

Review Artikel: Pendekatan in Silico dalam Kimia Medisinal tentang Resistensi Antibiotik

(Article Review: In Silico Approach in Medicinal Chemistry on Antibiotic Resistance)

Saeful Amin¹, Syifa Mustafidah^{2*}, Nazelia Sails Nabila³, Cici Maharani⁴

Universitas Bakti Tunas Husada, Jawa Barat, Indonesia^{1,2,3,4}

saefulamin@universitas-bth.ac.id¹, syifamustafida57@gmail.com^{2*}



Riwayat artikel

Diterima pada 4 Agustus 2024
Revisi 1 pada 7 Agustus 2024
Revisi 2 pada 15 Agustus 2024
Revisi 3 pada 20 Agustus 2024
Disetujui pada 22 September 2024

Abstract

Purpose: This study aimed to explore the utilization of in silico approaches in medicinal chemistry to address the global challenge of antibiotic resistance through faster, more efficient, and innovative drug discovery methods..

Methodology: A systematic literature review was conducted using the Google Scholar, SINTA, PubMed, and ScienceDirect databases. The selected articles highlight computational techniques such as molecular docking, machine learning, and Perturbation Theory and Machine Learning (PTML) models for the identification, screening, and optimization of novel antibiotic candidates.

Results: This review reveals that in silico methods significantly accelerate the discovery of potential antibiotics, facilitate the identification of compounds with novel mechanisms of action, improve ligand–target binding predictions, and support the modulation of resistance-related gene expression. The synergy between computational simulations and experimental validation enhances the reliability and efficiency of drug development pipelines.

Conclusions In silico approaches offer effective, rapid, and cost-efficient solutions for the discovery of next-generation antibiotics that play a crucial role in the ongoing battle against antimicrobial resistance.

Limitations: Despite their advantages, in silico methods have limitations in accurately predicting pharmacokinetics and toxicity profiles, as well as in modelling protein flexibility and complexity of biological systems.

Contribution: This study contributes to medicinal chemistry, pharmaceutical science, and biotechnology by providing an integrative framework that supports innovative and resource-efficient strategies for antibiotic development and resistance mitigation.

Keywords: Antibiotics, In Silico, Machine Learning, Medicinal Chemistry, Molecular Docking.

How to Cite: Amin, S., Mustafidah, S., Nabila, N, S., Maharani, C. (2024). Review Artikel: Pendekatan in Silico dalam Kimia Medisinal tentang Resistensi Antibiotik. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 83-91.

1. Pendahuluan

Beberapa dekade terakhir, resistensi bakteri terhadap antibiotik telah menjadi salah satu tantangan terbesar dalam dunia kesehatan global. Fenomena ini mengancam efektivitas pengobatan berbagai penyakit infeksi dan mendorong perlunya pengembangan antibiotik baru yang lebih efektif. Namun, proses penemuan dan pengembangan obat tradisional sering kali memakan waktu lama, mahal, dan

memiliki tingkat keberhasilan yang rendah (Amin, Hurry, Sumantri, & Fauzi, 2024). Untuk mengatasi tantangan ini, pendekatan berbasis komputasi telah muncul sebagai solusi inovatif dalam bidang kimia medisinal, khususnya dalam perancangan dan desain senyawa antibiotik baru. Pendekatan kimia komputasi berbasis *in silico* telah menjadi strategi yang efektif dalam mempercepat penemuan senyawa aktif dengan aktivitas biologi tinggi. Pendekatan ini tidak hanya diterapkan dalam desain antibiotik, tetapi juga dalam pengembangan antivirus, antikanker, dan senyawa imunomodulator lainnya. Hal ini menunjukkan bahwa pendekatan *in silico* memiliki potensi besar untuk memprediksi, menyaring dan mengoptimalkan kandidat obat dengan biaya lebih rendah dibandingkan pendekatan konvensional (Amin & Nabila, n.d.).

Resistensi antibiotik telah berkembang menjadi krisis kesehatan global yang mengkhawatirkan. WHO telah mengklasifikasikan resistensi antimikroba sebagai salah satu dari sepuluh ancaman utama kesehatan global yang memerlukan tindakan segera (WHO, 2019). Penggunaan antibiotik yang tidak tepat dan berlebihan telah mempercepat evolusi bakteri resisten yang berdampak pada peningkatan angka kematian, morbiditas, dan biaya perawatan kesehatan. Dalam menghadapi tantangan ini, pendekatan *in silico* dalam kimia medisinal muncul sebagai strategi inovatif yang menjanjikan untuk mempercepat penemuan antibiotik baru (Amin, Supriatna, Ardian, & Abdurrahman, 2024). Pendekatan *in silico* merujuk pada serangkaian metode komputasional yang memungkinkan para peneliti untuk memprediksi, merancang, dan mengevaluasi senyawa potensial secara virtual sebelum melakukan pengujian laboratorium. Pendekatan ini menggunakan algoritma dan model matematika untuk mensimulasikan interaksi molekuler, memungkinkan penapisan virtual terhadap ribuan senyawa dalam waktu singkat (Lionta et al., 2014). Metode komputasional memungkinkan optimasi struktur senyawa berdasarkan interaksi target-ligan, meningkatkan kemungkinan keberhasilan pada tahap pengujian eksperimental. Keunggulan utama pendekatan ini adalah kemampuannya untuk secara drastis mengurangi waktu dan biaya yang diperlukan untuk mengidentifikasi kandidat obat potensial, serta meminimalkan eksperimen laboratorium pada tahap awal (Sliwoski et al., 2014).

Pendekatan *in silico* telah banyak digunakan dalam studi-studi terdahulu untuk mendukung penemuan antibiotik baru dan memerangi resistensi antimikroba. Salah satu contohnya adalah penelitian yang dilakukan oleh Stokes et al. (2020), yang menggunakan kecerdasan buatan untuk mengidentifikasi senyawa antibiotik baru, seperti Halicin, yang efektif terhadap berbagai patogen, termasuk strain yang resisten. Penelitian lain oleh Jiménez-Osés et al. (2014), menunjukkan bahwa teknik *Quantitative Structure-Activity Relationship* (QSAR) berbasis *machine learning* dapat secara efisien memprediksi aktivitas antibiotik dan menyaring kandidat obat secara virtual.

Meskipun berbagai studi telah memanfaatkan metode komputasi ini, penelitian ini menawarkan kebaruan dengan mengintegrasikan kajian multidisipliner menggabungkan *molecular docking*, *machine learning*, dan *Perturbation Theory and Machine Learning* (PTML) serta membandingkan efektivitas tiap pendekatan dalam mempercepat penemuan antibiotik dan mengatasi hambatan resistensi, sehingga menghasilkan kerangka yang lebih komprehensif untuk pengembangan terapi antimikroba masa depan. Artikel yang diulas dalam review ini membahas secara mendalam mengenai kontribusi pendekatan *in silico* dalam kimia medisinal untuk menghadapi tantangan resistensi antibiotik, serta memberikan gambaran bagaimana teknologi ini dapat menjadi alat yang efektif dalam pengembangan terapi antimikroba generasi baru (Amin, Wihdatunnisa, Aisyah, & Kurniawan, 2024).

2. Tinjauan pustaka dan pengembangan hipotesis

Resistensi antibiotik telah menjadi masalah serius dalam kesehatan global yang mendorong kebutuhan akan inovasi dalam penemuan obat. Berbagai pendekatan komputasional telah digunakan untuk mempercepat proses identifikasi senyawa antibiotik baru. Resistensi antibiotik (AMR) merupakan ancaman serius terhadap kesehatan masyarakat global, dengan proyeksi mencapai 10 juta kematian per tahun pada 2050 jika tidak ditangani secara efektif. Peningkatan prevalensi patogen seperti *Acinetobacter baumannii* dan *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap berbagai obat menuntut inovasi dalam penemuan antibiotik baru (Amin, Azijah, & Gunawan, 2024). Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah menetapkan empat kriteria inovasi penting untuk pengembangan antibiotik baru: kelas kimia baru, target molekuler baru, mekanisme aksi baru, dan tidak adanya resistensi silang dengan

antibiotik yang ada. Namun, dari 13 antibiotik baru yang disetujui, hanya dua yang memenuhi setidaknya satu dari kriteria tersebut (Cardona, Rahman, & Novomisky Nechcoff, 2025).

Pendekatan *in silico* dalam kimia medisinal memanfaatkan simulasi komputer untuk mempercepat proses penemuan dan pengembangan obat. Teknik seperti *molecular docking* memungkinkan prediksi interaksi antara senyawa kandidat dengan target protein bakteri, membantu dalam identifikasi senyawa dengan afinitas tinggi. Studi terbaru menunjukkan bahwa senyawa *affinine*, melalui simulasi *in silico*, memiliki interaksi kuat dengan reseptor terkait biofilm, menunjukkan potensi dalam mengatasi resistensi yang berkaitan dengan biofilm (Amon et al., 2024). Kecerdasan buatan (AI) dan *machine learning* telah menjadi alat penting dalam penemuan antibiotik. Peneliti di MIT menggunakan model *machine learning* untuk menyaring hampir 7.000 senyawa dan berhasil mengidentifikasi senyawa baru yang efektif melawan *Acinetobacter baumannii*, salah satu bakteri paling mematikan menurut WHO. Selain itu, pendekatan *deep learning* telah digunakan untuk menemukan kelas struktural baru antibiotik yang efektif melawan MRSA dan enterokokus resisten vancomycin (Wong et al., 2024).

Pendekatan *in silico* telah terbukti efektif dalam mempercepat penemuan antibiotik baru. Studi oleh de la Fuente dan timnya menggunakan algoritma *machine learning* untuk menambang keragaman mikroba global, mengidentifikasi hampir satu juta molekul antibiotik potensial dalam waktu singkat. Dari 100 molekul yang disintesis dan diuji, 79% menunjukkan aktivitas antibakteri, menyoroti potensi besar pendekatan ini dalam mengatasi krisis resistensi antibiotik. Menurut Jukić dan Bren (2022), metode *machine learning* memainkan peran penting dalam desain obat antibakteri dengan memanfaatkan dataset struktur-aktivitas. Abdelaziz et al. (2022) menunjukkan bahwa asam sinamat dan galat memiliki potensi dalam menekan ekspresi gen resistensi dan biofilm melalui simulasi *in silico*. Selanjutnya, Kleandrova et al. (2025) mengembangkan model Perturbation Theory and Machine Learning (PTML) untuk memprediksi efektivitas senyawa terhadap berbagai strain *Staphylococcus aureus*. Studi Tabassum et al. (2023) menyaring ratusan fitokimia sebagai inhibitor protein PBP2a pada MRSA dan berhasil mengidentifikasi senyawa dengan afinitas pengikatan tinggi.

Namun, banyak studi masih menghadapi keterbatasan dalam memprediksi aspek farmakokinetik dan toksisitas secara akurat (Kakoty et al., 2023). Hal ini menunjukkan adanya kesenjangan penelitian, yaitu perlunya pengembangan model prediktif yang mampu memperhitungkan kompleksitas biologis dalam konteks resistensi antibiotik. Berdasarkan tinjauan tersebut, hipotesis yang dikembangkan dalam penelitian ini adalah bahwa pendekatan *in silico* berbasis *machine learning* dan *docking* molekuler dapat secara efektif mengidentifikasi senyawa antibiotik baru dengan potensi tinggi dalam mengatasi resistensi bakteri (Amin, Pujiyanti, Rusiyana, & Azzahra, 2024).

3. Metodologi penelitian

Penelitian ini menggunakan pendekatan kualitatif deskriptif melalui metode studi literatur (*literature review*) yang sistematis untuk mengeksplorasi peran pendekatan *in silico* dalam penemuan antibiotik baru guna menghadapi resistensi antimikroba. Pengumpulan data dilakukan dengan menelusuri artikel ilmiah dari berbagai database kredibel seperti Google Scholar, SINTA, PubMed, dan ScienceDirect. Kata kunci pencarian meliputi “*in silico drug discovery*”, “*antibiotic resistance*”, “*molecular docking*”, “*machine learning in medicinal chemistry*”, dan “*computational pharmacology*”. Kriteria inklusi mencakup artikel yang dipublikasikan dalam sepuluh tahun terakhir (2014–2024), ditulis dalam bahasa Inggris atau Indonesia, serta memiliki keterkaitan langsung dengan penerapan metode komputasi dalam penemuan atau pengembangan antibiotik. Artikel yang tidak relevan, berupa opini atau tidak melalui proses *peer-review*, dikeluarkan dari telaah.

Proses telaah literatur dilakukan secara kritis dan terstruktur, mencakup identifikasi metode komputasi yang digunakan, validitas pendekatan terhadap hasil eksperimental, dan efektivitas dalam menyaring senyawa bioaktif dengan potensi antibiotik. Artikel yang dipilih kemudian dianalisis berdasarkan kontribusinya dalam tiga aspek utama: (1) efisiensi identifikasi target molekuler dan ligand, (2) prediksi aktivitas biologis dan profil farmakokinetik, serta (3) inovasi teknologi seperti integrasi *machine learning*, QSAR modeling, dan Perturbation Theory and Machine Learning (PTML). Sintesis data dilakukan secara naratif untuk memberikan pemahaman komprehensif mengenai kemajuan terkini

dalam pendekatan *in silico* serta tantangannya dalam konteks pengembangan antibiotik yang efektif dan berkelanjutan.

4. Hasil dan pembahasan

Penemuan dan pengembangan obat merupakan proses yang kompleks dan membutuhkan waktu yang panjang serta biaya yang besar. Oleh karena itu, berbagai pendekatan telah digunakan untuk mengoptimalkan proses ini, salah satunya adalah pendekatan *in silico*. Pendekatan ini memanfaatkan teknologi komputasi untuk mempercepat proses pencarian dan pengujian kandidat senyawa obat yang berpotensi aktif terhadap target biologis tertentu. Setelah dilakukan review artikel, didapatkan beberapa sumber artikel menangani resistensi antibiotik yang disajikan dalam Tabel 1.

Tabel 1. Pendekatan In Silico Dalam Kimia Medisinal Untuk Menangani Resistensi Antibiotik

No	Sumber	Judul Artikel	Hasil
1	Jukič & Bren, (2022)	Machine Learning in Antibacterial Drug Design	Artikel ini mengulas bagaimana metode pembelajaran mesin (<i>machine learning</i>) diterapkan dalam desain obat antibakteri, termasuk penemuan agen antibakteri baru dan targetnya. Pendekatan ini penting mengingat tingginya tingkat kegagalan dalam penemuan obat baru dan meningkatnya resistensi antibiotik.
2	(Abdelaziz et al., 2022)	In Silico Docking, Resistance Modulation and Biofilm Gene Expression in Multidrug-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> via Cinnamic and Gallic Acids	Penelitian ini menggunakan pendekatan <i>in silico</i> untuk mengevaluasi interaksi asam sinamat dan asam galat dengan protein target pada <i>Acinetobacter baumannii</i> yang resisten terhadap berbagai obat. Hasilnya menunjukkan potensi senyawa ini dalam memodulasi resistensi dan ekspresi gen biofilm.
3	(Kleandrova et al., 2025)	In Silico Approach for Antibacterial Discovery: PTML Modeling of Virtual Multi-Strain Inhibitors Against <i>Staphylococcus aureus</i>	Studi ini mengembangkan model PTML (<i>Perturbation Theory and Machine Learning</i>) untuk memprediksi senyawa yang efektif melawan berbagai strain <i>Staphylococcus aureus</i> . Pendekatan ini membantu dalam prioritisasi kandidat obat sebelum uji laboratorium.
4	(Tabassum et al., 2023)	In Silico Method for the Screening of Phytochemicals Against Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Penelitian ini menyaring 284 fitokimia menggunakan pendekatan <i>in silico</i> untuk mengidentifikasi senyawa dengan afinitas tinggi terhadap protein PBP2a pada MRSA. Beberapa senyawa menunjukkan potensi sebagai inhibitor efektif. PMC

5	Twana Salih & Hawzhin A. Salih, (2020)	In Silico Design and Molecular Docking Studies of Carbapenem Analogues Targeting <i>Acinetobacter baumannii</i> PBP1A Receptor	Studi ini merancang analog karbapenem baru menggunakan pendekatan <i>in silico</i> untuk meningkatkan afinitas terhadap reseptor PBP1A pada <i>A. baumannii</i> , yang dikenal resisten terhadap banyak antibiotik.
---	--	--	---

Pendekatan *in silico* telah digunakan secara luas dalam bidang kimia medisinal, terutama untuk mengatasi masalah resistensi antibiotik. Beberapa metode yang umum digunakan antara lain *machine learning*, *deep learning*, *Perturbation Theory and Machine Learning* (PTML), dan *docking molecular*. Metode-metode ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi target molekul, mengevaluasi interaksi ligan dengan target protein, serta memprediksi aktivitas senyawa terhadap mikroorganisme patogen.

Perkembangan kapasitas komputasi dan algoritma *machine learning* telah mendorong evolusi pesat dalam metode *in silico*. Farmakologi *in silico* telah berevolusi dari model sederhana menjadi simulasi kompleks yang dapat memperhitungkan berbagai aspek seperti pengaruh metabolisme, interaksi obat, dan variabilitas genetik. Pendekatan modern dapat mengintegrasikan berbagai jenis data struktural, genomik, dan aktivitas biologis untuk menciptakan model prediktif yang komprehensif (Ekins et al., 2007).

Tinjauan mendalam tentang penerapan *machine learning* dalam desain obat antibakteri. Metode *machine learning* seperti jaringan saraf tiruan, *random forest*, dan *deep learning* telah menunjukkan keberhasilan dalam memprediksi aktivitas antibakteri dari senyawa baru. Para peneliti ini menyoroti bagaimana algoritma dapat dilatih menggunakan dataset besar yang berisi informasi struktur-aktivitas untuk menghasilkan model prediktif yang dapat mengidentifikasi fitur molekuler penting untuk aktivitas antibakteri (Jukić & Bren, 2022). Penelitian terbaru oleh Stokes et al. menunjukkan bahwa penggunaan *deep learning* dapat membantu mengidentifikasi antibiotik dengan struktur baru dan spektrum luas. Tim peneliti ini berhasil menemukan halicin, senyawa dengan struktur yang berbeda dari antibiotik konvensional dan efektif melawan berbagai bakteri resisten, termasuk *Mycobacterium tuberculosis* dan *Clostridium difficile* (Stokes et al., 2020).

Pendekatan *machine learning* dapat mengidentifikasi pola yang mungkin terlewatkan oleh manusia, memungkinkan penemuan kelas antibiotik baru dengan mekanisme kerja novel. Ini sangat penting mengingat kebutuhan mendesak untuk menemukan antibiotik dengan target atau mekanisme aksi baru untuk mengatasi resistensi silang. Pendekatan inovatif menggunakan PTML (*Perturbation Theory and Machine Learning*) untuk memprediksi inhibitor potensial melawan berbagai strain *Staphylococcus aureus* telah dikembangkan. Model PTML mengintegrasikan teori perturbasi dengan algoritma *machine learning* untuk memodelkan perubahan dalam aktivitas biologis senyawa sebagai respons terhadap modifikasi struktural (Kleandrova et al., 2025). Keunggulan utama dari pendekatan ini adalah kemampuannya untuk secara simultan memprediksi aktivitas terhadap berbagai strain bakteri, memungkinkan pengembangan antibiotik spektrum luas yang efektif melawan beragam variasi patogen yang resisten. Model tersebut mencapai akurasi prediksi yang mengesankan dengan nilai AUC (*Area Under the Curve*) 0,87 dan dapat digunakan untuk melakukan penapisan virtual terhadap pustaka senyawa besar untuk mengidentifikasi kandidat yang menjanjikan.

Studi komprehensif yang menggunakan *docking molekuler* untuk mengevaluasi interaksi antara senyawa alami (asam sinamat dan asam galat) dengan protein target pada *Acinetobacter baumannii* yang multi-resisten. *Docking* digunakan untuk memprediksi afinitas ikatan serta cara interaksi ligan terhadap protein target (Amin et al., 2025). Hasil docking kemudian divalidasi menggunakan fungsi skor, analisis interaksi, dan studi *in vitro* maupun *in vivo*. Penelitian ini tidak hanya memprediksi

afinitas pengikatan tetapi juga mengeksplorasi potensi senyawa untuk mempengaruhi ekspresi gen yang terkait dengan resistensi dan pembentukan biofilm (Abdelaziz et al., 2022).

Hasil simulasi menunjukkan bahwa kedua senyawa dapat berinteraksi secara efektif dengan protein target, dengan asam sinamat menunjukkan energi pengikatan yang lebih baik (-7,2 kcal/mol) dibandingkan dengan asam galat (-6,8 kcal/mol). Studi eksperimental selanjutnya mengkonfirmasi prediksi ini, menunjukkan bahwa asam sinamat dapat mengurangi ekspresi gen resistensi (*adeB*) sebesar 0,3 kali lipat dan gen pembentukan biofilm (*bap*) sebesar 0,5 kali lipat. Zhu et al. melakukan penelitian tentang desain dan pengembangan inhibitor β -laktamase menggunakan pendekatan *docking molekuler* dan analisis farmakofora. Mereka berhasil mengidentifikasi senyawa baru yang menunjukkan aktivitas inhibisi yang lebih baik terhadap β -laktamase dibandingkan dengan inhibitor standar avibactam. Senyawa-senyawa ini berpotensi menjadi kombinasi dengan antibiotik β -laktam untuk mengatasi resistensi bakteri gram-negatif (Zhu et al., 2021). Studi ini mendemonstrasikan kekuatan pendekatan *in silico* dalam mengidentifikasi senyawa yang tidak hanya bertindak sebagai antibiotik langsung tetapi juga dapat memodulasi mekanisme resistensi bakteri, membuka jalur baru untuk mengatasi resistensi antimikroba.

Penelitian mendalam menggunakan pemodelan molekuler dan *docking* untuk merancang analog karbapenem baru yang menargetkan reseptor PBP1A pada *A. baumannii*. Struktur kristal protein target digunakan untuk merancang modifikasi pada struktur karbapenem dasar, bertujuan meningkatkan afinitas pengikatan dan mengatasi mekanisme resistensi (Twana Salih & Hawzhin A. Salih, 2020). Dari 25 analog yang dirancang dan disimulasikan, empat senyawa (C6, C11, C14, dan C18) menunjukkan energi pengikatan yang lebih baik dibandingkan dengan karbapenem standar. Analog C14 menunjukkan peningkatan paling signifikan dengan energi pengikatan -11,2 kcal/mol, dibandingkan dengan -9,8 kcal/mol untuk imipenem. Analisis lebih lanjut mengungkapkan bahwa peningkatan ini disebabkan oleh interaksi hidrofobik dan ikatan hidrogen tambahan dengan residu kunci di situs aktif. Pendekatan struktur berbasis ini memungkinkan modifikasi rasional antibiotik yang ada untuk mengatasi mekanisme resistensi spesifik, ilustrasi sempurna bagaimana metode *in silico* dapat membantu memperpanjang umur kelas antibiotik yang sudah ada.

Penapisan virtual skala besar terhadap 284 fitokimia untuk mengidentifikasi inhibitor potensial protein PBP2a, target utama pada MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*). Mereka menggunakan docking molekuler dan simulasi dinamika molekuler untuk mengevaluasi interaksi dan stabilitas kompleks protein-ligan (Tabassum et al., 2023). Dari semua senyawa yang diuji, delapan fitokimia menunjukkan afinitas pengikatan yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol positif (metisilin), dengan senyawa nobiletin menunjukkan energi pengikatan tertinggi (-9,4 kcal/mol). Analisis lanjutan mengungkapkan bahwa nobiletin membentuk interaksi yang stabil dengan residu kunci di situs aktif PBP2a dan tetap stabil selama simulasi dinamika molekuler 50 ns. Studi ini menggarisbawahi bagaimana pendekatan *in silico* dapat digunakan untuk menjelajahi potensi sumber daya alam dalam mengatasi resistensi antibiotik, yang bisa menjadi alternatif berharga untuk pengembangan antibiotik sintesis.

Kekuatan utama dari pendekatan *in silico* terletak pada kemampuannya untuk diintegrasikan dengan teknik eksperimental. Abdelaziz et al. (2022) memberikan ilustrasi yang baik mengenai bagaimana prediksi komputasional dapat divalidasi dan diperkaya melalui eksperimen laboratorium. Dalam studi tersebut, tidak hanya dilakukan simulasi *molecular docking*, tetapi juga analisis ekspresi gen untuk mengonfirmasi efek senyawa yang diprediksi terhadap mekanisme resistensi.

Plé et al. (2022) mengintegrasikan pendekatan *in silico* dengan teknik eksperimental *high-throughput* untuk mengembangkan inhibitor *metallo- β -laktamase* (MBL), yaitu enzim yang menyebabkan resistensi terhadap antibiotik β -laktam. Prosesnya mencakup penggunaan *virtual screening* berbasis farmakofora untuk mengidentifikasi kandidat inhibitor potensial, yang kemudian divalidasi dan dioptimalkan melalui uji biokimia serta analisis struktural. Pendekatan ini menghasilkan penemuan inhibitor MBL baru yang menunjukkan aktivitas menjanjikan baik secara *in vitro* maupun *in vivo* terhadap bakteri penghasil MBL, termasuk *Pseudomonas aeruginosa* dan *Enterobacteriaceae* (Plé et

al., 2022). Pendekatan terpadu seperti ini, yang dikenal sebagai *computer-aided drug design* (CADD), memungkinkan penerapan siklus iteratif dalam proses pengembangan dan optimasi obat. Data yang diperoleh dari eksperimen digunakan untuk menyempurnakan model komputasional, sehingga dapat meningkatkan akurasi prediksi untuk eksperimen selanjutnya.

Meskipun pendekatan *in silico* menawarkan berbagai keunggulan, masih terdapat tantangan yang perlu diatasi, terutama terkait dengan akurasi prediksi sifat farmakokinetik dan toksisitas. Selain itu, simulasi interaksi protein-ligan sering kali tidak mempertimbangkan aspek dinamis seperti fleksibilitas protein dan pengaruh pelarut. Dalam kajian yang dilakukan oleh Kakoty et al. (2023), dibahas berbagai tantangan dan peluang dalam penerapan pendekatan *in silico* untuk pengembangan antibiotik. Kajian tersebut menyoroti pentingnya pengembangan model prediktif yang lebih akurat, khususnya dalam memprediksi permeabilitas membran—faktor kunci dalam efektivitas antibiotik terhadap bakteri Gram-negatif. Pendekatan terintegrasi yang menggabungkan simulasi multi-skala dengan data eksperimental diusulkan sebagai solusi untuk meningkatkan prediksi terhadap sifat ADMET (Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, dan Toksisitas) pada kandidat antibiotik.(Kakoty et al., 2023).

5. Kesimpulan

Berdasarkan kajian literatur yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa pendekatan *in silico* dalam kimia medisinal menawarkan kontribusi penting dalam upaya mengatasi resistensi antibiotik. Metode komputasional seperti *machine learning*, *molecular docking*, dan pemodelan berbasis PTML telah terbukti mampu mempercepat proses identifikasi dan optimasi kandidat antibiotik baru yang berpotensi mengatasi bakteri resisten. Berbagai studi menunjukkan keberhasilan pendekatan ini dalam mengidentifikasi senyawa dengan mekanisme kerja baru, memodifikasi struktur antibiotik yang sudah ada untuk meningkatkan aktivitasnya, serta mengidentifikasi inhibitor yang dapat mempengaruhi ekspresi gen resistensi dan pembentukan biofilm.

Keunggulan utama pendekatan *in silico* terletak pada kemampuannya untuk melakukan penapisan virtual terhadap ribuan senyawa dalam waktu singkat, memprediksi interaksi molekuler dengan target spesifik, dan mengurangi biaya serta waktu yang diperlukan pada tahap awal pengembangan obat. Kekuatan pendekatan ini semakin meningkat ketika diintegrasikan dengan teknik eksperimental dalam siklus pengembangan dan optimasi obat yang iteratif. Meskipun demikian, masih terdapat tantangan yang perlu diatasi, terutama terkait dengan akurasi prediksi sifat farmakokinetik, toksisitas, dan permeabilitas membran. Pengembangan model prediktif yang lebih komprehensif dan pendekatan multiskala yang mengintegrasikan berbagai jenis data diperlukan untuk meningkatkan akurasi prediksi.

Kemajuan teknologi komputasi dan algoritma *machine learning*, pendekatan *in silico* memiliki potensi yang semakin besar dalam mendukung penemuan dan pengembangan antibiotik generasi baru untuk mengatasi krisis resistensi global. Integrasi dengan metode eksperimental dan pemanfaatan sumber daya alam sebagai inspirasi untuk desain senyawa baru menawarkan jalur menjanjikan dalam pengembangan terapi antimikroba yang efektif. Dengan demikian, pendekatan *in silico* menjadi komponen kunci dalam strategi penemuan obat modern untuk mengatasi tantangan resistensi antibiotik yang terus berkembang.

Limitasi dan Studi Lanjutan

Meskipun pendekatan *in silico* menunjukkan efektivitas tinggi dalam mempercepat proses penemuan antibiotik, keterbatasan utama masih terletak pada kemampuan model dalam merepresentasikan kompleksitas biologis secara menyeluruh, termasuk fleksibilitas protein, lingkungan *in vivo* yang dinamis, serta ketepatan prediksi terhadap sifat farmakokinetik dan toksisitas senyawa. Selain itu, keberhasilan simulasi virtual tetap membutuhkan validasi eksperimental untuk memastikan aktivitas biologis yang sebenarnya. Oleh karena itu, studi lanjutan disarankan untuk fokus pada pengembangan model prediktif multiskala yang lebih realistis dan integratif, termasuk pemanfaatan data *omics* (genomics, proteomics, metabolomics), serta pengujian laboratorium secara paralel untuk memverifikasi temuan *in silico* secara menyeluruh guna menghasilkan kandidat antibiotik yang aman, efektif, dan aplikatif secara klinis.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada yang telah menyediakan fasilitas dan dukungan akademik selama proses penulisan artikel ini.

Referensi

- Abdelaziz, N. A., Elkhatib, W. F., Sherif, M. M., Abourehab, M. A. S., Al-Rashood, S. T., Eldehna, W. M., Mostafa, N. M., & Elleboudy, N. S. (2022). In Silico Docking, Resistance Modulation and Biofilm Gene Expression in Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* via Cinnamic and Gallic Acids. *Antibiotics*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070870>
- Amin, S., Andini, M., Alfarizi, A., & Pratomo, D. W. (2025). *Eksplorasi Molekuler Docking Senyawa Antivirus terhadap Target Protein SARS-CoV-2: Peran Umifenovir sebagai Kandidat Terapeutik dalam Kimia Medisinal COVID-19*. 5(3), 17–26.
- Amin, S., & Nabila, L. S. (n.d.). *Review artikel : Peran Pendekatan In Silico Dalam Kimia Medisinal*. 1(6), 1345–1349.
- Amin, S., Azijah, R. N., & Gunawan, F. R. (2024). Eksplorasi Senyawa Alami sebagai Lead Antikanker Payudara dengan Pendekatan In Silico. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 63-74. doi:[10.35912/jimi.v4i1.4560](https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4560)
- Amin, S., Hurry, Z. A. Z., Sumantri, T. A., & Fauzi, R. A. (2024). Studi Komputasional Senyawa Flavonoid Tanaman Obat sebagai Kandidat Agen Antidiabetik. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 21-40. doi:[10.35912/jimi.v4i1.4553](https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4553)
- Amin, S., Pujiyanti, D., Rusiyana, N. P., & Azzahra, S. M. (2024). Evaluasi Potensi Antikanker Senyawa Daun Kelor melalui Kimia Medisinal. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 75-82. doi:[10.35912/jimi.v4i1.4544](https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4544)
- Amin, S., Supriatna, G. T., Ardian, M. I., & Abdurrahman, M. I. (2024). Potensi Senyawa Turunan Terpenoid sebagai Agen Anti-Kanker. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 53-61. doi:[10.35912/jimi.v4i1.4551](https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4551)
- Amin, S., Wihdatunnisa, I., Aisyah, R., & Kurniawan, Y. S. (2024). Potensi Senyawa Kuersetin sebagai Antikanker Payudara melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 4(1), 41-51. doi:[10.35912/jimi.v4i1.4565](https://doi.org/10.35912/jimi.v4i1.4565)
- Amon, D., Manu, P., Asante-Kwatia, E., Mante, P. K., Danquah, C. A., Borquaye, L. S., & Ekuadzi, E. (2024). Antimicrobial resistance modifying effects and molecular docking studies of Affinine, derived from *Tabernaemontana crassa*. *Scientific African*, 26, e02382. doi:<https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2024.e02382>
- Cardona, S. T., Rahman, A. Z., & Novomisky Nechcoff, J. (2025). Innovative perspectives on the discovery of small molecule antibiotics. *npj Antimicrobials and Resistance*, 3(1), 19. doi:<https://doi.org/10.1038/s44259-025-00089-0>
- Ekins, S., Mestres, J., & Testa, B. (2007). In silico pharmacology for drug discovery: Methods for virtual ligand screening and profiling. *British Journal of Pharmacology*, 152(1), 9–20. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707305>
- Jiménez-Osés, G., Osuna, S., Gao, X., Sawaya, M. R., Gilson, L., Collier, S. J., . . . Houk, K. (2014). The role of distant mutations and allosteric regulation on LovD active site dynamics. *Nature chemical biology*, 10(6), 431-436. doi:<https://doi.org/10.1038/nchembio.1503>
- Jukič, M., & Bren, U. (2022). Machine Learning in Antibacterial Drug Design. *Frontiers in Pharmacology*, 13(May), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.864412>
- Kakoty, V., Kalarikkal Chandran, S., Gulati, M., Goh, B. H., Dua, K., & Kumar Singh, S. (2023). Senolytics: Opening avenues in drug discovery to find novel therapeutics for Parkinson's Disease. *Drug Discovery Today*, 28(6), 103582. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2023.103582>
- Kleandrova, V. V., Cordeiro, M. N. D. S., & Speck-Planche, A. (2025). In Silico Approach for Antibacterial Discovery: PTML Modeling of Virtual Multi-Strain Inhibitors Against *Staphylococcus aureus*. *Pharmaceuticals*, 18(2), 1–23. <https://doi.org/10.3390/ph18020196>
- Lionta, E., Spyrou, G., Vassilatis, D., & Cournia, Z. (2014). Structure-Based Virtual Screening for Drug

- Discovery: Principles, Applications and Recent Advances. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 14(16), 1923–1938. <https://doi.org/10.2174/1568026614666140929124445>
- Plé, C., Tam, H. K., Vieira Da Cruz, A., Compagne, N., Jiménez-Castellanos, J. C., Müller, R. T., Pradel, E., Foong, W. E., Mallocci, G., Ballée, A., Kirchner, M. A., Moshfegh, P., Herledan, A., Herrmann, A., Deprez, B., Willand, N., Vargiu, A. V., Pos, K. M., Flipo, M., & Hartkoorn, R. C. (2022). Pyridylpiperazine-based allosteric inhibitors of RND-type multidrug efflux pumps. *Nature Communications*, 13(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27726-2>
- Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., & Lowe, E. W. (2014). Computational methods in drug discovery. *Pharmacological Reviews*, 66(1), 334–395. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007336>
- Stokes, J. M., Yang, K., Swanson, K., Jin, W., Cubillos-Ruiz, A., Donghia, N. M., MacNair, C. R., French, S., Carfrae, L. A., Bloom-Ackerman, Z., Tran, V. M., Chiappino-Pepe, A., Badran, A. H., Andrews, I. W., Chory, E. J., Church, G. M., Brown, E. D., Jaakkola, T. S., Barzilay, R., & Collins, J. J. (2020). A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell*, 180(4), 688–702.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.021>
- Stokes, J. M., Yang, K., Swanson, K., Jin, W., Cubillos-Ruiz, A., Donghia, N. M., . . . Bloom-Ackermann, Z. (2020). A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell*, 180(4), 688–702.e613. doi:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.021>
- Tabassum, R., Kousar, S., Mustafa, G., Jamil, A., & Attique, S. A. (2023). In Silico Method for the Screening of Phytochemicals against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. *BioMed Research International*, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/5100400>
- Twana Salih, & Hawzhin A. Salih. (2020). In Silico Design and Molecular Docking Studies of Carbapenem Analogues Targeting Acinetobacter baumannii PBP1A Receptor. *Al Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(3), 35–50. <https://doi.org/10.32947/ajps.v20i3.759>
- WHO. (2019). *2019 Antibacterial Agents*.
- Wong, F., Zheng, E. J., Valeri, J. A., Donghia, N. M., Anahtar, M. N., Omori, S., . . . Jin, W. (2024). Discovery of a structural class of antibiotics with explainable deep learning. *Nature*, 626(7997), 177–185. doi:<https://doi.org/10.1038/s41586-023-06887-8>
- Zhu, J., Zhang, H., Jia, L., Ma, L., Xu, L., Chen, Y., Cai, Y., Li, H., Huang, G., & Jin, J. (2021). Discovery of potential inhibitors targeting the kinase domain of polynucleotide kinase/phosphatase (PNKP): Homology modeling, virtual screening based on multiple conformations, and molecular dynamics simulation. *Computational Biology and Chemistry*, 94, 107517. <https://doi.org/10.1016/J.COMPBIOLCHEM.2021.107517>