

Molecular Docking Senyawa Caboxamycin Pada *Mycobacterium tuberculosis Polyketide Synthase 13 (Pks13)*

Lia Puspitasari^{1*}, Iis Sumiyati Nur Aripin¹, Erwi Putri Setyaningsih¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Institut Sains dan Teknologi Nasional, Jl. Moh Kahfi II, RT.13/RW.9, Srengseng Sawah, Kec. Jagakarsa, Kota Jakarta Selatan, Daerah Khusus Ibukota Jakarta, Indonesia, 12640

*E-mail korespondensi: lia.puspitasari@istn.ac.id

ABSTRAK

Senyawa caboxamycin merupakan antibiotik baru yang termasuk dalam kelompok benzoxazole yang diproduksi oleh *Streptomyces* sp. NTK 937 (*marine strain*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mekanisme penghambatan senyawa caboxamycin terhadap *Mycobacterium tuberculosis polyketide synthase 13 (Pks13)* secara *in silico* dengan metode *molecular docking*. Tahapan *molecular docking* dimulai dengan optimasi struktur senyawa caboxamycin dan streptomisin (kontrol positif) 3D, preparasi protein Pks13, validasi metode, serta *docking* senyawa caboxamycin dan streptomisin yang teroptimasi pada protein Pks13. Hasil *docking* protein Pks13 pada ligan standar adalah -144,0 kkal/mol, pada streptomisin adalah -101,7 kkal/mol, dan pada caboxamycin adalah -75,9 kkal/mol. Streptomisin dan caboxamycin memiliki ikatan hidrogen yang sama terhadap residu asam amino protein Pks13 yaitu ASN-1640 dan HIS-1664, sehingga caboxamycin memiliki mekanisme kerja dalam menghambat Pks13 pada *M.tuberculosis* secara *in silico*. Senyawa caboxamycin memiliki mekanisme molekuler dalam menghambat protein Pks13 yang ditunjukkan dengan adanya pembentukan ikatan hidrogen, sehingga senyawa caboxamycin berpotensi sebagai antituberkulosis secara *in silico*.

Kata Kunci: caboxamycin, *in silico*, molecular docking, Pks13, tuberkulosis

Molecular Docking Of Caboxamycin On *Mycobacterium tuberculosis Polyketide Synthase 13 (Pks13)*

ABSTRACT

Caboxamycin is a new antibiotic belonging to the benzoxazole group produced by *Streptomyces* sp. NTK 937 (*marine strain*). This study aims to determine the mechanism of inhibition of caboxamycin compounds against *Mycobacterium tuberculosis polyketide synthase 13 (Pks13)* in *in silico* with molecular docking method. The molecular docking stage begins with optimization of the structure of the 3D caboxamycin and streptomycin compounds (positive control), preparation of Pks13, method validation, and docking of optimized caboxamycin and streptomycin compounds on Pks13. The result of docking of Pks13 on standard ligand is -144.0 kcal/mol, on streptomycin is -101.7 kcal/mol, and on caboxamycin is -75.9 kcal/mol. Streptomycin and caboxamycin have the same hydrogen bonds to the amino acid residues of Pks13, namely ASN-1640 and HIS-1664, so that caboxamycin has a mechanism of action in inhibiting Pks13 in *M.tuberculosis* in *in silico*. Caboxamycin compounds have a molecular mechanism in inhibiting Pks13 which is indicated by the formation of hydrogen bonds, so that caboxamycin compounds have the potential as antituberculosis in *in silico*.

Keywords: caboxamycin, *in silico*, molecular docking, Pks13, tuberkulosis

PENDAHULUAN

Tuberkulosis merupakan satu dari 10 penyebab kematian dan merupakan penyebab utama dari agen infeksi tunggal (peringkat di atas HIV/AIDS) (WHO, 2020). Kasus tuberkulosis di Indonesia mengalami peningkatan dari 331.703 menjadi 562.049, meningkat 69% pada periode tahun 2015 hingga 2019. Indonesia berada di peringkat kedua setelah India dengan kenaikan kasus tuberkulosis sebesar 74% (WHO, 2020). Kasus

tuberkulosis didominasi laki-laki dengan jumlah 3 kali lebih tinggi dibandingkan perempuan (Kemenkes RI, 2018).

Terjadinya peningkatan prevalensi tuberkulosis ini berkaitan dengan *Mycobacterium tuberculosis* strain yang resisten terhadap obat (Yu *et al.*, 2018). *M.tuberculosis* merupakan bakteri tahan asam (BTA) Gram positif yang berbentuk batang (Siregar *et al.*, 2021). *M.tuberculosis* memiliki tiga komponen penyusun pada selubungnya yaitu struktur plasma

membran, dinding dan kapsul. Plasma membran memiliki peran dalam proses patologis dan menyerupai dinding Gram positif tetapi memiliki lapisan lipid ester mikolat yang seluruh komponennya memiliki peran penting dalam fisiologi dan patogenisitas (Daffe & Draper, 1997). *Polyketide synthase 13* (Pks13) merupakan target obat tuberkulosis, hal ini dikarenakan Pks13 adalah enzim esensial dalam jalur biosintesis asam mikolat pada *M. tuberculosis* (Yu et al., 2018).

Tuberkulosis (TB) disebabkan oleh bakteri *M. tuberculosis* dan sering menyerang paru-paru (*pulmonary tuberculosis*) dan dapat juga menyerang jaringan lain (*extrapulmonary tuberculosis*). Penyebaran tuberkulosis terjadi melalui udara jika seseorang terinfeksi tuberkulosis batuk, bersin atau meludah. Setiap tahun, 10 juta orang menderita tuberkulosis (WHO, 2020). Pengobatan untuk tuberkulosis menggunakan antibiotik, salah satunya adalah streptomisin, antibiotik yang berasal dari *Streptomyces* sp. Jenis antibiotik lain yang juga berasal dari *Streptomyces* sp. adalah caboxamycin. Antibiotik ini merupakan antibiotik baru yang termasuk dalam kelompok *benzoxazole* yang diproduksi dari *Streptomyces* sp. NTK 937 (*marine strain*) yang memiliki khasiat sebagai antimikroba, antikanker, dan antituberkulosis (Kamal et al., 2020). Caboxamycin merupakan metabolit sekunder dari *Streptomyces* sp. NTK 937 yang terakumulasi dalam sedimen pada kedalaman 3814 m dekat Kepulauan Canary (Hohmann et al., 2009). Caboxamycin memiliki aktivitas bakteri terhadap bakteri Gram positif, aktivitas antitumor dan aktivitas dalam penghambatan enzim terhadap fosfodiesterase (Sivalingam et al., 2019). Caboxamycin menunjukkan kemampuan aktivitas antibiotik terhadap Gram positif bakteri *Bacillus subtilis* (IC₅₀ = 8 µm), *Staphylococcus lentus* (IC₅₀ = 20 µm) dan jamur *Candida glabrata* (IC₅₀ = 117 µm) (Hohmann et al., 2009), namun belum ada data mengenai aktivitasnya sebagai anti tuberkulosis.

Senyawa caboxamycin yang berasal dari *Streptomyces* sp. NTK 937 berpotensi sebagai antituberkulosis dan antibiotik. Belum adanya uji secara *in vivo* maupun *in vitro* yang membuktikan caboxamycin sebagai senyawa yang ampuh terhadap bakteri *M. tuberculosis*, sehingga dilakukan *molecular docking* caboxamycin terhadap protein target Pks13 untuk membuktikan bahwa caboxamycin memiliki potensi sebagai antituberkulosis. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui interaksi antara Pks13 dan senyawa caboxamycin yang dapat ditentukan dengan metode penambatan molekul (*molecular docking*) atau secara *in silico* dengan menggunakan senyawa streptomisin sebagai pembanding. Metode ini dipilih sebagai awal apakah adanya interaksi antara caboxamycin dengan protein target sebelum dilakukan uji *in vitro* maupun *in vivo*.

METODOLOGI PENELITIAN

Bahan. Struktur senyawa caboxamycin dan streptomisin dalam bentuk 3 dimensi yang diunduh pada *website*

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Struktur protein target *polyketide synthase 13* (Pks13) (PDB ID : 5V3Y) yang diunduh pada *website* PDB (*Protein Data Bank*) yaitu: <https://www.rcsb.org/pdb>.

Alat. Peralatan yang digunakan adalah komputer dengan *processor Intel*® *core*™ *i3-7100U CPU @2.40GHz* dengan kapasitas memori 4,00 GB dan *software* yang digunakan untuk *molecular docking* adalah *iGEMDOCK*, *Hyperchem 8.0* dan *Chimera 1.13.1*.

Metode

Optimasi Senyawa Caboxamycin Dan Streptomisin 3 Dimensi. Struktur senyawa caboxamycin dan streptomisin dalam bentuk 3 dimensi dioptimasi menggunakan program *Hyperchem 8.0* yang bertujuan untuk memperoleh konformasi struktur lebih stabil. Optimasi dilakukan pada senyawa dengan penambahan atom hidrogennya. Optimasi dilakukan dengan metode komputasi semi-empiris AM1 (*Austin Model 1*) dengan tahapan, yaitu kalkulasi *single point* dan optimasi geometri (Laksmiani & Nugraha, 2019).

Preparasi Protein Target. Preparasi protein Pks13 (PDB ID: 5V3Y) dilakukan menggunakan program *Chimera 1.13.1* dengan menghilangkan residu non standardnya kemudian ditambahkan muatan dan atom H, selanjutnya pemilihan rantai protein yang akan dipilih yaitu rantai A.

Validasi Metode Molecular Docking. Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan *redocking* *ligand standard* pada protein Pks13 yang sudah dipreparasi menggunakan aplikasi *iGEMDOCK* dan perhitungan RMSD menggunakan *Chimera 1.13.1*. Parameter validasi metode adalah *Root Mean Square Deviation* (RMSD). RMSD yang dapat diterima adalah $\leq 3.0 \text{ \AA}$ (Laksmiani & Nugraha, 2019).

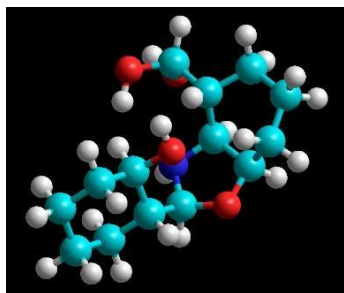
Docking Caboxamycin dan Streptomisin Pada Pks13. Senyawa caboxamycin dan streptomisin yang sudah dioptimasi, *redocking* pada protein Pks13 yang telah dipreparasi menggunakan aplikasi *iGEMDOCK* dengan tahapan *docking* yang sama seperti pada validasi metode. Hasil analisis menunjukkan konformasi ikatan senyawa pada protein dengan nilai energi ikatan dan ikatan hidrogen yang terbentuk (Laksmiani & Nugraha, 2019).

Analisis Data. Analisis data berdasarkan dari hasil *molecular docking* yaitu energi ikatan dan ikatan hidrogen yang terbentuk. Jenis ikatan hidrogen yang terbentuk digunakan untuk menganalisis mekanisme interaksi yang terbentuk. Energi ikatan digunakan untuk menunjukkan kekuatan ikatan antara senyawa dengan protein. Semakin rendah nilai energi ikatan, maka nilai ikatannya kuat dan stabil (Laksmiani & Nugraha, 2019). Interaksi yang terjadi antara caboxamycin dengan protein target Pks13 dapat terlihat dari jenis ikatan yang terbentuk.

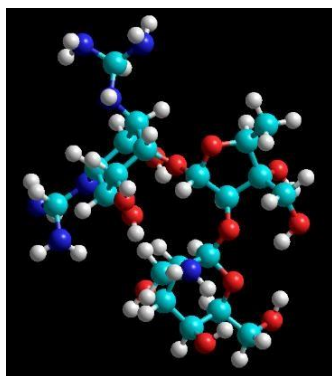
HASIL DAN PEMBAHASAN

Optimasi Struktur 3 Dimensi Senyawa Caboxamycin Dan Streptomisin

Struktur 3 dimensi senyawa caboxamycin dan streptomisin yang telah diunduh, kemudian dilakukan optimasi menggunakan *Hyperchem* 8.0 dengan metode komputasi semi empiris AM1 (*Austin model 1*). Tujuan dilakukan optimasi adalah untuk memperoleh konformasi struktur yang lebih stabil dengan mengubah geometri asli suatu senyawa ke dalam bentuk 3D dengan energi dan konformasi yang lebih rendah dan dipilihnya metode semi empiris AM1 dikarenakan waktu pengerjaan yang lebih cepat dan memiliki hasil yang sangat akurat sehingga nilai energi suatu senyawa mudah didapat, serta hasil optimasi yang diperoleh memiliki karakteristik mendekati senyawa sintesis (Widyastuti et al., 2020). Selanjutnya dilakukan kalkulasi *single point* dan optimasi geometri untuk mendapatkan senyawa caboxamycin dan streptomisin yang paling stabil. Hasil optimasi senyawa caboxamycin ditunjukkan pada **Gambar 1** dan hasil optimasi senyawa streptomisin ditunjukkan pada **Gambar 2**.



Gambar 1. Hasil optimasi struktur 3 dimensi senyawa caboxamycin



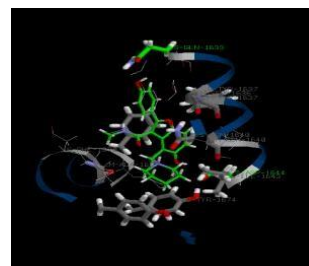
Gambar 2. Hasil optimasi struktur 3 dimensi senyawa streptomisin

Nilai energi hasil kalkulasi *single point* caboxamycin adalah sebesar -3950,587337 kkal/mol dan nilai energi kalkulasi *single point* streptomisin sebesar -7184,611060 kkal/mol. Nilai energi kalkulasi optimasi geometri yang diperoleh dari caboxamycin sebesar -4275,8150 kkal/mol dan nilai energi kalkulasi optimasi geometri senyawa streptomisin sebesar -7986,0710 kkal/mol. Keberhasilan optimasi senyawa ditandai dengan adanya penurunan nilai energi total senyawa dari

perhitungan kalkulasi *single point* ke optimasi geometri. Nilai optimasi semakin rendah menunjukkan senyawa tersebut memiliki gaya tarik antar atom yang semakin besar sedangkan gaya tolak antar atom semakin kecil sehingga konformasi suatu senyawa yang diperoleh semakin stabil (Widyastuti et al., 2020). Berdasarkan hasil tersebut, didapat struktur caboxamycin dan streptomisin yang telah teroptimasi, sehingga didapat konformasi yang stabil. Senyawa dengan keadaan stabil dapat menggambarkan struktur dan jarak antar atom yang akan berikatan optimum dengan protein target.

Preparasi Protein Pks13

Preparasi protein dilakukan terhadap struktur 3D protein yang telah diunduh yaitu Pks13 (PDB ID: 5V3Y). Preparasi dilakukan menggunakan program *Chimera* 1.13.1. Tahapan dalam preparasi dilakukan dengan memilih salah satu rantai dari protein target, untuk rantai yang dipilih adalah rantai A. Pemilihan rantai dari protein target bertujuan untuk mempermudah penentuan *binding site* sebagai tempat senyawa uji berikatan saat dilakukan *docking*. Tahapan selanjutnya adalah menghilangkan molekul air (H₂O) dan residu non standarnya pada protein target, agar tidak mengganggu saat proses *docking* dan mencegah kemungkinan terjadinya ligan berikatan dengan molekul air membentuk ikatan hidrogen. Kemudian protein target ditambahkan muatan dan atom hidrogen (H) agar dapat berinteraksi secara optimum sehingga ikatan hidrogen yang terbentuk dapat teramati. Selanjutnya menentukan *binding site* dengan radius <8,0Å dari ligan berdasarkan standar pada program *iGEMDOCK*. *Binding site* merupakan area dari pengikatan protein dan ligan yang akan mempengaruhi konformasi dan fungsi dari protein (Arwansyah et al., 2014). Hasil preparasi terhadap protein Pks13 dapat dilihat pada **Gambar 3**.

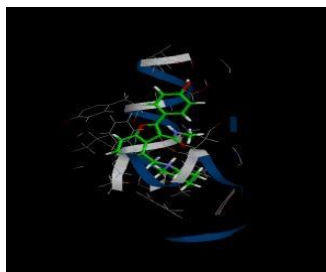


Gambar 3. Ligan berikatan dengan protein target *polyketide synthase* 13 (Pks13) (PDB ID: 5V3Y) pada *binding site* dengan radius <8,0Å

Validasi Metode *Molecular Docking*

Validasi metode *molecular docking* dilakukan dengan cara *re-docking* protein target yang telah dipreparasi dengan ligan standarnya (5V8) menggunakan program *iGEMDOCK*. Hal ini bertujuan untuk melihat penyimpangan antara posisi atau konformasi protein target yang telah dipreparasi dengan ligan standarnya. Nilai penyimpangan yang minimal mampumeminimalisir kesalahan prediksi interaksi pada *molecular docking*, sehingga hasil yang diperoleh valid (Dewi & Ginarsih, 2021). Parameter validasi metode adalah *Root Mean Square Deviation* (RMSD), RMSD

yang dapat diterima adalah $\leq 3,0 \text{ \AA}$ (Laksmiani & Nugraha, 2019). Nilai yang diperoleh pada penelitian ini adalah $0,309 \text{ \AA}$, sehingga metode *molecular docking* yang digunakan telah tervalidasi dan nilai RMSD yang didapat menunjukkan bahwa posisi ligan memiliki sisi pengikatan yang sesuai dengan protein targetnya. Visualisasi interaksi validasi metode *molecular docking* dapat dilihat pada **Gambar 4**.



Gambar 4. Visualisasi validasi *molecular docking*

Ligan *re-docking*
 Ligan awal

Docking Caboxamycin Dan Streptomisin Pada Pks13

Senyawa caboxamycin dan streptomisin yang telah dioptimasi di-*docking*-kan pada protein target yang telah dipreparasi dan tervalidasi menggunakan program *iGEMDOCK*. Hasil *docking* dinilai dari energi ikatan dan ikatan hidrogen yang terbentuk dari pengujian. Proses *docking* menghasilkan ikatan yang menunjukkan afinitas caboxamycin dan streptomisin pada protein target, semakin negatif energi ikatan, maka ikatan yang terbentuk akan semakin stabil.

Hasil *docking* ligan standar (5V8), caboxamycin, dan streptomisin terhadap protein target *polyketide synthase 13* (Pks13) (PDB ID: 5V3Y) menunjukkan bahwa hasil energi ikatan adalah bernilai negatif, nilai energi ikatan ligan standar (5V8) sebesar $-144,0 \text{ kkal/mol}$ lebih rendah dari nilai energi ikatan streptomisin sebesar $-101,7 \text{ kkal/mol}$ dan nilai energi ikatan caboxamycin sebesar $-75,9 \text{ kkal/mol}$ seperti yang ditunjukkan pada **Tabel 1**.

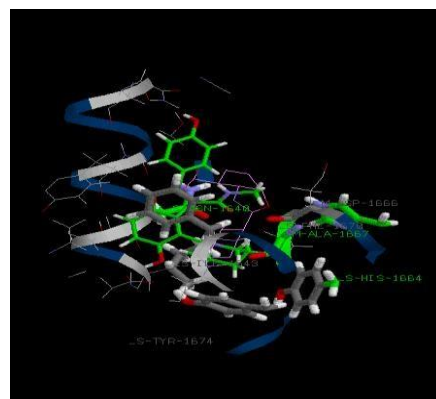
Tabel 1. Hasil *docking* ligan standar, streptomisin dan caboxamycin pada Pks13

Kode PDB	Ligan	Energi Ikatan (kkal/mol)	Residu AsamAmino	Rantai Utama /Samping	Jenis Ikatan
5V3Y	5V8	-144,0	GLN-1633,ASP-1644	Rantai Samping	Ikatan Hidrogen
			GLN-1633, TYR-1637, ILE-1643, ASP-1644, TYR-1663, PHE-1670, TYR-1674	Rantai Samping	
			SER-1636, TYR-1637, ASN-1640, ASP-1666, ALA-1667	RantaiUtama	
			ALA-1477	Rantai Utama	
Streptomisin		-101,7	SER-1533, ASN-1640 , TYR-1663, HIS-1644 , HIS-1699	Rantai Samping	Ikatan Hidrogen
			ASN-1640 , ILE-1643 , TYR-1663 , HIS-1664 , PHE-1670 , TYR-1674 , HIS-1699	Rantai Samping	
			ALA-1477, ASP-1666 , ALA-1667	RantaiUtama	
			ALA-1667	RantaiUtama	
Caboxamycin		-75,9	ALA-1667	RantaiUtama	Ikatan Hidrogen
			ASN-1640 , HIS-1644	Rantai Samping	
			ASN-1640 , ILE-1643 , TYR-1663 , HIS-1664 , PHE-1670 , TYR-1674	Rantai Samping	Ikatan Van Der Waals
			ASP-1666 , ALA-1667	RantaiUtama	



Analisis interaksi dan visualisasi hasil *docking* dilakukan untuk melihat hasil *docking* antara ligan standar, senyawa uji, dan kontrol positif. Hasil visualisasi merupakan interaksi residu asam amino dan ligan, dengan adanya interaksi asam amino yang terlibat memungkinkan adanya kontak antara ligan dengan reseptor sehingga memiliki aktivitas sebagai penghambat (Sari et al., 2020). Sisi aktif tempat berikatan antara ligan standar atau senyawa kontrol positif dan senyawa uji pada protein target sudah sama, sehingga akan menghasilkan afinitas yang sama dengan ligan standar atau senyawa kontrol positif dalam menghambat protein target (Rastini et al., 2019). Berdasarkan data tersebut, menunjukkan bahwa senyawa caboxamycin mampu berinteraksi dengan protein target Pks13 (PDB ID: 5V3Y) dengan membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino ASN-1640 dan HIS-1664 pada rantai samping yang sama dengan streptomisin sebagai kontrol positif dan residu asam amino ALA-1667 pada rantai utama, interaksi melalui ikatan van der Waals dengan 8 residu asam amino (6 ikatan van der Waals pada rantai samping, 2 ikatan van der Waals pada rantai utama). Senyawa streptomisin sebagai kontrol positif dalam penelitian ini memiliki interaksi dengan protein target Pks13 (PDB ID: 5V3Y) dengan membentuk ikatan hidrogen pada residu asam amino SER-1533, ASN-1640, TYR-1663, HIS-1644, dan HIS-1699 pada rantai samping, ikatan hidrogen pada residu asam amino ALA-1477 pada rantai utama, dan interaksi melalui ikatan van der Waals dengan 10 residu asam amino (7 ikatan van der Waals pada rantai samping, 3 ikatan van der Waals pada rantai utama). Ligan standar mampu membentuk ikatan hidrogen pada 2 residu asam amino (GLN-1633 dan ASP-1644 pada rantai samping) dan ikatan van der Waals dengan 12 residu asam amino (7 ikatan van der Waals pada rantai samping dan 5 ikatan van der Waals pada rantai utama). Ikatan hidrogen terjadi pada cabang dengan gugus elektronegatif seperti -OH dan pada atom O dari gugus keton.

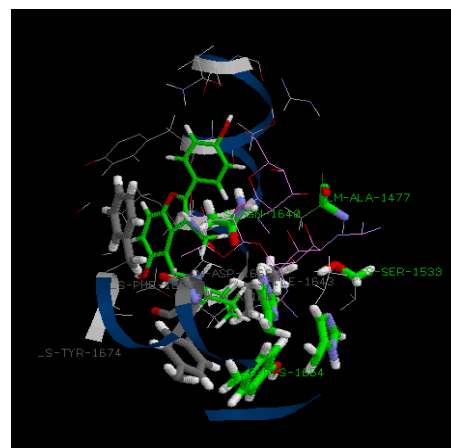
Hasil visualisasi pada area *docking* antara ligan dan protein target hanya dapat menunjukkan ikatan hidrogen dan ikatan van der Waals dengan menggunakan program *iGEMDOCK*. Ikatan hidrogen merupakan tarikan antara atom hidrogen yang parsial positif dengan atom yang bersifat elektronegatif dan memiliki elektron valensi menyendiri (nitrogen, oksigen, atau flour) sehingga akan membentuk gugus NH...O, NH...H, OH...N, OH...O, NH...F, OH...F (Fessenden & Fessenden, 2017). Ikatan hidrogen mampu memberikan kestabilan konformasi pada interaksi yang terjadi antara ligan dengan reseptor (Sari et al., 2020). Interaksi van der Waals termasuk interaksi yang lemah, bersifat non kovalen, sehingga mudah terlepas. Interaksi van der Waals memiliki peranan cukup besar dalam pembentukan konformasi protein dikarenakan jumlahnya yang banyak (Arwansyah et al., 2014). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa caboxamycin dapat diprediksi memiliki aktivitas sebagai penghambat Pks13. Visualisasi hasil *docking* caboxamycin pada Pks13 membentuk ikatan hidrogen dan ikatan van der

waals dapat dilihat pada **Gambar 5**, untuk visualisasi hasil *docking* streptomisin pada Pks13 dapat dilihat pada **Gambar 6**.





Gambar 5. Visualisasi *docking* caboxamycin pada *polyketide synthase 13* (Pks13)

 Caboxamycin
 Ligan standar (5V8)



Gambar 6. Visualisasi *docking* streptomisin pada *polyketide synthase 13* (Pks13)

 Streptomisin
 Ligan standar (5V8)

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa hasil *docking* senyawa caboxamycin terhadap protein *Mycobacterium tuberculosis polyketide synthase 13* (Pks13) memiliki nilai ikatan energi sebesar -75,9 kkal/mol. Senyawa caboxamycin memiliki mekanisme molekuler dalam menghambat Pks13 pada *M. tuberculosis* yang ditunjukkan dengan adanya pembentukan ikatan hidrogen pada protein target Pks13, sehingga senyawa caboxamycin berpotensi sebagai antituberkulosis secara *in silico*.

SARAN

Perlu dilakukan uji lebih lanjut senyawa caboxamycin baik secara *in vitro* dan *in vivo* untuk memastikan aktivitasnya dalam menghambat *Mycobacterium tuberculosis* sebagai antituberkulosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Arwansyah, Ambarsari, L., & Sumaryada, T. I. (2014). Simulasi Docking Senyawa Kurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Reseptor Androgen Pada Kanker Prostat. *Current Biochemistry*, *1*(1), 11–19.
- Daffé, M., & Draper, P. (1997). The Envelope Layers Of Mycobacteria With Reference To Their Pathogenicity. In *Advances In Microbial Physiology* (Vol. 39, pp. 131–203). [https://doi.org/10.1016/S0065-2911\(08\)60016-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2911(08)60016-8)
- Dewi, N. L. P. L., & Ginarsih, N. M. A. (2021). Molecular Docking Ellagic Acid Sebagai Agen Anti-photoaging Secara In Silico. *Acta Holistica Pharmacia*, *3*(1), 22–30.
- Fessenden, R. J., & Fessenden, J. S. (2017). Kimia Organik Jilid 1 (Ketiga). Jakarta: Erlangga.
- Hohmann, C., Schneider, K., Bruntner, C., Irran, E., Nicholson, G., Bull, A. T., Fiedler, H. P. (2009). Caboxamycin, A New Antibiotic Of The Benzoxazole Family Produced By The Deep-sea Strain Streptomyces sp. NTK 937. *Journal of Antibiotics*, *62*, 99–104. <https://doi.org/10.1038/ja.2008.24>
- Kamal, U., Javed, N. M., & Arun, K. (2020). Biological Potential Of Benzoxazole Derivatives: An Updated Review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, *13*(8), 28–41. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2020.v13i8.37958>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2018). *Tuberkulosis*. Retrieved from www.kemkes.go.id
- Laksmiani, N. P. L., & Nugraha, I. P. W. (2019). Depigmentation Activity of secang (Caesalpinia sappan L.) Extract through Tyrosinase, Tyrosinase Related Protein-1 and Dopachrome Tautomerase Inhibition. *Biomedical and Pharmacology Journal*, *12*(2), 799–808. <https://doi.org/10.13005/bpj/1703>
- Rastini, M. B. O., Giantari, N. K. M., Adnyani, K. D., & Laksmiani, N. P. L. (2019). Molecular Docking Aktivitas Antikanker Dari Kuersetin Terhadap Kanker Payudara Secara In Silico. *Jurnal Kimia*, *13*(2), 180. <https://doi.org/10.24843/jchem.2019.v13.i02.p09>
- Sari, I. W., Junaidin, & Pratiwi, D. (2020). Studi Molecular Docking Senyawa Flavonoid Herba KUMis Kucing (Orthosiphon stamineus B.) Pada Reseptor alpha-Glukosidase Sebagai Antidiabetes Tipe 2. *Jurnal Farmagazine*, *VII*(2), 54–60. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.47653/farm.v7i2.194>
- Siregar, I. R., Ginting, M., & Pane, H. F. (2021). Gambaran Basil Tahan Asam Pada Penderita Tuberculosis Paru. *Jurnal Ilmiah PANNMED (Pharmacist, Analyst, Nurse, Nutrition, Midwifery, Environment, Dental Hygiene)*, *16*(1), 65–71. <https://doi.org/10.36911/pannmed.v16i1.985>
- Sivalingam, P., Hong, K., Pote, J., & Prabakar, K. (2019). Extreme Environment Streptomyces: Potential Sources For New Antibacterial and Anticancer Drug Leads? *International Journal of Microbiology*, *2019*, 1–20. <https://doi.org/10.1155/2019/5283948>
- Widyastuti, M. D., Noviyanti, N. K. M., Sanjaya, I. K. N. S., & Susanti, N. M. P. (2020). Aktivitas Antihiperpigmentasi Likopen Secara In Silico. *Jurnal Kimia (Journal Of Chemistry)*, *14*(2), 107–112. <https://doi.org/10.24843/jchem.2020.v14.i02.p01>
- World Health Organization. (2020). *Global Tuberculosis Report*. Retrieved from <http://who.int/tb/data>
- Yu, M., Dou, C., Gu, Y., & Cheng, W. (2018). Crystallization And Structure Analysis Of The Core Motif Of The Pks13 Acyltransferase Domain From Mycobacterium tuberculosis. *PeerJ*, 1–13. <https://doi.org/10.7717/peerj.4728>