

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN SIMULASI
DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA TANAMAN
SIDAGURI (*Sida rhombifolia*) SEBAGAI
KANDIDAT ANTIBAKTERI *Methicillin*
*Resistant Staphylococcus aureus***



**Oleh:
Mohammad Firdaus Alshol
R252310372**

**PROGRAM STUDI S2 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2025**

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN SIMULASI
DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA TANAMAN
SIDAGURI (*Sida rhombifolia*) SEBAGAI
KANDIDAT ANTIBAKTERI *Methicillin*
*Resistant Staphylococcus aureus***

TESIS

*Diajukan untuk memenuhi salah satu persyaratan mencapai
derajat sarjana strata 2 (M.Farm)
Program Studi Pascasarjana Farmasi Fakultas Farmasi
Universitas Setia Budi*

**Oleh:
Mohammad Firdaus Alshol
R252310372**

**PROGRAM STUDI S2 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2025**

PENGESAHAN TESIS

Dengan Judul:

**ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN SIMULASI DINAMIKA
MOLEKULER SENYAWA TANAMAN SIDAGURI (*Sida rhombifolia*)
SEBAGAI KANDIDAT ANTIBAKTERI *Methicillin Resistant*
*Staphylococcus aureus***

Oleh:

**Mohammad Firdaus Alshol
R252310372**

Dipertahankan di depan dewan penguji tesis
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada Tanggal:

Mengetahui,

Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Dekan,



Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm

Pembimbing Utama,

(Dr. apt. Rina Herowati, M.Si)

Pembimbing Pendamping,

(Dr. apt. Ismi Rahmawati, M.Si)

Penguji:

1. Dr. Nuraini Harmastuti, M.Si
2. Dr. apt. Gunawan Pamudji Widodo, M.Si
3. Dr. apt. Ismi Rahmawati, M.Si
4. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si

1...

2...

3...

4...

PERSEMBAHAN

الرَّحِيمِ الرَّحْمَنُ اللَّهُ بِسْمِ
خَبِيرٌ تَعْمَلُونَ بِمَا اللَّهُمَّ دَرَجَاتٍ الْعِلْمِ أَوْثُوا الَّذِينَ وَمِنْكُمْ ءَامَنُوا الَّذِينَ اللَّهُ وَرَفَعَ

“Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat. Dan Allah Maha Mengetahui apa yang kamu kerjakan.”
(QS. Al-Mujadilah: 11)

Alhamdulillahirrobbil’aalamiin atas ridha dan kemudahan serta kelancaran yang Engkau berikan, sehingga bisa menyelesaikan tesis ini dengan baik dan tepat pada waktunya. Dengan segala kerendahan hati saya persembahkan karya tulis ini untuk orang istimewa dan berjasa kepada:

- Kepada orangtua yang sudah mensupport, mendoakan saya untuk kelancaran tesis ini dan tentunya kasih sayang orangtua yang diberikan kepada saya tidak ada yang bisa menggantikannya.
- Sangat-sangat berterimakasih kepada ibu Rina Herowati yang sudah mensupport penelitian saya, meminjamkan komputernya, dan ibu Ismi Rahmawati sudah membimbing saya dalam penelitian, sehingga tesis saya sudah selesai dengan baik dan tepat waktu. Tanpa bantuan beliau, mungkin saya tidak bisa selesai dengan tepat waktu.

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA ILMIAH

Saya Mahasiswa Program Studi S2-Farmasi Universitas Setia Budi
Surakarta

yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : **Mohammad Firdaus Alshol, S.Farm**

NIM : **R252310372**

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tesis

Judul : **ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN
SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA
TANAMAN SIDAGURI (*Sida rhombifolia*) SEBAGAI
KANDIDAT ANTIBAKTERI Methicillin Resistant
*Staphylococcus aureus***

Adalah benar-benar karya susunan saya sendiri. Apabila terbukti bahwa saya ternyata melakukan tindakan menyalin dan atau meniru tulisan karya orang lain, seolah-olah hasil pemikiran saya sendiri, saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku di Universitas Setia Budi Surakarta termasuk pencabutan gelar yang telah saya peroleh.

Demikian surat pernyataan saya buat dengan sebenar-benarnya dan apabila dikemudian hari terbukti melakukan kebohongan, maka saya sanggup menanggung segala konsekuensinya.

Surakarta, 25 Agustus 2025

Yang menyatakan,



Mohammad Firdaus Alshol, S.Farm

NIM. R252310372

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah S.W.T, karena atas karunia dan anugrah-Nya, penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul :

“ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA TANAMAN SIDAGURI (*Sida rhombifolia*) SEBAGAI KANDIDAT ANTIBAKTERI METHICILLIN RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*”

Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Farmasi pada Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta.

Penulisan Tesis ini tidak terlepas dari doa dan dukungan yang diberikan orang tua, keluarga dan teman-teman seperjuangan. Penulis tesis ini tidak dapat lepas dari bantuan, bimbingan, serta dukungan dari banyak pihak. Dengan segala kerendahan hati penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada pihak yang terlibat langsung maupun tidak, khususnya kepada:

1. Dr. Djoni Tarigan, MBA., selaku Rektor Universitas Setia Budi, Surakarta.
2. Dr. apt. Iswandi, S.Si., M.Farm selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta.
3. Dr. apt. Rina Herowati, M.Si selaku Dosen pembimbing utama dan Dr. apt. Ismi Rahmawati, M.Si selaku Dosen pembimbing pendamping yang telah bersedia meluangkan waktu, memberikan bimbingan, nasihat, ilmu dan motivasi selama penelitian dan penulisan tesis ini.
4. Tim penguji yang telah meluangkan waktu untuk menguji dan memberi masukan untuk menyempurnakan tesis ini.
5. Segenap Dosen, Karyawan, Staf Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi yang telah banyak membantu demi kelancaran dan selesainya tesis ini.
6. Segenap karyawan perpustakaan Universitas Setia Budi yang telah menyediakan fasilitas dan refrensi buku-buku untuk menunjukan dan membantu kelancaran dan selesainya tesis ini.
7. Teman seperjuangan Magister Farmasi yang telah memotivasi, kompak, berkerjasama dan kebersamaanya yang tak terlupakan.
8. Untuk orang tua saya yang telah berjuang untuk anak-anaknya.
9. Semua pihak yang telah membantu dalam penyusunan tesis ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam tesis ini. Kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan. Akhir kata penulis berharap semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi siapa saja yang mempelajarinya.

Surakarta, 25 Agustus 2025



Mohammad Firdaus Alshol
R252310372

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN TESIS	ii
PERSEMBAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR ISTILAH.....	xv
INTISARI	xvii
ABSTRACT	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah.....	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Kegunaan Penelitian.....	5
E. Keaslian Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	7
1. MRSA (Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>).....	7
2. Patogenesis MRSA.....	7
3. Mekanisme Resistensi MRSA.....	9
B. Target Molekuler	11
1. PBP2a.....	11
2. MecR1	13
3. SCCmec.....	14
4. FtsZ	16
C. Senyawa Tanaman Sidaguri	18
1. Sidaguri	18
2. Senyawa Sidaguri.....	19
D. Computer Aided Drug Design (CADD).....	20
1. Protein Data Bank (PDB).....	21

2.	Pubchem.....	25
3.	SwissADME.....	26
4.	VEGA ZZ.....	26
5.	Molecular Docking atau Penambatan Molekuler.....	26
6.	BIOVIA Discovery Studio	29
7.	Molecular Dynamic (MD) atau Dinamika Molekuler	29
8.	Prediksi Profil Farmakokinetika	31
E.	Landasan Teori	31
F.	Keterangan Empiris.....	33
BAB III METODE PENELITIAN		34
A.	Rancangan Penelitian	34
B.	Subjek Penelitian.....	34
C.	Populasi dan Sampel	34
1.	Populasi	34
2.	Sampel.....	34
D.	Variabel Penelitian.....	34
1.	Identifikasi variable utama	34
2.	Klasifikasi variabel utama.....	34
3.	Definisi operasional variabel utama	35
E.	Bahan dan Alat (Bahan dan Alat Uji).....	36
1.	Bahan.....	36
2.	Alat.....	36
2.1	Perangkat keras.	36
2.2	Perangkat lunak dan Laman Web.	36
F.	Cara Kerja	36
1.	Skrining ligan uji.....	36
2.	Optimasi dan preparasi ligan uji	37
3.	Pengunduhan makromolekul.....	37
4.	Preparasi makromolekul.....	37
5.	Validasi metode penambatan molekuler.....	38
6.	Proses penambatan molekuler.....	38
7.	Proses simulasi dinamika molekuler	40
G.	Analisis Data	41
1.	Validasi	41
2.	Energi Ikatan	41
3.	Interaksi reseptor-ligan.....	41
4.	Stabilitas ikatan reseptor-ligan	41
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....		43
A.	Penyiapan Senyawa Uji.....	43
1.	Skrining Senyawa Uji	43
2.	Pengunduhan Dan Preparasi Senyawa Uji	44
B.	Penyiapan Protein Target.....	47

1.	Skrining Dan Pengunduhan Protein Target	47
2.	Preparasi Protein Target	48
C.	Validasi Metode Penambatan Molekuler.....	49
D.	Analisis Hasil Penambatan Molekuler	50
1.	SCCMec	51
2.	FtsZ	55
3.	MecR1	60
4.	PBP2a.....	64
E.	Analisis Hasil Simulasi Dinamika Molekuler	69
F.	Prediksi Parameter Farmakokinetik	76
1.	Absorpsi	76
1.1	Parameter Caco-2.....	76
1.2	Parameter Pgp Substrat.....	77
1.3	Parameter <i>Human intestinal absorption</i> (HIA).....	77
1.4	Parameter Bioavailabilitas (F20%).....	77
2.	Distribusi.....	78
2.1	Parameter VDss.	78
2.2	Parameter <i>Blood-Brain Barrier</i> (BBB).	79
2.3	Parameter <i>Fraction Unbound</i> (FU).	79
3.	Metabolisme	80
3.1	Parameter CYP2D6-Substrat.	80
3.2	Parameter CYP3A6-Substrat.	80
4.	Ekskresi	81
4.1	Parameter Clearance.	81
4.2	Parameter T1/2.....	81
5.	Toksisitas.....	82
5.1	Parameter Herg.	83
5.2	Parameter <i>Drug induced liver injury</i> (DILI).	83
5.3	Parameter AMES toxic.	83
5.4	Parameter FDA <i>maximum daily doses</i> (FDAMDD).	84
5.5	Parameter <i>Human hepatotoxic</i> (H-HT).	84
5.6	Parameter <i>Rat oral acute toxicity</i> (ROAT). ...	84
5.7	Parameter <i>Skin sensitization</i> (SS).	85
BAB V	PENUTUP	86
A.	Kesimpulan.....	86
B.	Saran.....	86
BAB VI	RINGKASAN	87
DAFTAR	PUSTAKA	90
LAMPIRAN		103

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Keaslian Penelitian	6
2. Hasil Skrining Uji Lipinski	43
3. Hasil Pengunduhan Senyawa Uji Dalam Struktur 3D.....	45
4. Hasil Pengunduhan Protein Target MRSA	48
5. Nilai RMSD Protein Target Terpilih.....	49
6. Energy Binding SCCMec	52
7. Energy Binding FtsZ	56
8. Energy Binding MecR1	61
9. Energy Binding Pbp2a.....	65
10. Prediksi Absorpsi.....	76
11. Prediksi Distribusi	78
12. Prediksi Metabolisme	80
13. Prediksi Ekskresi	81
14. Prediksi Toksisitas	82

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Beta Lactams Resistance	10
2. Mekanisme molecular resistensi β -laktam terhadap <i>S. aureus</i>	12
3. Regulasi sensorik pada BlaR1 dan MecR1 pada membran menginduksi pengkodean blaZ dan mecA saat merasakan β -laktam	14
4. Aktivasi protein SCC terhadap enzim beta-laktamase	15
5. Representasi skematik komponen inti divisome termasuk protein pembelahan sel yang diinisiasi oleh FtsZ dengan mempolimerisasi menjadi struktur seperti cincin yang menandai bidang pembelahan masa depan dan berfungsi sebagai perancah untuk diikuti oleh p 17	17
6. Senyawa uji dalam Sidaguri	20
7. (E)-3-(2-(4-cyanostyryl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl) benzoic acid	22
8. Model interaksi 4CJN dan natif ligan.....	22
9. 3-[(6-ethynyl-[1,3]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)methoxy]-2,6- bis(fluoranyl)-benzamide	24
10. S-Adenosylmethionine	25
11. Model interaksi 4FAK dan s-adenosylmethionine	25
12. Kerangka konsep penelitian	33
13. Skema Alur Penelitian	42
14. Interaksi Asam Amino Ligan Asli (A) dan 24-methylenecholesterol (B) Pada Protein Target SCCMec.....	54
15. Interaksi Asam Amino Ligan Asli (A) dan Quercetin (B) Pada Protein Target FtsZ	59
16. Interaksi Asam Amino Ligan Asli (A) dan Ecdysone (B) Pada Protein Target MecR1	63
17. Interaksi Asam Amino Ligan Asli (A) dan Ecdysone (B) Pada Protein Target Pbp2a	67
18. Beta Lactams Resistance	68
19. Grafik RMSD SCCMec.....	70
20. Grafik RMSF SCCMec	71
21. Grafik RMSD FtsZ	72
22. Grafik RMSF FtsZ.....	73

23. Grafik RMSD MecR1	74
24. Grafik RMSF MecR1	75

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Parameter Gridbox.....	103
2. Prediksi Farmakokinetika.....	104

DAFTAR SINGKATAN

ADMET	Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, Ekskresi, Toksisitas
Kd	Koefisien distribusi
MD	Molekuler Dinamika/Dinamika Molekuler
RMSD	Root Mean Squared Deviation
RMSF	Root Mean Squared Fluctuation
EB	Energy Binding
PMN	Neutrofil Polimorfonuklear
PBP	Penicillin Protein Binding
PVL	Panton Valentine Leukocidin
TSS	Toxic Shock Syndrome
SSS	Staphylococcal Scalded Skin Syndrome
HIA	Human Intestinal Absorption
BBB	Blood-Brain Barrier
FU	Fraction Bound
DILI	Drug Induced Liver Injury
FDAMDD	FDA Maximum Daily Doses
H-HT	Human Hepatotoxic
ROAT	Rat Oral Acute Toxicity
SS	Skin Sensitization

DAFTAR ISTILAH

1. MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*) - Bakteri resisten terhadap antibiotik golongan beta-laktam, termasuk methicillin, yang menjadi fokus utama penelitian.
2. In Silico - Pendekatan berbasis komputer dalam penelitian farmasi dan biologi, seperti molecular docking dan molecular dynamics simulations.
3. dynamics simulations - Farmakokinetik Studi tentang bagaimana obat diserap, didistribusikan, dimetabolisme, dan diekskresikan dalam tubuh.
4. Farmakodinamik - Studi mengenai efek biologis obat serta mekanisme kerjanya terhadap tubuh.
5. ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) - Parameter yang digunakan dalam evaluasi farmakokinetik senyawa obat.
6. AutodockTools - Perangkat lunak untuk penambatan molekuler (molecular docking) yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara ligan dan reseptor protein target.
7. MecR1 - Protein regulator resistensi antibiotik pada MRSA yang merupakan target penambatan molekul dalam penelitian ini.
8. PBP2a (Penicillin Binding Protein 2a) - Protein yang menyebabkan resistensi MRSA dengan menurunkan afinitas terhadap antibiotik beta-laktam.
9. SCCmec - Staphylococcal Cassette Chromosome mec; elemen genetik yang membawa gen resistensi (mecA) pada MRSA.
10. FtsZ - Filamenting temperature-sensitive protein Z; protein target yang penting dalam proses pembelahan sel bakteri.
11. Ligan Molekul kecil (senyawa aktif) yang berinteraksi dengan protein target dalam studi molecular docking dan molecular dynamics.
12. Docking - Teknik pemodelan komputer yang digunakan untuk memprediksi interaksi antara molekul kecil (ligan) dan target protein.
13. Molecular Dynamics (MD) - Simulasi komputer yang digunakan untuk mempelajari pergerakan dan stabilitas kompleks protein-ligan dalam kondisi fisiologis.
14. Validasi Metode Docking - Proses pengujian keakuratan hasil docking dengan membandingkannya terhadap data eksperimental atau referensi.

15. Energi Binding (Binding Energy) Nilai yang menunjukkan kekuatan interaksi antara ligan dan protein target; semakin negatif nilai ini, semakin stabil interaksi.
16. Interaksi Hidrogen Bentuk ikatan lemah antara donor dan akseptor hidrogen yang berperan dalam stabilitas ligan-protein.
17. Interaksi Hidrofobik Interaksi antara gugus non-polar pada ligan dan protein yang membantu stabilitas kompleks molekuler.
18. Root Mean Square Deviation (RMSD) Parameter dalam simulasi dinamika molekuler yang menunjukkan stabilitas struktur molekul dalam suatu sistem.
19. Root Mean Square Fluctuation (RMSF) Parameter yang mengukur fleksibilitas residu asam amino dalam simulasi dinamika molekuler.
20. Lipinski's Rule of Five Aturan yang digunakan untuk menilai kemungkinan suatu senyawa memiliki sifat yang sesuai sebagai obat oral berdasarkan karakteristik molekulnya.
21. Profil Farmakokinetik Evaluasi terhadap parameter ADMET untuk menentukan kelayakan suatu senyawa sebagai kandidat obat.
22. Biovia Discovery Studio Perangkat lunak yang digunakan untuk analisis visualisasi interaksi molekul, pembuatan model farmakofor, dan validasi hasil molecular docking.
23. PubChem Basis data senyawa kimia yang disediakan oleh National Center for Biotechnology Information (NCBI), digunakan untuk mendapatkan informasi struktur dan sifat kimia senyawa.
24. Protein Data Bank (PDB) Basis data internasional yang menyimpan struktur tiga dimensi protein, DNA, RNA, dan kompleks biomolekul lainnya.
25. AutoDock Perangkat lunak yang digunakan untuk molecular docking, memprediksi interaksi molekul dengan target protein.
26. ADMETLab Perangkat lunak berbasis web untuk prediksi profil ADMET suatu senyawa.
27. YASARA Perangkat lunak yang digunakan dalam simulasi dinamika molekul, memodelkan interaksi atom dalam sistem biologis.

INTISARI

MOHAMMAD FIRDAUS ALSHOL. 2025. ANALISIS PENAMBATAN MOLEKULER DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA TANAMAN SIDAGURI (*Sida rhombifolia*) SEBAGAI KANDIDAT ANTIBAKTERI *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*. Dibimbing oleh Dr. apt. Rina Herowati, M.Si dan Dr. Ismi Rahmawati, M.Si.

Resistensi antibiotik menjadi polemik krusial di dunia kesehatan salah satunya MRSA. Permasalahan yang dinamis terkait infeksi MRSA yang semakin tinggi menjadi data nyata bahwa penanganan dan pengobatan penyakit tersebut masih belum terselesaikan secara optimal, sehingga dibutuhkan obat yang tepat sebagai antimikroba terhadap MRSA. Metabolit sekunder dari natural compound terbukti menunjukkan aktivitas antibakteri potensial salah satunya yaitu tanaman sidaguri (*Sida rhombifolia*). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prediksi pola interaksi dari penambatan molekuler untuk mendapatkan nilai yang efektif dan stabil melalui penambatan molekuler, simulasi dinamika molekuler dan prediksi farmakokinetik.

Metode eksploratif digunakan untuk mengetahui aktivitas antibakteri, pola interaksi, dan stabilitas senyawa sidaguri. Sebanyak 15 senyawa potensial sidaguri yang ditambatkan pada 4 target molekuler yaitu PBP2a (4JCN), MecR1 (609S), FtsZ (8HTB) dan (4FAK) SCCmec menggunakan metode penambatan molekuler AutodockTools dan PyMol dilanjut analisis kesamaan residu asam amino tiap-tiap ligan uji. Senyawa terkandung sidaguri memiliki interaksi terbaik selanjutnya dianalisis menggunakan metode simulasi MD dengan mengetahui stabilitas ikatannya dan dilanjut melihat profil farmakokinetik. Parameter validasi dihitung dari RMSD dan RMSF dari prediksi *in silico*. Simulasi MD dilakukan dengan menggunakan YASARA Dynamics.

Berdasarkan hasil penambatan molekuler, senyawa yang diprediksi memiliki afinitas pengikatan terbaik dan pola interaksi yang mirip dengan ligan alami terhadap target molekulernya adalah senyawa quercetin, ecdysone, dan 24methylencholesterol. Hasil simulasi MD menunjukkan bahwa dari grafik RMSD dan RMSF pada molekul target kerja MRSA, senyawa quercetin, ecdysone, dan 24-methylencholesterol memiliki stabilitas ikatan yang mendekati ligan asli. Hasil prediksi profil farmakokinetik menunjukkan bahwa ketiga senyawa tersebut memiliki profil ADMET yang cukup baik, dengan potensi absorpsi optimal, distribusi memadai, metabolisme sesuai, serta toksisitas yang relatif rendah sehingga berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat antibakteri terhadap MRSA.

Kata Kunci: Docking, Dinamika Molekuler, MRSA, Sidaguri, penambatan molekuler, farmakokinetik, ADMET.

ABSTRACT

MOHAMMAD FIRDAUS ALSHOL. 2025. MOLECULAR DOCKING ANALYSIS AND MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION OF SIDAGURI PLANT COMPOUNDS (*Sida rhombifolia*) AS ANTIBACTERIAL CANDIDATES FOR *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*. Guided by Dr. apt. Rina Herowati, M.Si and Dr. apt. Ismi Rahmawati, M.Si.

Antibiotic resistance has become a crucial polemic in the health world, one of which is MRSA. The dynamic problem related to MRSA infection that is getting higher has become real data that the handling and treatment of the disease is still not optimally resolved, so the right drugs are needed as antimicrobials against MRSA. Secondary metabolites from *natural compounds* have been proven to show potential antibacterial activity, one of which is the sidaguri plant (*Sida rhombifolia*). This study aims to determine the prediction of interaction patterns from molecular tethering to obtain effective and stable values through molecular tethering, molecular dynamics simulation and pharmacokinetic prediction.

Exploratory methods were used to determine the activity, interaction patterns, and stability of sidaguri compounds. A total of 15 potential compounds were tethered to 4 molecular targets, namely PBP2a (4JCN), MecR1 (609S), FtsZ (8HTB), and (4FAK) SCCmec using the AutodockTools and PyMol molecular tethering methods followed by the analysis of the similarity of amino acid residues for each test ligand. The compounds contained in sidaguri have the best interactions, then analyzed using the MD simulation method by knowing the stability of the bond and then looking at the pharmacokinetic profile. The validation parameters are calculated from the RMSD and RMSF of the *in silico* prediction. The MD simulation was carried out using YASARA Dynamics.

Based on molecular docking results, the compounds predicted to have the best binding affinity and interaction patterns similar to those of natural ligands for their molecular targets are quercetin, ecdysone, and 24-methylenecholesterol. MD simulation results show that, based on the RMSD and RMSF graphs of the MRSA target molecules, quercetin, ecdysone, and 24-methylenecholesterol have binding stability close to that of the native ligands. Pharmacokinetic profile predictions indicate that all three compounds have favorable ADMET profiles, with optimal absorption potential, adequate distribution, suitable metabolism, and relatively low toxicity, making them potential candidates for development as antibacterial drugs against MRSA.

Keywords: Docking, Molecular Dynamics, MRSA, Sidaguri, molecular docking, pharmacokinetics, ADMET.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Resistensi antibiotik menjadi polemik hangat di dunia kesehatan saat ini khususnya pada orientasi obat-obatan dan keselamatan pasien. Resistensi antibiotik dapat menyebabkan terjadinya berbagai penyakit yang disebabkan oleh bakteri resisten yang tidak dapat ditangani dikarenakan bakteri penyebab penyakit tersebut telah memiliki kekebalan pada obat atau antibiotik sehingga bakteri tersebut sudah tidak sensitif terhadap antibiotik (Nandhini *et al.*, 2022).

Salah satu resistensi yang terjadi pada bakteri yaitu resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) terhadap penicillin dan methichillin atau biasa disebut dengan MRSA (*Methicillin resistant Staphylococcus aureus*) (Asri *et al.*, 2017). MRSA merupakan *S. aureus* yang memiliki strain yang resisten terhadap antibiotik yang disebabkan adanya ekspresi dari penicillin binding protein (PBP2a) yang memiliki afinitas yang sangat rendah terhadap antibiotik khususnya golongan β -laktam. Laporan terbaru telah menunjukkan munculnya *Staphylococcus* yang resisten terhadap multi obat terhadap semua kelas antibiotik β -laktam. Resistensi antibiotik terutama disebabkan oleh ekspresi PC1 β -laktam dan perolehan gen *mecA* yang mengkodekan protein pengikat penisilin, PBP-2a (Bai *et al.*, 2021) (Llarrull *et al.*, 2009).

Rendahnya nilai afinitas ini menyebabkan proses biosintesis peptidoglikan tetap berjalan dikarenakan PBP2a tidak dapat berikatan dengan antibiotik β -laktam. Hal ini terjadi dikarenakan MRSA memiliki SCCmec (*Staphylococcus Cassete Chromosome mec*) yang merupakan pembawa dari gen pengkode PBP2a yaitu gen *mecA*. Tahun 2011, terdapat hampir 460.000 pasien di ruang rawat inap didiagnosis terpapar MRSA. Menurut data yang dikumpulkan oleh Badan Penelitian dan Kualitas Kesehatan AS, di Amerika Serikat, sekitar 60% infeksi *Staphylococcus* di unit perawatan intensif disebabkan oleh MRSA, dan persentase terus meningkat, data menunjukkan hampir 23.000 orang mengalami kematian yang diakibatkan oleh MRSA sedangkan di Indonesia, angka kejadian penyakit infeksi bakteri pada tingkat layanan rawat inap tingkat lanjut sampai dengan Desember 2014 mencapai 148,703 kasus. Selain itu ditemukan pada kondisi bukan penyebab dari bakteri kemudian diberikan antibiotik cukup banyak dijumpai pada praktik sehari-hari seperti puskesmas, rumah sakit maupun praktik

swasta. Hingga per hari ini, kualitas penggunaan antibiotik ditemukan 30-80% tidak didasarkan pada indikasi secara menyeluruh. Hal ini tidak hanya menjadi ancaman bagi lingkungan yang berkaitan akan tetapi juga bagi masyarakat luas dan menimbulkan permasalahan kompleks baru (Sari *et al.*, 2024) (Kemenkes RI, 2018).

Peningkatan infeksi MRSA yang semakin berkembang menjadi bukti nyata bahwa penanganan dan pengobatan penyakit tersebut belum memadai sehingga dibutuhkan obat yang tepat yaitu sebagai antibakteri terhadap MRSA. Antibakteri MRSA bias didapatkan dari senyawa-senyawa yang terkandung dari bahan alam, sejumlah senyawa aktif dari bahan alam telah menunjukkan aktifitas antibakteri potensial salah satunya dan layak untuk diteliti adalah tanaman sidaguri (*Sida rhombifolia*). Ekstrak etanol sidaguri menunjukkan aktivitas farmakologis dan biologis dengan menghambat enzim siklooksigenase, terutama biosintesis prostaglandin dan aktivitas bakteri. Analisis fitokimia buah, akar, daun, dan batang *S. rhombifolia* mengungkapkan adanya saponin, tanin, asam amino, asam lemak, senyawa sterolik, alkaloid, terpenoid, karbohidrat, lignan, glikosida, fenolik, steroid, dan flavonoid. Khususnya baik tanin dan fenolik telah dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri sehingga pemanfaatan bahan alam sebagai antibakteri dapat dipertimbangkan untuk pengobatan terhadap penyakit infeksi MRSA (Woldeyes *et al.*, 2012).

Sejumlah senyawa dari sidaguri telah dinilai memiliki aktivitas antibakteri khususnya pada MRSA. *Quercetin* mampu mengikat ClpP (hydrolase casein P) pada uji pergeseran termal yang menunjukkan peran pelindung dari model tikus infeksi yang diinduksi MRSA dalam model murine yang dibandingkan dengan vankomicin (Jing *et al.*, 2022). Ecdysone juga dilaporkan memiliki aktivitas antibakteri *S. aureus* pada uji *in vitro* dengan HPLC dan Spektro IR walaupun sintesis senyawa ini dijumpai lebih rendah aktivitasnya dari pembanding ciprofloxacin dan meropenem (Adnan *et al.*, 2017), begitu juga dengan stigmasterol dan senyawa alkaloid yang terkandung memiliki aktivitas antibakteri berfokus pada MRSA (Woldeyes *et al.*, 2012).

Upaya pengembangan obat dapat dilakukan dengan pemodelan molekul atau uji *in silico* yang berperan dalam rangka merancang, menemukan, serta optimasi senyawa bioaktif pada proses pengembangan obat. Uji *in silico* dapat dilakukan dengancara *docking* molekuler atau penambatan molekuler yang berfungsi untuk memprediksiaktivitas suatu

senyawa pada sel target. Penambatan akan menyelaraskan ligan ke dalam sel target dan akan menghasilkan nilai energi ikatan yang menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara ligan dan reseptor. Energi ikatan yang semakin kecil menunjukkan semakin stabilnya ikatan tersebut. Semakin stabil ikatan ligan dan reseptor, maka aktivitasnya semakin besar, beberapa aplikasi untuk melakukan penambatan molekuler, antara lain adalah AutodockTools (Purnomo, 2019). AutodockTools adalah salah satu aplikasi yang banyak digunakan untuk penelitian docking molekuler, dengan hasil docking yang memiliki akurasi dan validitas yang tinggi jika dibandingkan dengan aplikasi docking tidak berbayar lainnya. AutodockTools menggunakan medan gaya energi bebas semiempiris untuk memprediksi energi bebas ikatan molekul kecil ke makromolekul target. AutodockTools memungkinkan pemodelan bagian protein tertentu yang sepenuhnya fleksibel, dengan cara yang sama seperti ligan.

Ligan uji senyawa tanaman sidaguri yang akan diuji menggunakan protein target MRSA. Ligan-ligan uji yang didapatkan akan diskriminasi *drug-likeness*-nya terlebih dahulu sebelum diujikan dengan protein target untuk menilai secara kualitatif peluang suatu molekul untuk menjadi obat oral sehubungan dengan bioavailabilitasnya yang mirip dengan obat yang dapat dikonsumsi secara oral oleh manusia sebagai penapisan awal untuk pengembangan obat (Daina *et al.*, 2017).

Setelah melakukan penambatan molekuler, kemudian dilanjutkan dengan Simulasi Dinamika Molekuler atau *Molecular Dynamic* (MD). Simulasi MD bertujuan untuk mengetahui kestabilan interaksi ligan-reseptor, hal ini dilakukan karena penambatan molekuler belum dapat memberikan informasi terkait kestabilan interaksi ligan-reseptor terhadap ruang dan waktu. Karakteristik waktu serta panjangnya simulasi menjadi hal penting yang harus dipertimbangkan dalam Simulasi MD. MD mengandung pengujian kelakuan kebergantungan waktu pada molekul, seperti gerakan vibrasional atau gerakan *brown*. Simulasi MD dapat dilakukan oleh perangkat lunak, antara lain YASARA Dynamics (Dewi *et al.*, 2022).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis penambatan molekuler senyawa tanaman sidaguri terhadap protein target bakteri MRSA sebagai kandidat obat antibakteri dengan menggunakan 4 protein yaitu PBP2a, MecR1, SCCMec, dan FtsZ. PBP2a bekerja dengan mengikat antibiotik beta-laktam sehingga antibiotik tersebut tidak dapat

menghambat pembentukan dinding sel bakteri. MecR1 adalah salah satu gen yang terkait dengan resistensi methicillin pada MRSA, Gen MecR1 dan gen terkait lainnya berperan dalam regulasi ekspresi gen *mecA*. MecR1 dan MecI keduanya bekerja bersama untuk mendeteksi keberadaan antibiotik beta-laktam dan mengatur ekspresi gen *mecA* (Cong *et al.*, 2020). MecR1 akan mendeteksi sinyal pada saat konsentrasi antibiotik beta-laktam meningkat kemudian berinteraksi dengan MecI. Interaksi ini mengarah pada aktivasi ekspresi gen *mecA*, sehingga menghasilkan PBP2a dan menyebabkan resistensi antibiotik pada bakteri. Gen ini merupakan bagian dari kompleks *mecA* yang menyandi protein penanda resistensi antibiotik beta-laktam pada MRSA (Bai *et al.*, 2021) (Lade & Kim, 2021).

Filamenting temperature sensitive protein Z (FtsZ) merupakan protein penting yang sangat terkonversi pada pembelahan sel yang diperlukan pada bakteri Gram positif dan Gram negatif [Ftsz no 16-19]. Sedangkan protein target keempat adalah SCCmec (*Staphylococcal Cassette Chromosome mec*) yang ditemukan dalam genom bakteri MRSA dan tergolong elemen genetic serta penyandi protein penanda resistensi antibiotik beta-laktam. Elemen ini penting dalam kaitannya dengan resistensi antibiotik pada bakteri *S. aureus* yang memungkinkan dalam sintesis PBP2a yang mengurangi efektivitas antibiotik beta-laktam dan mengatasi infeksi (H. L. and J.-S. Kim, 2023). Penambatan molekuler dilakukan dengan perangkat lunak AutodockTools serta *Bioavia Discovery Studio* sebagai perangkat visualisasi. Interaksi ligan-protein serta pola residu asam amino terbaik, akan dilanjutkan dengan pengujian simulasi MD menggunakan perangkat lunak Yasara, sehingga diperoleh nilai stabilitas ikatan ligan-protein (Dewi *et al.*, 2022).

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian yaitu:

1. Apa saja senyawa kandungan tanaman sidaguri yang diprediksi memiliki potensi interaksi dengan protein target MRSA?
2. Apakah senyawa uji kandungan tanaman sidaguri berpotensi memiliki pola interaksi asam amino yang baik dengan protein target MRSA?
3. Apakah senyawa kandungan tanaman sidaguri yang berpotensi memiliki stabilitas yang baik dengan protein target MRSA?

4. Apakah senyawa uji kandungan tanaman sidaguri yang memiliki profil farmakokinetik yang baik sebagai kandidat obat?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui apa saja senyawa kandungan tanaman sidaguri yang memiliki interaksi dengan protein target MRSA.
2. Mengetahui apakah senyawa uji kandungan tanaman sidaguri berpotensi memiliki pola interaksi asam amino yang baik dengan protein target MRSA.
3. Mengetahui apakah senyawa uji kandungan tanaman sidaguri yang berpotensi memiliki stabilitas yang baik dengan protein target MRSA.
4. Mengetahui apakah senyawa uji kandungan tanaman sidaguri memiliki profil farmakokinetik yang baik sebagai kandidat obat.

D. Kegunaan Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah data hasil penambatan dan simulasi dinamika molekuler senyawa-senyawa yang terkandung dalam tanaman sidaguri terhadap molekul target kerja MRSA mengenai interaksi beserta pola interaksinya, dan stabilitasnya, sehingga dapat membantu dalam pengembangan obat baru antibiotik. Bagi peneliti sendiri, penelitian ini dapat menambah wawasan terkait data yang didapatkan serta keterampilan dalam penambatan dan simulasi dinamika molekuler.

E. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Penelitian	Judul Penelitian	Metode	Perbedaan
Verma <i>et al.</i> , 2022	Molecular docking dan simulation studies of flavonoid compounds against PBP-2a of methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	186 flavonoid disaring dengan <i>throughput</i> tertinggi ke situs aktif PBP-2a dan dilakukan simulasi MD dan ADME profile	Penelitian sebelumnya menggunakan 186 senyawa flavonoid terseleksi dan kemudian dilakukan simulasi dinamika molekular. Sedangkan pada penelitian ini menggunakan 15 senyawa sidaguri terpilih terhadap PBP2a, MecR1, FtsZ dan SCCmec
Masumi <i>et al.</i> , 2022	Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> : Docking-Based Virtual Screening and Molecular Dynamics Simulations to Identify Potential Penicillin-Binding Protein 2a Inhibitors from Natural Flavonoids	Penambahan senyawa (E)-3-(2-(4-cyanostyryl)-4-oxoqui-nazolin-3(4H)-yl) benzoic acid terhadap protein SaunPBP2a	Penelitian sebelumnya menggunakan penambahan senyawa (E)-3-(2-(4-cyanostyryl)-4-oxoqui-nazolin-3(4H)-yl) benzoic acid terhadap protein SaunPBP2a. Sedangkan pada penelitian ini menggunakan 15 senyawa sidaguri terpilih terhadap PBP2a, MecR1, FtsZ, dan SCCmec
Guan <i>et al.</i> , 2022	Molecular docking and priteomics reveals the synergistic antibacterial mechanism of theaflavin with β -laktam antibiotics against MRSA	Penambatan senyawa theaflin dan ceftiofur terhadap protein PBP2a	Penelitian sebelumnya menggunakan senyawa theaflin dan ceftiofur. Sedangkan pada penelitian ini menggunakan 15 senyawa sidaguri terpilih terhadap PBP2a, MecR1, FtsZ, dan SCCmec
Iqbal <i>et al.</i> , 2022	Extracts of <i>Sida cordifolia</i> contain polysaccharides prossessing immunomodulatory activity and rosmarinic acid compounds with antibacterial activity	In vitro dan In Vivo senyawa <i>Sida cordifolia</i> sebagai immunomodulator dan antibakteri MRSA	Penelitian sebelumnya menggunakan <i>Sida cordifolia</i> dari genus <i>Sida</i> sebagai antibakteri MRSA secara In Vitro dan in Vivo, sedangkan pada penelitian ini menggunakan satu genus yang sama yaitu <i>Sida</i> terhadap MRSA secara prediksi In Silico terhadap PBP2a, MecR1, FtsZ, dan SCCmec
Woldeyes <i>et al.</i> , (2012)	Evaluation of Antibacterial Activities of Compounds Isolated from <i>Sida rhombifolia</i> Linn. (Malvaceae)	In vitro senyawa <i>Sida rhombifolia</i> sebagai dan antibakteri beberapa mikroba termasuk <i>Staphylococcus aureus</i>	Penelitian sebelumnya menggunakan <i>Sida rhombifolia</i> dari genus <i>Sida</i> sebagai antibakteri MRSA secara In Vitro, sedangkan pada penelitian ini menggunakan docking dan molekululer dinamik terhadap MRSA secara prediksi In Silico terhadap PBP2a, MecR1, FtsZ, dan SCCmec