

## RINGKASAN

Ancaman terhadap kesehatan manusia oleh tuberkulosis (TB), penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), akhir-akhir ini semakin meningkat. Selain karena Mtb mampu bertahan hidup untuk jangka waktu lama dalam tubuh penderita, hal ini juga disebabkan oleh munculnya Mtb galur baru yang resisten terhadap obat-obatan yang tersedia. Ketahanan hidup Mtb dalam tubuh penderita berkaitan erat dengan kemampuan bakteri tersebut menguraikan kolesterol sebagai sumber karbon dan energi. Untuk keperluan penguraian kolesterol, Mtb mengekspresikan enzim-enzim pengurai kolesterol, diantaranya adalah 3-ketosteroid  $\Delta^1$ -dehidrogenase ( $\Delta^1$ -KSTD-tb). Baru-baru ini kami berhasil menentukan struktur tiga dimensi (3D) homolog enzim tersebut dari *Rhodococcus erythropolis* SQ1 ( $\Delta^1$ -KSTD1). Pada penelitian ini, gen penyandi  $\Delta^1$ -KSTD-tb dari Mtb isolat lokal akan dikloning dan diekspresikan dalam *Escherichia coli*. Pada penelitian berikutnya, struktur 3D  $\Delta^1$ -KSTD-tb akan dibangun berdasarkan struktur 3D  $\Delta^1$ -KSTD1 serta digunakan untuk skrining dan merancang senyawa-senyawa substrate-analog yang potensial bersifat inhibitor terhadap  $\Delta^1$ -KSTD-tb. Hasil penelitian ini akan dipakai untuk menguji kemampuan substrate-analog tersebut menghambat reaksi yang dikatalisis oleh  $\Delta^1$ -KSTD-tb secara *in vitro*. Substrate-analog yang menunjukkan tingkat inhibisi tinggi akan diformulasikan dan diuji secara *in vivo* untuk menghambat pertumbuhan Mtb pada kultur, hewan coba, maupun relawan manusia. Rangkaian penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan obat baru yang efektif untuk mengobati TB termasuk galur Mtb yang resisten terhadap obat-obatan konvensional.

### **Kata-kata Kunci:**

Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, 3-ketosteroid  $\Delta^1$ -dehidrogenase, inhibitor substrat-analog.