai paling baik. Ukuran *grid box* dan *grid center* disesuaikan dengan ukuran validasi metode *docking* yaitu dengan ukuran *grid box* 54 x 50 x 50 dan ukuran *grid centre* $x = 0.151, y = -13.305, z = -8.619$ serta *spacing* 0,375.

Tabel 7. Nilai Binding energy dan KI senyawa uji

No	Senyawa	Binding Energi (Kcal/mol)	Konstanta Inhibisi
1	Ligan Alami (NAD)	-13,96	58,52 pM (picomolar)
2	Ftalosianin dilabeli logam Co	-4,37	629,60 uM (micromolar)
3	Ftalosianin dilabeli logam Cu	-4,64	397,45 uM (micromolar)
4	Ftalosianin dilabeli logam Ni	-4,96	232,96 uM (micromolar)

Dari hasil *binding energy* yang sudah diperoleh seperti pada Tabel 7. senyawa ftalosianin yang dilabeli logam nikel memiliki nilai paling kecil dibanding senyawa uji lainnya, nilai tersebut menandakan bahwa senyawa ftalosianin yang dilabeli logam nikel memiliki ikatan ligan dan reseptor lebih stabil. Rendahnya nilai *binding energy* suatu senyawa uji berkaitan dengan adanya ikatan antara ligan dengan reseptor. Kemudian apabila dilihat dari nilai konstanta inhibisi, senyawa ftalosianin yang dilabeli dengan logam nikel memiliki nilai yang lebih kecil dibandingkan senyawa uji lainnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa ftalosianin

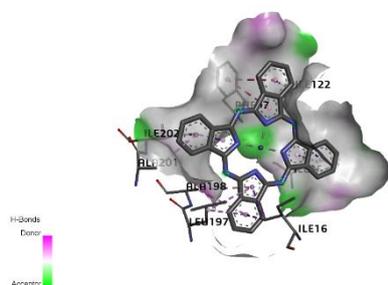
yang dilabeli logam nikel memiliki afinitas ikatan senyawa yang lebih baik jika dibandingkan dengan senyawa uji ftalosianin yang dilabeli logam kobalt dan tembaga. Afinitas merupakan kemampuan suatu senyawa untuk berikatan dengan reseptor. Semakin kecil nilai Konstanta Inhibisi (KI) semakin baik karena reaksi yang dihasilkan mengarah ke pembentukan kompleks antara senyawa dengan reseptor.

Analisis interaksi residu asam amino

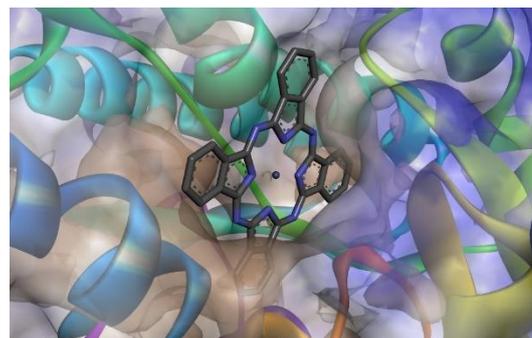
Analisis residu asam amino menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2019* dengan menggabungkan antara struktur senyawa uji dan makromolekul. Setelah itu, dapat dilihat interaksi residu asam amino dan juga beberapa parameter lain seperti jarak dan juga tipe ikatan.

Tabel 8. Hasil residu asam amino senyawa ftalosianin yang dilabeli logam kobalt.

Residu	Tipe Ikatan	Jarak
ILE16	Hidrofofik	3,404
ILE16	Hidrofofik	2,746
ILE95	Hidrofofik	3,935
ILE202	Hidrofofik	3,199
PHE97	Hidrofofik	4,013
PHE97	Hidrofofik	4,242
LEU197	Hidrofofik	5,484
ALA198	Hidrofofik	4,672
ILE95	Hidrofofik	4,73
ILE122	Hidrofofik	5,187
LEU197	Hidrofofik	5,132
ALA198	Hidrofofik	4,602
ALA201	Hidrofofik	4,061
ILE202	Hidrofofik	3,701



Gambar 1. Interaksi senyawa ftalosianin yang dilabeli logam kobalt terhadap reseptor InhA (2D).

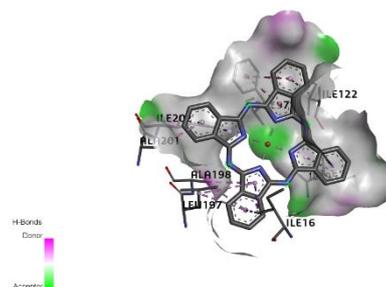


Gambar 2. Interaksi senyawa ftalosianin yang dilabeli logam kobalt terhadap reseptor InhA (3D).

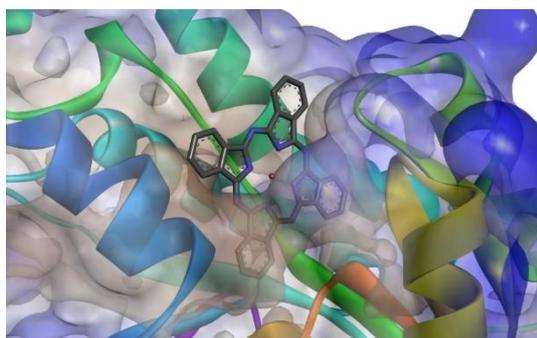
Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 8. di atas. Hasilnya menunjukkan interaksi senyawa antara ftalosianin kobalt dengan reseptor InhA menghasilkan 14 residu asam amino dan 14 ikatan hidrofobik, tiga diantaranya yaitu ILE95, ALA198, ILE122 merupakan residu asam amino yang sama dengan ligan alaminya.

Tabel 9. Hasil residu asam amino senyawa ftalosianin yang dilabeli logam tembaga.

Residu	Tipe Ikatan	Jarak
ILE16	Hidrofofik	3,398
ILE16	Hidrofofik	2,763
ILE95	Hidrofofik	3,938
ILE202	Hidrofofik	3,191
PHE97	Hidrofofik	4,066
PHE97	Hidrofofik	4,26
LEU197	Hidrofofik	5,498
ALA198	Hidrofofik	4,655
ILE95	Hidrofofik	4,684
LEU197	Hidrofofik	5,154
ALA198	Hidrofofik	4,611
ILE122	Hidrofofik	5,17
ALA201	Hidrofofik	4,078
ILE202	Hidrofofik	3,707



Gambar 3. Interaksi senyawa ftalosianin yang dilabeli logam tembaga terhadap reseptor InhA (2D).

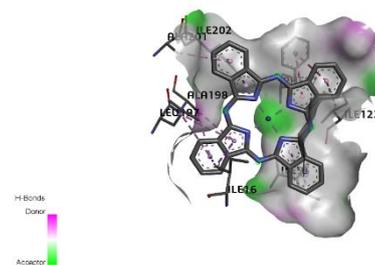


Gambar 4. Interaksi senyawa ftalosianin yang dilabeli logam tembaga terhadap reseptor InhA (3D).

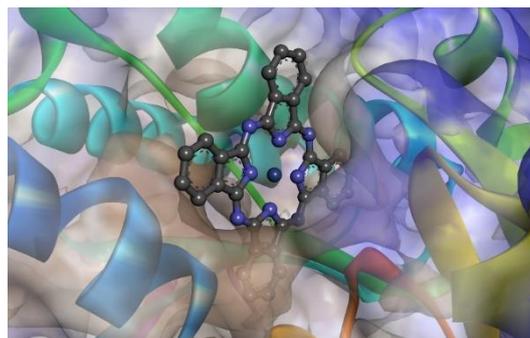
Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel V.9 diatas. Hasilnya menunjukkan interaksi senyawa ftalosianin yang dilabeli dengan logam tembaga terhadap reseptor InhA menghasilkan 14 interaksi residu asam amino dan 14 tipe ikatan hidrofobik. Lalu, hasil interaksi tersebut dibandingkan dengan ligan alaminya dan didapatkan setidaknya ada tiga yaitu ILE95, ALA198, dan ILE122.

Tabel 10. Hasil residu asam amino senyawa ftalosianin yang dilabeli logam nikel.

Residu	Tipe Ikatan	Jarak
ILE16	Hidrofobik	3,409
ILE16	Hidrofobik	2,735
ILE95	Hidrofobik	3,97
ILE202	Hidrofobik	3,209
PHE97	Hidrofobik	4,015
PHE97	Hidrofobik	4,241
LEU197	Hidrofobik	5,484
ALA198	Hidrofobik	4,679
ILE95	Hidrofobik	4,75
ILE122	Hidrofobik	5,175
LEU197	Hidrofobik	5,124
ALA198	Hidrofobik	4,606
ALA201	Hidrofobik	4,088
ILE202	Hidrofobik	3,703



Gambar 5. Interaksi senyawa ftalosianin yang dilabeli logam nikel terhadap reseptor InhA (2D)



Gambar 6. Interaksi senyawa ftalosianin yang dilabeli logam nikel terhadap reseptor InhA (3D)

Hasil yang diperoleh dapat dilihat pada Tabel 10. diatas. Ftalosianin yang dilabeli dengan logam nikel yang diinteraksikan terhadap reseptor InhA menghasilkan 14 residu asam amino dan 14 ikatan hidrofobik dimana hasil tersebut dibandingkan dengan ligan alaminya dan terdapat residu asam amino yang sama yaitu ILE95, ALA198, ILE122.

Dari ketiga senyawa tersebut sama-sama memiliki jumlah residu sebanyak 14 residu asam amino dan tiga diantaranya memiliki residu asam amino yang sama dengan ligan alaminya yaitu ILE95, ALA198, dan ILE122.

Prediksi toksisitas senyawa uji

Parameter *Cramer rules* digunakan untuk mengetahui tingkatan dari gugus fungsi suatu senyawa uji. Sedangkan untuk *Kroes TTC* digunakan untuk mengamati ambang batas paparan senyawa obat pada tubuh manusia dan *Benigni-bossa rulebase* merupakan parameter untuk mengamati resiko karsinogenitas suatu senyawa apakah menimbulkan efek toksik atau tidak.

Tabel 11. Prediksi toksisitas senyawa uji.

Senyawa	Cramer rules	Kroes TTC	Berigni-bossa rulebase
Ftalosianin dilabeli logam Co	High Class I	Negligible risk	Negatif for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity
Ftalosianin dilabeli logam Cu	High Class I	Negligible risk	Negatif for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity
Ftalosianin dilabeli logam Ni	High Class III	Substance would not be expected to be safety	Negatif for genotoxic and nongenotoxic carcinogenicity

Setelah dilakukan prediksi toksisitas senyawa uji menggunakan *software Toxtree versi 3.1.0* senyawa uji yaitu ftalosianin yang dilabeli dengan logam kobalt, nikel, dan tembaga, didapatkan hasil seperti pada Tabel 11. diatas. Dari hasil *Cramer rules* yang sudah diperoleh Ftalosianin yang dilabeli logam kobalt memiliki tingkatan toksisitas kelas satu (*High Class I*) lalu untuk ftalosianin yang dilabeli logam nikel memperoleh tingkatan kelas paling tinggi yaitu kelas tiga (*High Class III*) dan untuk ftalosianin yang dilabeli logam tembaga didapatkan hasil toksisitasnya berada pada kelas satu (*High Class I*). kemudian apabila dilihat dari parameter *Kroes TTC*, ftalosianin yang dilabeli dengan logam kobalt dan juga tembaga menghasilkan paparan resiko yang masih bisa diabaikan sedangkan untuk logam nikel menghasilkan paparan resiko yang masih berada pada ambang batas yang masih terbilang rendah. Lalu untuk parameter *Begigni-bossa rulebase* ketiga senyawa uji yaitu ftalosianin yang dilabeli dengan logam kobalt, nikel dan juga tembaga tidak menyebabkan karsinogenitas dan mutagenik (Kroes et al., 2004).

4 KESIMPULAN

Setelah dilakukan beberapa metode dan mendapat hasil serta nilai dari beberapa parameter dapat disimpulkan bahwa senyawa ftalosianin yang dilabeli dengan nikel (Ni) memiliki potensi terapi fotodinamik yang lebih baik dibandingkan dengan logam kobalt (Co) dan juga tembaga (Cu) karena dari hasil *binding energy* dan konstanta inhibisi (KI) senyawa ftalosianin yang dilabeli logam nikel memiliki nilai paling kecil yaitu sebesar -4,96 Kcal/mol dan 232,96 micromolar jika dibandingkan senyawa uji lainnya. Hal tersebut menunjukkan bahwa senyawa ftalosianin yang dilabeli logam nikel memiliki afinitas ikatan senyawa yang lebih baik.

ACKNOWLEDGE

Penulis ingin berterima kasih kepada bapak Abdul Kudus, M.Si., Ph.D selaku Dekan Fakultas MIPA Unisba, bapak Dr. apt. Suwendar, M.Si selaku ketua Prodi Farmasi Unisba, apt. Diar Herawati, M.Si. dan apt. Taufik Muhammad Faqih, M.Farm. selaku pembimbing utama dan pembimbing serta yang sudah membimbing, membantu, memberi saran serta motivasi. Tak lupa kepada keluarga besar terutama Ibu dan Ayah, teman-teman dan pihak lainnya yang sudah membantu selama proses penulisan.

DAFTAR PUSTAKA

- Adnyani, K. D., Lestari, L. W. E., Prabowo, H., Siaka, P. A. I. A., & Laksmani, N. . L. (2019). *Aktivitas dari Kuersetin sebagai agen pencerah kulit secara in silico*. Jurnal Kimia
- Elliot T, Worhington T, Osman H dan Gill M. 2009. Mikrobiologi kedokteran infeksi. Penerbit. Buku Kedokteran EGC. Jakarta: 2009
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2016. Tuberkulosis: Temukan Obati Sampai Sembuh. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementrian RI.
- Kroes R, Renwick AG, Cheeseman M, Kleiner J, Mangelsdorf I, Piersma A, Schilter B, Schlatter J, van Schothorst F, Vos JG and Wurtzen G, 2004. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. Food and Chemical Toxicology, 42, 65–83.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2001). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*
- Lina, M. R., B. Bela dan A. Yasmin. 2009. *Deteksi mutasi gen KatG Mycobacterium tuberculosis dengan metode PCR (polymerase chain reaction) - Hibridisasi dot blot menggunakan pelacak oligonukleotida bertanda 32P*. *Scientific Journal for The Applications of Isotopes and Radiation*. 5(1):54-67.
- Munaf, S., Chaidir, J. 1994. Obat Antimikroba.

Farmakologi UNSRI. EGC, Jakarta.

- Pranowo, H. D. 2011. *Pengantar Kimia Komputasi*. Lubuk Agung, Bandung
- Ramachandran, K. I., Deepa, G., & Namboori, K. (2008). Computational chemistry and molecular modeling: Principles and applications. In *Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications*.
- Rizzotto, M. 2012. Metal complexes as antimicrobial agents. In *A search for antibacterial agents*. IntechOpen. Bobbarala, V. (Ed.). 73-88
- Ruswanto, Aimi Ratnasari, dan Lilis Tuslinah. 2015. Sintesis Senyawa N'-(3,5Dinitrobenzoyl) - Isonicotinohydrazide dan Studi Interaksinya Pada Mycobacterium tuberculosis Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (INHA). *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*, Vol. 14, No. 1.
- Sari, T.M., Dira, S., 2017. Analisis Formalin Pada Ikan Asin Kembung di Beberapa Pasar Di Kota Padang Dengan Metoda Spektrofotometer Uv-Vis, *UNES Journal of Sciencetech Research*, 2, 2, 159-166.
- Sousa, S.F, Fernandes, P.A., Ramos, M.J. 2006. Protein-ligand docking: current status and future challenges. *Proteins*. 65(1):15-26.
- Yoon, I, Li, J.Z., & Shim, Y.K., 2013. Advance in Photosensitizers and Light Delivery for Photodynamic Therapy. *Clinical Endoscopy*, 46(1), pp.7-23.
- Abdurrozak Mohammad Ihsan, Syafnir Livia, Sadiyah Esti Rachmawati. (2021). *Uji Efektivitas Ekstrak Etanol Daun Angsana (Pterocarpus Indicus Willd) sebagai Biolarvasida terhadap Larva Nyamuk Culex Sp*. *Jurnal Riset Farmasi*, 1(1), 33-37.