

**ANALISIS PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA
MOLEKULER SENYAWA TANAMAN BAWANG
DAYAK (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) URB.) SEBAGAI
KANDIDAT ANTIBAKTERI *Methicillin*
*Resistant Staphylococcus aureus***

Tesis



Oleh:

**Yuga Pratama
R222120341**

**PROGRAM STUDI S2 FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024**

**ANALISIS PENAMBATAN DAN SIMULASI
DINAMIKA
MOLEKULER SENYAWA TANAMAN BAWANG
DAYAK (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) URB.) SEBAGAI
KANDIDAT ANTIBAKTERI *Methicillin*
*Resistant Staphylococcus aureus***

TESIS



Oleh:

**Yuga Pratama
R222120341**

**PROGRAM STUDI S2 ILMU FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS SETIA BUDI
SURAKARTA
2024**

PENGESAHAN TESIS

Dengan Judul:

**ANALISIS PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER
SENYAWA TANAMAN BAWANG DAYAK (*Eleutherine bulbosa* (Mill.)
URB.) SEBAGAI KANDIDAT ANTIBAKTERI
Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus***

Oleh:

**Yuga Pratama
R222120341**

Dipertahankan didepan dewan penguji tesis
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Pada Tanggal: 13 Februari 2024

Mengetahui,
Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi
Dekan



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

Pembimbing Utama,

Dr. apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si.
Pembimbing Pendamping,

Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.

Penguji:

1. Dr. Ana Indrayati, S.Si., M.Si.
2. Dr. apt. Opstaria Saptarini, S.Farm., M.Si.
3. Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.
4. Dr. apt. Rina Herowati, S.Si., M.Si.

1.

3.

2.

4.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan,
sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan (Q.S Al Insyirah:
5-6)

Orang-orang yang berusaha dengan sungguh-sungguh untuk (mencari
keridaan) Kami benar-benar akan Kami tunjukkan kepada mereka
jalan-jalan Kami. Sesungguhnya Allah benar-benar bersama orang-
orang yang berbuat kebaikan (Q.S Al Ankabut 69)

Alhamdulillah rabbi 'aalamiin dengan mengucapkan rasa
syukur Kepada Allah Subhanahu wa ta'ala Yang Maha Pengasih dan
Maha Penyayang atas izin-Mu untuk itu tesis ini dapat selesai dan
segala dedikasinya dipersembahkan kembali kepada-Mu sebagai wujud
ibadah dan rasa syukur atas segala berkah dan petunjuk yang telah
Engkau limpahkan.

Untuk yang tercinta Ibu Rahmawati dan ayah Agus Salim, tiada
kata yang mampu mengungkapkan betapa besar rasa terima kasih ini.
Karya ini dipersembahkan untuk kalian, sumber inspirasi sejati dalam
hidupi ini yang selalu menjadi tiang dalam setiap langkah.

Kepada yang terkasih Istri drg. Novarina Haryanti yang telah
memberikan inspirasi dan dukungan tak terbatas.

Dan kepada semua yang telah menjadi bagian dari perjalanan
ini, kata-kata tak akan pernah cukup untuk menyatakan rasa terima
kasih.

**LEMBAR PERNYATAAN
ORISINALITAS KARYA ILMIAH**

Saya Mahasiswa Program Studi S2-Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Yuga Pratama

NIM : R222120341

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tesis

Judul : *ANALISIS PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA TANAMAN BAWANG DAYAK (Eleutherine bulbosa (Mill.) URB.) SEBAGAI KANDIDAT ANTIBAKTERI Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*

Adalah benar-benar karya yang saya susun 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 13 Februari 2024

Yang menyatakan,



Yuga Pratama., S.Farm

NIM. R222120341

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 DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA TANAMAN BAWANG DAYAK (ELEUTHERINE BULBOSA (MILL.) URB.) 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. Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terimakasih dan penghargaan tak terhingga kepada Ibu Dr. apt. Rina Herowati, M.Si selaku dosen pembimbing utama dan Ibu Dr. Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk memberikan bimbingan dan pengarahan dalam pelaksanaan penelitian dan penulisan tesis ini. 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. Nuraini Harmastuti, S.Si., 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 referensi buku-buku untuk menunjang dan membantu kelancaran dan selesainya tesis ini.
7. Teman seperjuangan Magister Farmasi yang telah memotivasi, kompak, berkerjasama dan kebersamaanya yang tak terlupakan.
8. Untuk diri ini terimakasih yang sudah hebat sampai detik ini “apapun nanti hasilnya banggalah setiap proses yang kamu lalui harga diri kamu yang terus berusaha untuk menjadi lebih baik ucapkan teimakasih pada dirimu yang tidak pernah menyerah kamu tidak perlu membuktikan apapun untuk siapapun sadari bahwa perjalananmu adalah perjuanganmu yakinlah suatu saat nanti kamu akan menikmati apa yang selalu kamu usahakan dan doakan”
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, 2024

Yuga Pratama
R222120341

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
PENGESAHAN TESIS	iii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iv
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS KARYA ILMIAH	v
KATA PENGANTAR	vi
PENGESAHAN TESIS	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Perumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Kegunaan Penelitian	4
E. Keaslian Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus Aureus</i> (MRSA)	6
1. MRSA (<i>Methicillin Resistant Staphylococcus aureus</i>)	6
2. Patogenesis MRSA	7
3. Mekanisme Resistensi MRSA	9
B. Target Molekuler	11
1. PBP2a	11
2. MecR1	14
3. BlaR1	16
4. SCCMec	18
C. Senyawa Tanaman Bawang Dayak	20
1. Bawang Dayak	20
2. Senyawa Bawang Dayak	21
D. <i>Computer Aided Drug Design</i> (CADD)	22
1. Protein Data Bank (PDB)	22
2. Pubchem	22
3. SwissADME	23

4.	VEGA ZZ	23
5.	Molecular Docking atau Penambatan Molekuler.....	23
6.	BIOVIA Discovery Studio.....	26
7.	Molecular Dynamic (MD) atau Dinamika Molekuler.....	26
8.	Prediksi Profil Farmakokinetika	28
E.	Landasan Teori.....	29
F.	Hipotesis	30
BAB III	METODE PENELITIAN.....	32
A.	Rancangan Penelitian.....	32
B.	Subjek Penelitian	32
C.	Populasi dan Sampel.....	32
1.	Populasi.....	32
2.	Sampel	32
D.	Variabel Penelitian.....	32
1.	Identifikasi variabel utama.....	32
2.	Klasifikasi variabel utama	32
3.	Definisi operasional variabel utama	33
E.	Bahan dan Alat (Bahan, Alat dan Hewan Uji).....	34
1.	Bahan	34
2.	Alat.....	34
2.1	Perangkat keras.....	34
2.2	Perangkat lunak dan Laman Web.....	34
F.	Jalannya Penelitian.....	34
1.	Pembuatan struktur tiga dimensi ligan uji	34
2.	Preparasi ligan uji	34
3.	Pengunduhan makromolekul	35
4.	Preparasi makromolekul	35
5.	Validasi metode penambatan molekuler	36
6.	Proses penambatan molekuler	37
7.	Proses simulasi dinamika molekuler.....	38
8.	Skrining ligan uji	38
G.	Analisis Data.....	39
1.	Validasi	39
2.	Energi Ikatan.....	39
3.	Interaksi reseptor-ligan	39
4.	Stabilitas ikatan reseptor-ligan.....	39

BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	41
A.	Pembuatan Struktur Tiga Dimensi dan Preparasi Ligan Uji	41
B.	Preparasi Makromolekul.....	43
C.	Validasi Metode Penambatan Molekuler	44
D.	Kontrol Negatif	46
E.	Analisis Hasil Penambatan Molekuler	47
1.	SCCMec.....	47
2.	Blar1.....	50
3.	MecR1	53
4.	Pbp2a	55
F.	Korelasi Energi Bebas Dan Persentase Residu Asam Amino	58
G.	Analisis Hasil Simulasi Dinamika Molekuler.....	60
H.	Pridiksi Parameter Farmakokinetik.....	65
1.	Skrining Linpinski	65
2.	Prediksi Profil ADMET	67
BAB V	KESIMPULAN.....	80
A.	Kesimpulan	80
B.	Saran	80
	DAFTAR PUSTAKA.....	81
	LAMPIRAN	85

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Beta-Lactam Resistance (https://www.genome.jp/kegg/pathway.html)	11
2. Mekanisme molekuler resistensi antibiotik <i>Staphylococcus aureus</i> (Lade & Kim, 2021).....	12
3. (E)-3-(2-(4-Cyanostyryl)-4-Oxoquinazolin-3(4h)-Yl)benzoic Acid	13
4. Model interaksi 4CJN dan (E)-3-(2-(4-Cyanostyryl)-4-Oxoquinazolin-3(4h)-Yl)benzoic Acid.....	13
5. Model interaksi 4CJN dan (E)-3-(2-(4-Cyanostyryl)-4-Oxoquinazolin-3(4h)-Yl)benzoic	14
6. Mekanisme MecR1 aktif oleh enzim beta lactamase	14
7. Penicillin G	15
8. Aktifasi beta lactamase oleh BlaR1	16
9. [[(3R,6S)-6-carbamoyl-1-formylpiperidin-3-yl]amino] hydrogen sulfate	17
10. Model Interaksi 6O9W dan [[(3R,6S)-6-carbamoyl-1-formylpiperidin-3-yl]amino] hydrogen sulfate.....	18
11. Aktifasi enzyme beta lactamase oleh pprotein SCC.....	18
12. Model interaksi 4FAK dan s-adenosylmethionine	20
13. Kandungan senyawa dalam Bawang Dayak (Kamarudin et al., 2021).....	21
14. Kerangka Konsep Penelitian	31
15. Skema Alur Penelitian	40
16. Pembuatan gambar tiga dimensi ligan uji	43
17. Makro molekul yang sudah di preparasi.....	44
18. Hasil overlay ligan kristalografi (merah) dan ligan redocked (kuning)	45
19. Ligan H ₂ O dan HOC ₆ H ₄ NHCOCH ₃	46
20. Hasil Penambatan Molekuler Protein Pembanding H ₂ O dan HOC ₆ H ₄ NHCOCH ₃ dengan Senyawa Tanaman Bawang Dayak.....	46
21. Hasil Penambatan Molekuler Protein SSCMec dengan Senyawa Tanaman Bawang dayak	47
22. SSCMec (4fak)	49
23. Hasil Penambatan Molekuler Protein BlaR1 dengan Senyawa Tanaman Bawang dayak.....	50

24. MeCR1 (21wc)	52
25. Hasil Penambatan Molekuler Protein MecR1 dengan Senyawa Tanaman Bawang dayak	53
26. MeCR1 (21wc)	55
27. Hasil Penambatan Molekuler Protein PBP2a 2a dengan Senyawa Tanaman Bawang dayak	55
28. MeCR1 (4cjn)	58
29. Korelasi Energi Binding dan persentase asam amino	59
30. Grafik RMSD SSCMec	61
31. Grafik RMSf SSCMec	61
32. Grafik RMSD MecR1	62
33. Grafik RMSD MecR1	63
34. Grafik RMSD BlaR1	64
35. Grafik RMSF BlaR1	64

DAFTAR TABEL

	Halaman
1. Keaslian Penelitian	5
2. Parameter Gridbox.....	44
3. Nilai RMSD hasil Redocking.....	45
4. Hasil penambatan molekuler senyawa pada protein SSCMec	48
5. Hasil penambatan molekuler senyawa pada protein 2iwc.....	53
6. Hasil penambatan molekuler senyawa pada protein PBP2a.....	56
7. Nilai Rata-rata RMSD dan RMSF.....	62
8. Nilai Rata-rata RMSD dan RMSF.....	63
9. Nilai Rata-rata RMSD dan RMSF.....	64
10. Hasil Skrining Uji Lipinski	66
11. Prediksi Fisikokimia.....	67
12. Prediksi Absorpsi.....	71
13. Prediksi Absorpsi.....	73
14. Prediksi Metabolisme	75
15. Prediksi Ekskresi	76
16. Prediksi Toksisitas.....	79

ABSTRAK

YUGA PRATAMA, 2024, ANALISIS PENAMBATAN DAN SIMULASI DINAMIKA MOLEKULER SENYAWA TANAMAN BAWANG DAYAK (*Eleutherine bulbosa* (Mill.) URB.) SEBAGAI KANDIDAT ANTIBAKTERI *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*, TESIS, PROGRAM STUDI S2 FARMASI, FAKULTAS FARMASI, UNIVERSITAS SETIA BUDI SURAKARTA, Pembimbing utama Dr. apt. Rina Herowati, M.Si, Pembimbing pendamping Nuraini Harmastuti, S.Si., M.Si.

Resistensi antibiotik merupakan salah satu permasalahan dalam dunia kesehatan, salah satunya MRSA. Peningkatan infeksi MRSA yang semakin berkembang menjadi bukti nyata bahwa penanganan dan pengobatan penyakit tersebut masih belum memadai sehingga dibutuhkan obat yang tepat yaitu sebagai antibakteri terhadap MRSA. sejumlah senyawa aktif dari bahan alam telah menunjukkan aktifitas antibakteri potensial salah satunya adalah tanaman bawang dayak (*Eleutherine bulbosa*). Upaya pengembangan obat dapat dilakukan dengan pemodelan molekul atau uji *in silico* salah satunya adalah penambatan molekul, simulasi dinamika dan prediksi farmakokinetik.

Sebanyak 15 senyawa dalam tanaman bawang dayak yang ditambatkan pada 4 target molekul yaitu SSCMec, MecR1, pbp2a, dan BlaR1 menggunakan metode penambatan molekul yakni Autodock 4.0. Senyawa dalam tanaman bawang dayak yang memiliki interaksi terbaik, selanjutnya dianalisis menggunakan metode simulasi MD untuk mengetahui stabilitas ikatannya dan dilanjutkan melihat profil farmakokinetik.

Berdasarkan hasil penambatan molekul senyawa yang diprediksi memiliki afinitas pengikatan terbaik dan memiliki pola interaksi yang sama dengan ligan alami terhadap target molekulernya adalah senyawa Eleucananones A, B dan Eleuthoside B. Hasil simulasi MD menunjukkan bahwa dari grafik RMSD dan RMSF pada molekul target kerja MRSA senyawa Eleucananones A, B dan Eleuthoside B memiliki stabilitas yang mendekati ligan asli. Hasil prediksi profil farmakokinetik menunjukkan bahwa senyawa Eleucananones A, B dan Eleuthoside B memiliki profil ADMET yang kurang baik.

Kata Kunci: Molekuler Docking, Dinamika Molekuler, MRSA, Bawang Dayak.

ABSTRACT

YUGA PRATAMA, 2024, TETHERING ANALYSIS AND MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION OF DAYAK ONION PLANT COMPOUNDS (Eleutherine bulbosa (Mill.) URB.) AS AN ANTIBACTERIAL CANDIDATE Methicillin Resistant Staphylococcus aureus, THESIS, S2 PHARMACY STUDY PROGRAM, FACULTY OF PHARMACY, UNIVERSITAS SETIA BUDI SURAKARTA, Main supervisor Dr. apt. Rina Herowati, M.Si, Nuraini Harmastuti's co-supervisor, S.Si., M.Si.

Antibiotic resistance is one of the problems in the world of health, one of which is MRSA. The increasing number of MRSA infections that are growing is clear evidence that the handling and treatment of the disease is still inadequate so appropriate drugs are needed, namely as antibacterial against MRSA. A number of active compounds from natural ingredients have shown potential antibacterial activity, one of which is the Dayak onion plant (*Eleutherine bulbosa*). Drug development efforts can be carried out by molecular modeling or in silico tests, one of which is molecular tethering, dynamics simulation, and pharmacokinetic prediction.

A total of 15 compounds in Dayak onion plants tethered to 4 molecular targets, namely SSCMec, MecR1, pbp2a, and BlaR1 using the molecular tethering method, namely Autodock 4.0. Compounds in Dayak onion plants that have the best interaction, are then analyzed using the MD simulation method to determine the stability of the bond and continue to look at the pharmacokinetic profile.

Based on the results of molecular tethering, compounds that are predicted to have the best binding affinity and have interaction patterns similar to natural ligands to their molecular targets are Eleucananones A, B, and Eleuthoside B compounds. The results of MD simulations show that from the RMSD and RMSF graphs on MRSA work target molecules, Eleucananones A, B and Eleuthoside B compounds have stability close to the original ligand. The results of pharmacokinetic profile prediction show that Eleucananones A, B, and Eleuthoside B compounds have a poor ADMET profile.

Keywords: Molecular Docking, Molecular Dynamics, MRSA, *Eleutherine Bulbosa*.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Resistensi antibiotik merupakan salah satu permasalahan dalam dunia kesehatan karena memiliki pengaruh yang buruk bagi kesehatan manusia. 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. Dengan adanya resistensi antibiotik maka akan memperparah kondisi infeksi yang disebabkan oleh bakteri pada manusia. Salah satu resistensi yang terjadi pada bakteri yaitu resistensi bakteri *Staphylococcus aureus* terhadap penicillin dan methicillin atau biasa disebut dengan MRSA (*Methicillin resistant Staphylococcus aureus*) (Asri & Rasyid, 2017).

MRSA merupakan *Staphylococcus 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. Adanya 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 30% sampai 80% penggunaan antibiotik tidak berdasarkan indikasi penggunaan. Hal ini tidak hanya menjadi ancaman bagi lingkungan yang berkaitan akan tetapi juga bagi masyarakat luas (Kemenkes RI 2015).

Peningkatan infeksi MRSA yang semakin berkembang menjadi bukti nyata bahwa penanganan dan pengobatan penyakit tersebut masih

belum memadai sehingga dibutuhkan obat yang tepat yaitu sebagai antibakteri terhadap MRSA. Antibakteri MRSA bisa 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 bawang dayak (*Eleutherine bulbosa*) terdapat berbagai senyawa pada bawang dayak diantaranya hongocin, eleuthrin, eleutherol, eleuthinones, eleuthoside, elacnacine, esoeleutherin dan eleucanainones juga telah dilaporkan memiliki efektivitas ekstrak etanol dalam menghambat pertumbuhan bakteri *S. aureus* sehingga pemanfaatan bahan alam sebagai antibakteri dapat dipertimbangkan untuk pengobatan terhadap penyakit MRSA (Kamarudin *et al.*, 2021).

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 dengan cara *docking* molekuler atau penambatan molekuler yang berfungsi untuk memprediksi aktivitas 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 Autodock 4 (Kesuma *et al.*, 2018).

Ligan uji senyawa tanaman bawang dayak yang diperoleh dari jurnal (Kamarudin *et al.*, 2021) 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 sama 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 brownian. Simulasi MD dapat dilakukan oleh perangkat lunak, antara lain *YASARA Dynamics* (Dewi *et al.*, 2022).

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis penambatan molekuler senyawa tanaman bawang dayak terhadap protein bakteri MRSA sebagai kandidat obat antibakteri dengan menggunakan 4 protein yaitu PBP2a enzim yang terkait dengan resistensi terhadap antibiotik beta-laktam, 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* bekerja bersama untuk mendeteksi keberadaan antibiotik beta-laktam dan mengatur ekspresi gen *mecA*. Ketika konsentrasi antibiotik beta-laktam meningkat, *MecR1* akan mendeteksi sinyal ini dan berinteraksi dengan *MecI*. Interaksi ini mengarah pada aktivasi ekspresi gen *mecA*, yang pada akhirnya 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. *SCCmec* adalah elemen genetik yang ditemukan dalam genom bakteri MRSA dan menyandi protein penanda resistensi antibiotik beta-laktam, Elemen *SCCmec* menjadi penting dalam kaitannya dengan resistensi antibiotik pada bakteri *Staphylococcus aureus* karena memungkinkan bakteri untuk menghasilkan PBP2a, yang mengurangi efektivitas antibiotik beta-laktam dalam mengatasi infeksi. *BlaR1* adalah protein sensor yang terlibat dalam mekanisme resistensi MRSA terhadap antibiotik beta-laktam, *BlaR1* merupakan bagian dari sistem *BlaR* yang bertanggung jawab untuk mendeteksi keberadaan antibiotik beta-laktam. Ketika antibiotik tersebut hadir, *BlaR1* akan berinteraksi dengan antibiotik dan mengalami pemotongan yang mengubah struktur *BlaR1*. Pemotongan ini mengaktifkan *BlaR1* dan memicu rangkaian reaksi yang menghasilkan aktivasi gen-gen yang menghasilkan beta-laktamase. Penambatan molekuler dilakukan dengan perangkat lunak Autodock 4 dan MGL tool serta *Biovia 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. Perumusan Masalah

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

1. Apa sajakah senyawa dalam tanaman bawang dayak yang memiliki energi diatas native ligan molekul target kerja MRSA?
2. Bagaimana persentase kesesuaian pola interaksi asam amino dalam senyawa dalam tanaman bawang dayak terhadap molekul target kerja MRSA?
3. Bagaimana stabilitas ikatan ligan-protein senyawa dalam tanaman bawang dayak terhadap molekul target kerja MRSA?
4. Bagaimana prediksi profil ADMET senyawa tanaman bawang dayak hasil dinamika molekuler

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui senyawa dalam tanaman bawang dayak yang memiliki energi diatas native ligan molekul target kerja MRSA.
2. Mengetahui persentase kesesuaian pola interaksi asam amino dalam tanaman bawang dayak terhadap molekul target kerja MRSA.
3. Mengetahui stabilitas ikatan ligan-protein senyawa dalam tanaman bawang dayak terhadap molekul target kerja MRSA.
4. Mengetahui profil ADMET senyawa tanaman bawang dayak hasil dinamika molekuler

D. Kegunaan Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah didapatkannya data hasil penambatan dan simulasi dinamika molekuler senyawa-senyawa yang terkandung dalam tanam bawang dayak 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
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	46 flavonoid alami ke situs aktif SauPBP2a	Penelitian sebelumnya menggunakan 46 senyawa flavonoid sedangkan pada penelitian ini menggunakan senyawa tanaman bawang dayak terhadap 4 protein yaitu PBP2a, MecR1, SCCMec, dan Blar1
Pisano <i>et al.</i> , 2019	Antibacterial Activity and Molecular Docking Studies of a Selected Series of Hydroxy-3-arylcoumarins	Penembatan senyawa Hydroxy-3-arylcoumarins terhadap TRna- MRSA	Penelitian sebelumnya menggunakan senyawa Hydroxy-3-arylcoumarins sedangkan pada penelitian ini senyawa tanaman bawang dayak terhadap 4 protein yaitu PBP2a, MecR1, SCCMec, dan Blar1
Gondokesumo & Kurniawan, 2019	Molecular docking study of sappan wood extract to inhibit PBP2A enzyme on methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Penambatan senyawa ekstrak kayu secang terhadap protein PBP2a	Penelitian sebelumnya menggunakan senyawa ekstrak kayu secang sedangkan pada penelitian ini menggunakan senyawa tanaman bawang dayak terhadap 4 protein yaitu PBP2a, MecR1, dan SCCMec, Blar1.
Guan <i>et al.</i> , 2022	Molecular docking and proteomics reveals the synergistic antibacterial mechanism of theaflavin with β -lactam antibiotics against MRSA	Penambatan senyawa theaflin dan ceftiofur terhadap protein PBP2a	Penelitian sebelumnya menggunakan senyawa theaflin dan ceftiofur sedangkan pada penelitian ini menggunakan senyawa tanaman bawang dayak terhadap 4 protein yaitu PBP2a, MecR1, SCCMec, dan Blar1.

Penelitian tentang analisis penambatan dan simulasi dinamika molekuler senyawa tanaman Bawang Dayak terhadap molekul target kerja sebagai kandidat antitobitik yaitu protein PBP2a, MecR1, SCCMec, dan Blar1.