

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### A. Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA)

#### 1. MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*)

*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* atau MRSA adalah jenis *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap antibiotik metisilin. Sedangkan bakteri yang masih sensitif terhadap metisilin disebut *Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA). MRSA juga resisten terhadap antibiotik betalaktam, makrolida, tetrasiklin, kloramfenikol, dan kuinolon. Infeksi MRSA merupakan infeksi oportunistik, sama halnya dengan infeksi *S. aureus*. *S. aureus* adalah kuman gram positif berbentuk bulat dan tersusun bergerombol seperti anggur. Bakteri tersebut tidak memiliki spora dan tidak motil. *S. aureus* merupakan jenis kuman *Staphylococcus* yang menghasilkan katalase dan memberikan hasil positif bila dilakukan tes koagulase (Nandhini et al., 2022)

Struktur bakteri terdiri atas komponen esensial dan komponen non esensial. Komponen esensial bakteri *S. aureus* di antaranya yang pertama adalah dinding yang merupakan tempat bekerjanya antibiotik seperti penisilin dan sefalosporin. Dinding sel tersusun oleh peptidoglikan yang berperan sebagai pembentuk kerangka bakteri dan asam teikoat yang berperan sebagai antigen permukaan. Peptidoglikan juga mempunyai fungsi dalam stimulasi pengeluaran sitokin oleh makrofag, aktivasi komplemen dan agregasi trombosit. Lisozim dapat mendegradasi peptidoglikan, yang kedua adalah membran sitoplasma (lipoprotein berlapis ganda yang berperan pada transport enzim), yang ketiga yaitu ribosom, mengandung RNA dan protein pada subunit 50s dan 30s. Ribosom berfungsi sebagai tempat untuk sintesis protein, yang keempat yaitu mesosom berperan dalam aktivitas pembelahan dan sekresi. Sedangkan komponen non esensial dari bakteri yang pertama adalah kapsul bakteri tersusun oleh polisakarida dan berfungsi sebagai proteksi terhadap fagositosis, yang kedua adalah plasmid yang mengandung berbagai macam gen yang mengkode toksin dan resistensi terhadap antibiotik yang ketiga adalah granula terdiri atas glikogen, lipid dan polifosfat. Granula adalah tempat penyimpanan nutrisi yang berada di sitoplasma dan yang terakhir adalah glikokaliks juga tersusun

oleh polisakarida dan membantu penempelan bakteri ke permukaan sel (Mlynarczyk-bonikowska *et al.*, 2022)

## 2. Patogenesis MRSA

*S. aureus* merupakan flora normal di tubuh manusia, sekitar 30% – 50% orang dewasa terkolonisasi bakteri ini. Nares anterior, aksila dan saluran pencernaan adalah bagian tubuh yang sering menjadi tempat kolonisasi kuman *S. aureus*. Infeksi dapat terjadi apabila terjadi intervensi dan mengganggu pertahanan tubuh, misalnya mencukur, pemasangan kateter, aspirasi dan pembedahan. Bakteri ini dapat ditularkan antarmanusia melalui kontak langsung dengan kulit yang terinfeksi maupun transmisi melalui udara. Kontak tidak langsung juga dapat menyebarkan bakteri, misalnya, menyentuh barang seperti handuk, peralatan, pakaian, atau benda lain yang telah berhubungan dengan orang yang terinfeksi dapat menyebarkan bakteri ke individu lain yang tidak terinfeksi. Infeksi lokal *S. aureus* tampak sebagai furunkel atau abses, disertai radang yang terlokalisasi dan nyeri. Infeksi *S. aureus* dapat terjadi akibat kontaminasi langsung pada luka, misalnya infeksi stafilokokus pasca operasi atau pasca trauma. *S. aureus* dapat menyebabkan bakterimia dan menyebar ke berbagai organ, sehingga menimbulkan endokarditis, osteomielitis hematogen akut, meningitis, atau infeksi paru. Keracunan makanan akibat enterotoksin stafilokokus ditandai dengan waktu inkubasi yang pendek, disertai dengan mual hebat, muntah, diare, dan tidak ada demam (Lakhundi & Zhang, 2018).

*S. aureus* memiliki banyak faktor virulensi yang potensial. Faktor – faktor tersebut dapat memiliki banyak fungsi dalam patogenesis dan beberapa faktor juga dapat memiliki fungsi yang sama. *S. aureus* mempunyai banyak protein permukaan yang disebut dengan *Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules* (MSCRAMM). MSCRAMM memulai infeksi dengan menempel pada jaringan. MSCRAMM mengikat beberapa molekul seperti kolagen, fibronektin dan fibrinogen. Beberapa penelitian membuktikan bahwa MSCRAMM memegang peranan penting dalam pertumbuhan koloni di jaringan sehingga dapat menimbulkan infeksi endovaskular, tulang, sendi dan alat prostetik (Lakhundi & Zhang, 2018).

*S. aureus* memiliki banyak komponen yang membantu bakteri tersebut menghindari dari sistem imun saat infeksi. Pertahanan

utamanya adalah produksi mikrokapsul antifagosit yang tersusun atas polisakarida. Protein A berikatan dengan reseptor *Fragmen Crystallizable* (Fc) pada imunoglobulin yang menghambat proses opsonisasi. *S. aureus* juga memicu sekresi protein yang menghambat penarikan neutrofil dan faktor kemotaktik ke tempat infeksi. Karotenoid dan katalase dapat membuat bakteri bertahan pada proses fagositosis. Aktivitas koagulasi menghasilkan penggumpalan yang menghambat akses neutrofil polimorfonuklear (PMN) dan komponen imun lain. Leukosidin juga dihasilkan oleh *S. aureus* untuk menghancurkan leukosit dan membentuk lubang di membran sel. *S. aureus* menghasilkan berbagai macam enzim, seperti protease, lipase, dan hyaluronidase yang memudahkan bakteri tersebut untuk masuk dan menghancurkan jaringan serta menyebar ke jaringan sekitarnya selama proses infeksi. Enzim betalaktamase adalah enzim yang menginaktivasi penisilin sedangkan Penicillin Binding Protein (PBP) adalah enzim yang berada di membran sitoplasma dan ikut berperan dalam pembentukan dinding sel. PBP inilah yang menjadi salah satu faktor utama terjadinya resistensi. *S. aureus* memproduksi berbagai macam toksin yang dikelompokkan sesuai dengan mekanisme kerjanya. Sitotoksin seperti toksin  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  dan  $\delta$  menyerang membran sel mamalia termasuk salah satunya adalah sel darah merah sehingga sering disebut juga dengan hemolisin. Toksin tersebut dapat merusak membran kemudian menyebabkan hilangnya komponen – komponen sel hingga terjadi lisis. *Panton Valentine Leukocidin* (PVL) adalah toksin yang dapat melisis PMN. Toksin ini banyak diproduksi oleh kuman MRSA khususnya CA – MRSA. Produksi toksin PVL dapat menyebabkan kuman menjadi lebih resisten (Lade & Kim, 2021).

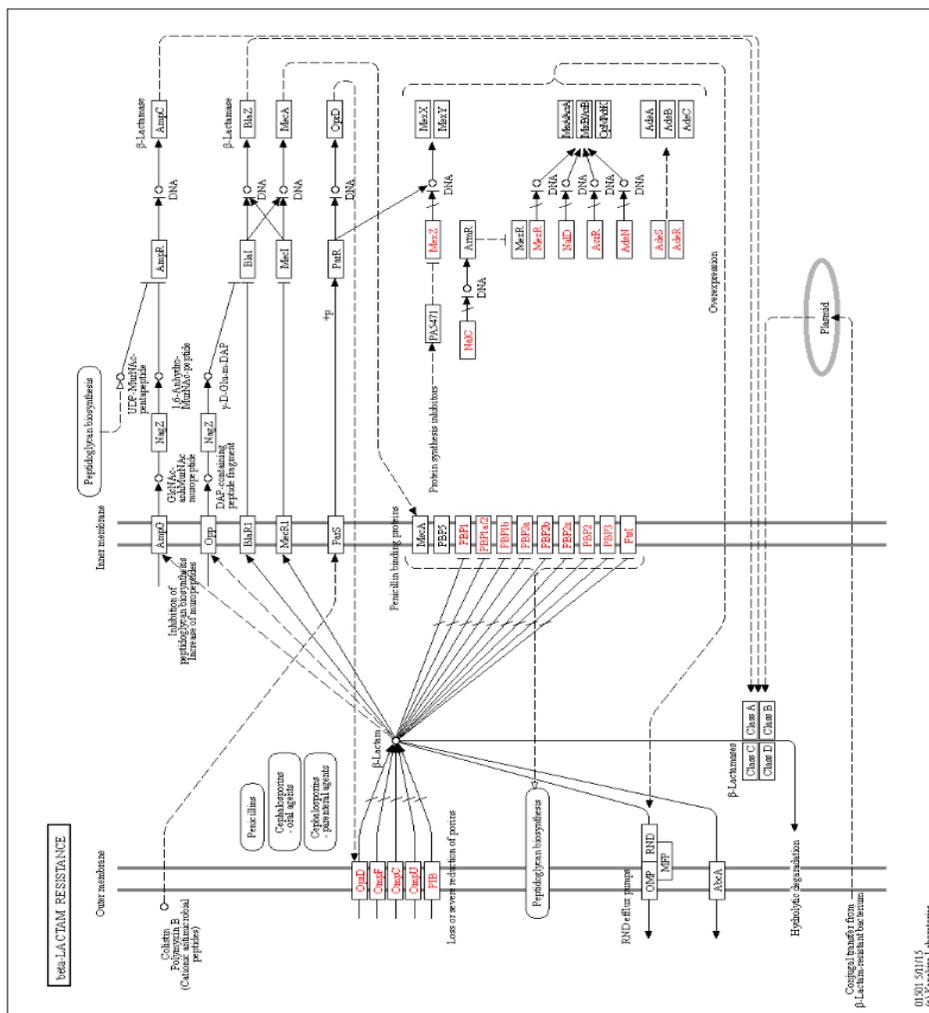
Eksotoksin superantigen adalah toksin yang memiliki afinitas terhadap kompleks reseptor sel T dengan MHC kelas II. Kompleks tersebut memacu proliferasi sel T dan pelepasan sitokin. Eksotoksin superantigen dapat dibedakan menjadi enterotoksin, toksin eksfoliatif, dan *Toxic Shock Syndrome Toxin* (TSST-1). Enterotoksin diproduksi oleh 65% bakteri *S. aureus*. Bakteri tersebut memicu sekresi enterotoksin saat bakteri mengkontaminasi dan tumbuh di makanan. Proses ini yang menyebabkan terjadinya keracunan makanan. Toksin eksfoliatif, termasuk toksin epidermolitik A dan B menyebabkan *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* (SSSS) dengan gejala yaitu eritema dan pengelupasan kulit. TSST-1 adalah penyebab *Toxic Shock*

*Syndrome* (TSS). Toksin tersebut memiliki keamaan struktur molekuler dengan enterotoksin (Lakhundi & Zhang, 2018).

### **3. Mekanisme Resistensi MRSA**

*Staphylococcus aureus* berubah menjadi resisten terhadap metisilin karena mendapat sisipan suatu elemen DNA berukuran besar antara 20-100 kb yang disebut SCCmec. SCCmec selalu mengandung *mecA* yaitu gen yang menyandi PBP2a yang mendasari terjadinya resistensi MRSA. Resistensi MRSA terhadap metisilin dan terhadap semua antimikroba golongan betalaktam disebabkan perubahan pada PBP yang normal yaitu PBP2 menjadi PBP2a. PBP2a memiliki afinitas yang sangat rendah terhadap betalaktam sehingga sekalipun bakteri ini dibiakkan pada media mengandung konsentrasi tinggi betalaktam, MRSA tetap dapat hidup dan mensintesa dinding sel. Pengamatan pada struktur PBP2a menunjukkan adanya perubahan pada tempat pengikatan yang mengakibatkan rendahnya afinitas. Faktor genetik lain seperti gen betalaktamase dan faktor eksternal seperti temperatur, tekanan oksigen, kandungan ion, osmolaritas dan cahaya juga mempengaruhi ekspresi resistensi. Protein binding penicillin ikut berperan dalam biosintesa peptidoglikan yaitu mengkatalisa reaksi transpeptidasi. Peptidoglikan tersebut merupakan tempat di mana antibiotik betalaktam bekerja. PBP 1, 2 dan 3 memiliki aktivitas transpeptidase primer sedangkan PBP4 memiliki aktivitas transpeptidase sekunder. Resistensi terhadap antibiotik dapat terjadi karena diproduksinya enzim betalaktamase seperti pada galur *Staphylococcus aureus* penghasil betalaktamase dan perubahan struktur PBP seperti yang terjadi pada MRSA. Selain berperan dalam reaksi transpeptidasi, PBP2 juga memiliki aktivitas transglukolasi. Reaksi transglukolasi tersebut tidak berhubungan dengan aktivitas reseptor penisilin. Afinitas PBP2a yang rendah terhadap betalaktam menyebabkan antibiotik betalaktam tidak dapat mempengaruhi reaksi transpeptidasi sehingga sintesis dinding sel tidak terganggu. Reaksi transglukolasi tidak terpengaruh oleh aktivitas betalaktam sehingga reaksi transglukolasi dari PBP2a ini tetap utuh, hal tersebut juga menentukan adanya resistensi MRSA. Gen *mecA* memiliki struktur dan mekanisme yang serupa dengan gen *blaZ* pada plasmid *S. aureus* penghasil betalaktamase. Regulator pada gen *blaZ* adalah *blaI* dan *blaR1*. Gen regulator *blaI* menyandi DNA binding protein yang berfungsi menekan transkripsi gen betalaktamase sedangkan *blaR1*

merupakan PBP yang akan menginduksi transkripsi jika ada betalaktam. Mekanisme ini analog dengan yang terjadi pada gen *mecA* yang dikendalikan oleh *mecI* dan *mecR1*. Gen *mecI* akan menekan transkripsi *mecA* dan *mec* complex (kompleks *mecR1* – *mecI*) pada keadaan tidak terinduksi, sedangkan pada saat terinduksi akan terjadi transkripsi *mecA* dan *mec* complex. Antibiotik yang dapat menginduksi transkripsi tersebut di antaranya adalah metisilin dan antibiotik betalaktam lainnya. Induksi *mecI* juga dapat terjadi karena proses autolitik yang disebabkan oleh enzim protease pada membran sel. Enzim tersebut juga mengkatalisis pembentukan septum yang diperlukan untuk pertumbuhan dan pembelahan *S. aureus*. Antibiotik betalaktam bekerja dengan menghambat enzim autolitik tersebut. MRSA dengan derajat resistensi tinggi mengalami aktivasi gen *lytH* yang mengkode enzim autolitik, oleh karena itu derajat resistensi dapat meningkat apabila aktivitas autolitik meningkat (Mlynarczyk-bonikowska *et al.*, 2022)



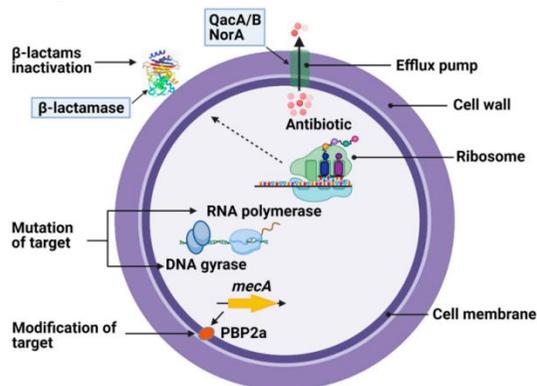
Gambar 1. Beta-Lactam Resistance (<https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>)

## B. Target Molekuler

### 1. PBP2a

*Penicillin-binding protein 2a* (PBP2a) adalah enzim yang terkait dengan resistensi terhadap antibiotik beta-laktam, termasuk methicillin, pada bakteri *S. aureus*, terutama strain yang disebut MRSA. PBP2a berperan dalam sintesis dan perbaikan peptidoglikan, yang merupakan komponen utama dinding sel bakteri. PBP2a adalah anggota keluarga protein yang dikenal sebagai penicillin-binding proteins (PBPs). PBPs secara alami berperan dalam pembentukan peptidoglikan dengan mengatalisis pembentukan ikatan silang antara rantai peptida, yang memberikan kekuatan struktural dan stabilitas pada dinding sel bakteri. Namun, PBP2a memiliki sifat unik yang memungkinkannya

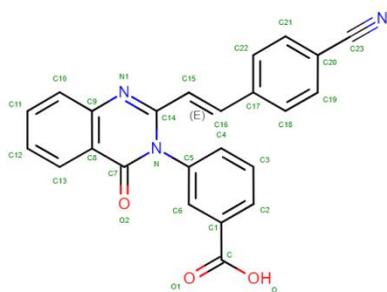
untuk mengubah atau "memodifikasi" dirinya sendiri sehingga tidak dapat terikat oleh antibiotik beta-laktam, seperti methicillin dan sefalosporin. PBP2a bekerja dengan cara mengalihkan substrat dari PBPs yang sensitif terhadap antibiotik. Oleh karena itu, ketika antibiotik beta-laktam diperkenalkan ke dalam lingkungan bakteri, PBP2a akan lebih banyak berinteraksi dengan antibiotik tersebut, sedangkan PBPs sensitif akan terbatas dalam berikatan dengan antibiotik. Hal ini mengarah pada kegagalan antibiotik dalam menghambat sintesis peptidoglikan, memungkinkan pertumbuhan dan kelangsungan hidup MRSA (Masumi *et al.*, 2022).



**Gambar 2. Mekanisme molekuler resistensi antibiotik *Staphylococcus aureus* (Lade & Kim, 2021)**

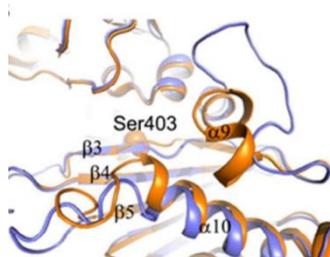
Mekanisme resistensi pertama yang ditemukan *S. aureus* ke beta laktam adalah karena produksi B- laktamase (penisilinase), enzim ekstraseluler yang dapat diinduksi dilepaskan sebagai respons terhadap paparan beta laktam, yang menghidrolisis cincin beta laktam, menghasilkan turunan tidak aktif. B-laktamase dikodekan oleh gen structural yang dikendalikan oleh dua gen pengatur, *blaI* dan *blaR1*, di hadapan penisilin, protein sensor *BlaR1* memicu kaskade pensinyalan yang mengarah ke pembelahan penekan transkripsi *BlaI* dan memungkinkan produksi B-laktamase pada tingkat tinggi. Untuk mengatasi mekanisme resistensi ini, semi sintetik B-penisilin resisten laktamase, seperti *methicillin* dan *oxacillin*, dikembangkan pada awal 1960-an. Segera setelah itu, beberapa galur resisten diisolasi dan selama tahun-tahun berikutnya, terjadi peningkatan berbagai jenis *Staphylococcus aureus* strain yang resisten terhadap beberapa antibiotik, terutama (MRSA). Resistensi methicillin diberikan oleh akuisisi elemen genetik bergerak yang disebut kaset kromosom *staphylococcal* (SCCmedis). Unsur genetik ini membawa gen *mecA*,

yang mengkode protein pengikat penisilin pengganti (PBP2a), dan gen pengatur, *mecR1* dan *mecI*. Setelah terpapar B-lactaman antibiotics, MecR1 memotong MecI, dengan demikian, mengganggu pengikatannya ke *mecA* promotor dan memungkinkan produksi PBP2a. Protein pengikat penisilin ini mempertahankan aktivitas transpeptidase sebagai rangkaian PBP intrinsik (PBP 1 hingga 4) dari *S. aureus*, tetapi berbeda dengan memiliki afinitas rendah untuk banyak antibiotik beta laktam. Sintesis dinding sel berlangsung meskipun terdapat konsentrasi penghambatan lainnya antibiotik beta laktam, sehingga menghindari kematian sel dan lisis. Kode PDB makromolekul protein MecR1 yang digunakan adalah 4CJN yang terkompleks dengan senyawa dengan rumus senyawa (E)-3-(2-(4-cyanostyryl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl) benzoic acid C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (Lade & Kim, 2021).



**Gambar 3. (E)-3-(2-(4-Cyanostyryl)-4-Oxoquinazolin-3(4h)-Yl)benzoic Acid**

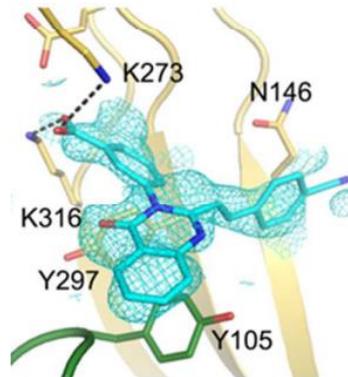
Struktur tiga dimensinya diperoleh dari hasil x-ray kristalografi dengan resolusi 1.95 Å. Model interaksi antara 4CJN dan (E)-3-(2-(4-cyanostyryl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl) benzoic acid dapat dilihat pada gambar. Struktur mengungkapkan kedua perubahan dari tiga loop yang mengelilingi kantong situs aktif, loop  $\alpha$ 9- $\beta$ 3,  $\beta$ 3- $\beta$ 4, dan  $\beta$ 5- $\alpha$ 10, dan perubahan dalam posisi spasial residu tertentu di dalam situs aktif kompleks Interaksi utama antibiotik di situs alosterik.



**Gambar 4. Model interaksi 4CJN dan (E)-3-(2-(4-Cyanostyryl)-4-Oxoquinazolin-3(4h)-Yl)benzoic Acid**

Interaksi jembatan garam dengan K273 dan K316 ditampilkan sebagai garis putus-putus hitam, jaraknya 2,9 Å. Interaksi pistacking

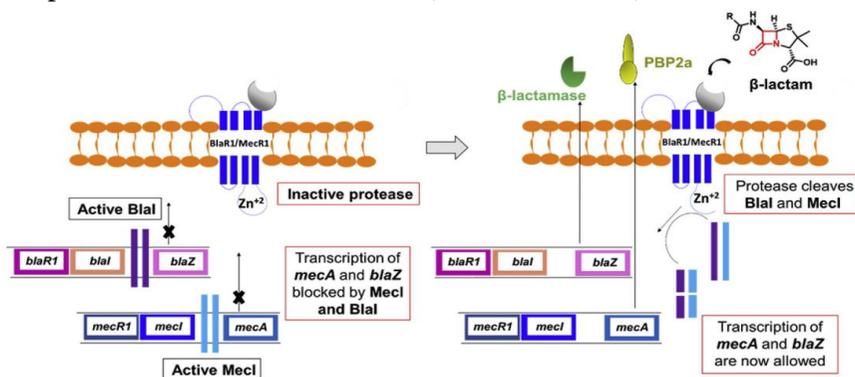
diamati dengan Y105 dan Y297. Tampilan stereo menunjukkan kerapatan elektron yang disempurnakan untuk ligan (jaring biru) berkontur pada 1, 0  $\sigma$ . (Mahasen et al., 2017).



**Gambar 5. Model interaksi 4CJN dan (E)-3-(2-(4-Cyanostyryl)-4-Oxoquinazolin-3(4h)-Yl)benzoic**

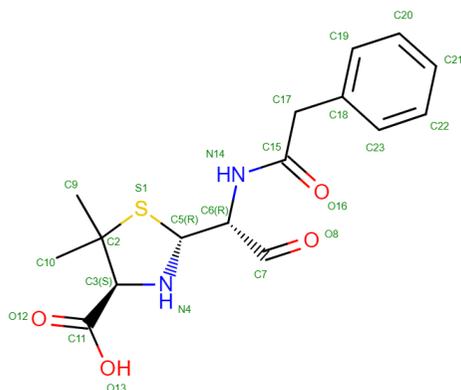
## 2. MecR1

Resistensi methicillin pada MRSA dicapai oleh protein pengikat penisilin 2a (PBP2a), yang dikodekan oleh gen *mecA*. Penghambatan transpeptidase PBP2a karena afinitas pengikatan yang rendah untuk antibiotik  $\beta$ -laktam, yang mencegah asilasi PBP2a. Kompleks gen *mecA* terdiri dari *mecA* dan gen pengaturnya, *mecR1*, mengkode protein transduser sinyal MecR1 dan *mecI*, pengkodean protein represor MecI. MecR1 dan MecI mengontrol ekspresi dari *mecA*. MecR1 diaktifkan dengan adanya antibiotik  $\beta$ -laktam dan menginduksi ekspresi *mecA*. Protein represor MecI diaktifkan tanpa adanya  $\beta$ -laktam, mempromosikan inaktivasi MecR1 (lihat gambar 3) MecR1 diaktifkan di hadapan dari antibiotik  $\beta$ -laktam, menginduksi ekspresi *mecA*. Protein represor MecI diaktifkan di tidak adanya  $\beta$ -laktam dan mempromosikan inaktivasi MecR (Der *et al.*, 2018)



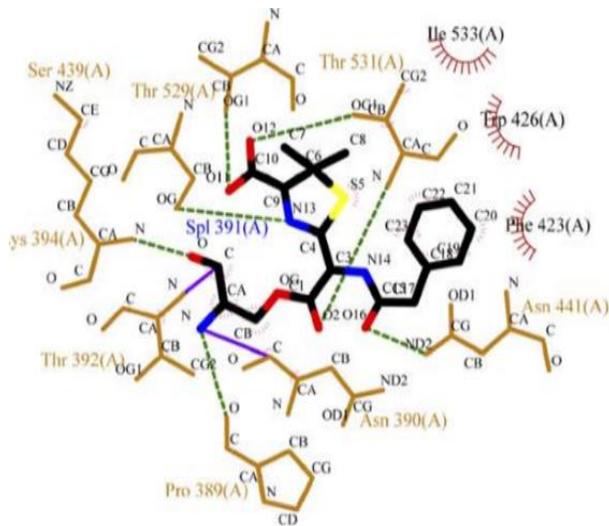
**Gambar 6. Mekanisme MecR1 aktif oleh enzim beta lactamase**

Kode PDB makromolekul protein MecR1 yang digunakan adalah 2IWC yang terkompleks dengan senyawa penicillin g  $C_{15}H_{22}N_6O_5$ . Struktur tiga dimensinya diperoleh dari hasil x-ray kristalografi dengan resolusi 2.10 Å.



**Gambar 7. Penicillin G**

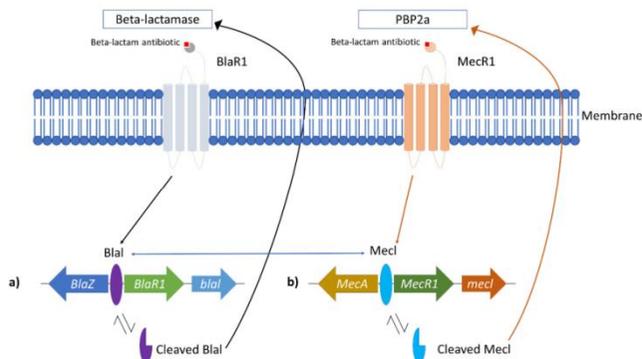
Model interaksi antara 2IWC dan penicillin g dapat dilihat pada (Gambar 7) pusat situs aktif MecR1-PBD adalah residu serin katalitik pada awal heliks  $\alpha_3$ , Ser391 (Spl391 dan Sox391) residu ini termasuk dalam salah satu dari tiga urutan tanda tangan yang dilestarikan dalam PBPs/ $\beta$ -laktamase, motif Ser-Xaa-XaaLys,28 yang termasuk Lys394. 28,60 Ser391 didahului oleh Asn390 batas bawah celah situs aktif disediakan oleh loop  $L\alpha_3\alpha_4$ , khususnya oleh segmen Ser439-Val440-Asn441 dan Pro422-Trp426, lebih jauh dari celah. Bagian atas celah dibatasi oleh untai  $\beta$ -sheet USD  $\beta_5$ , yang membentang horizontal dari kiri ke kanan, menciptakan tepi atau tepi atas dan. Untai ini mencakup urutan Lys528-Thr529-Gly530- Thr531 yang dilestarikan dari motif ketiga, Lys-Thr/Ser-Gly-Xaa, yang mengikat terminal C peptida batang dan gugus BLA *thiazolidine carboxylate* yang meniru terminal C tersebut. Dalam kompleks Asilasi MecR1-PBD, karboksilat ini dibentuk oleh atom C-10, O-11 dan O-12 yang terikat pada C9. Bagian belakang celah dibatasi oleh heliks  $\alpha_3$  dan  $L\alpha_6\alpha_7$  di sekitar Asn475-Ser480. Dalam struktur yang tidak terikat, beberapa kerapatan elektron ekstra ditemukan di situs aktif di bawah untai tepi atas dan dekat, tetapi tidak terkait dengan, Ser391 dan Ser439 (Marrero *et al.*, 2006).



Gambar 2. 1 Model interaksi 2IWC dan Penicillin G

### 3. BlaR1

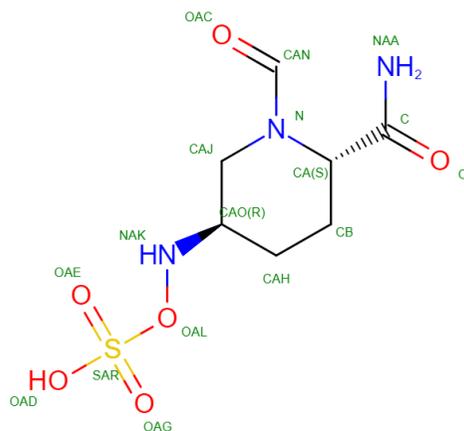
BlaR1 MRSA adalah protein sensor yang terlibat dalam mekanisme resistensi MRSA terhadap antibiotik beta-laktam, seperti methicillin dan oxacillin. BlaR1 berperan dalam mendeteksi keberadaan antibiotik di sekitar sel bakteri dan menginisiasi respons adaptif untuk melawan efek antibakteri obat tersebut. Protein BlaR1 terdiri dari dua domain utama, yaitu domain ekstraselular dan domain transmembran. (Alexander *et al.*, 2023).



Gambar 8. Aktivasi beta lactamase oleh BlaR1

Domain ekstraselular BlaR1 berfungsi sebagai sensor yang terikat pada antibiotik beta-laktam, sedangkan domain transmembran dan domain sitoplasmik terlibat dalam transduksi sinyal dan aktivasi jalur respons. Ketika antibiotik beta-laktam berikatan dengan domain ekstraselular BlaR1, terjadi perubahan konformasi yang mengaktifkan domain transmembran. Ini memicu serangkaian reaksi biokimia yang mengarah pada aktivasi BlaR1, sehingga memungkinkan gen resistensi

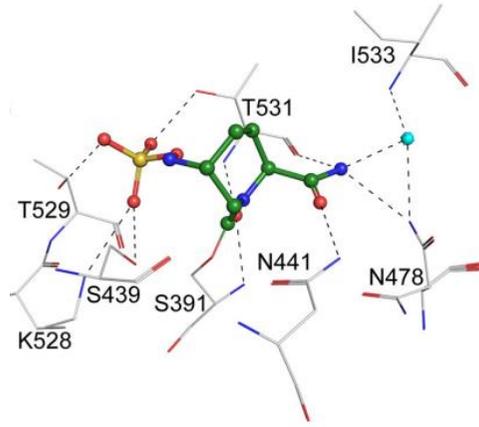
beta-laktam, seperti gen blaZ, untuk diaktifkan dan menghasilkan enzim beta-laktamase. Beta-laktamase adalah enzim yang menginaktivasi antibiotik beta-laktam, sehingga mengurangi efektivitasnya dalam membunuh MRSA. Kode PDB makromolekul protein MecR1 yang digunakan adalah 6O9W yang terkompleks dengan senyawa (2S,5R)-1-formyl-5 (sulfooxy)amino piperidine-2-carboxamide C<sub>7</sub> H<sub>13</sub> N<sub>3</sub> O<sub>6</sub> S.



**Gambar 9. [[(3R,6S)-6-carbamoyl-1-formylpiperidin-3-yl]amino] hydrogen sulfate**

Struktur tiga dimensinya diperoleh dari hasil x-ray kristalografi dengan resolusi 1.95 Å. Model interaksi antara 6O9W dan (2S,5R)-1-formyl-5-[(sulfooxy)amino]piperidine-2-carboxamide dapat dilihat pada Thr-529 membentuk ikatan hidrogen dengan kedua konformasi tetapi pada terminal berlawanan dari avibaktam, berinteraksi dengan sulfat konformasi A dan karboksamida C2 dari konformasi B. Sulfat avibaktam dalam konformasi A, sesuai dengan karboksilat elektro negatif khas substrat b-laktam, memproyeksikan ke arah kantong elektro positif yang dibentuk oleh Lys-526 dan Thr-527 dari motif KTG serta Thr-529. Sulfat dalam konformasi B dikoordinasikan oleh ikatan hidrogen ke N dari Asn-388, nitrogen tulang punggung Ile-531, dan melalui air yang dikoordinasikan oleh karbonil tulang punggung Ile-531 Avibactam terikat dengan MecR1SD dalam orientasi yang sama dengan konformasi A di BlaR1SD struktur dengan residu kekal analog Ser-439, Thr-529, Thr-531, dan Lys-528 membentuk ikatan hidrogen dengan gugus sulfat avibaktam, sedangkan karboksamida C2 pada ujung yang berlawanan berikatan hidrogen dengan air, Asn-441, Asn -478, dan Thr-531. Jelas tidak ada bukti orientasi sekunder avibaktam di situs aktif MecR1SD yang kita lihat di BlaR1SD Karena

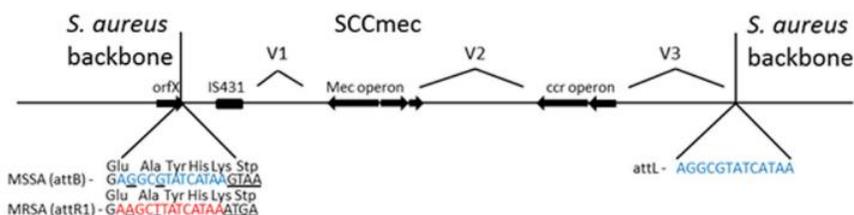
orientasi kedua BlaR1SD molekul di ASU, ligan avibaktam berada di dekat residu dari rantai yang berlawanan. Hal ini memungkinkan pembentukan ikatan hidrogen antar rantai dengan oksigen sulfat avibaktam dan nitrogen karboksamida (Alexander *et al.*, 2020)



**Gambar 10. Model Interaksi 609W dan [(3R,6S)-6-carbamoyl-1-formylpiperidin-3-yl]amino] hydrogen sulfate**

#### 4. SCCmec

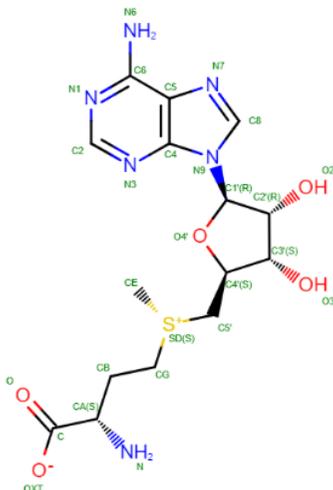
SCCmec (*Staphylococcal Cassette Chromosome mec*) adalah elemen genetik mobile yang terdapat pada MRSA. SCCmec adalah salah satu faktor utama dalam resistensi MRSA terhadap antibiotik beta-laktam, termasuk methicillin dan oxacillin. SCCmec mengandung gen *mecA* atau varian lainnya, yang mengkodekan penicillin-binding protein (PBP) yang termodifikasi, yaitu PBP2a atau PBP2'. PBP2a memiliki afinitas yang rendah terhadap antibiotik beta-laktam, sehingga menyebabkan resistensi terhadap penghambat sintesis peptidoglikan seperti methicillin dan oxacillin. Selain gen *mecA*, SCCmec juga mengandung gen-gen lain yang terkait dengan elemen mobile, modifikasi dinding sel, dan regulasi. SCCmec memiliki struktur yang kompleks dan variasi dalam ukuran dan komposisi genetiknya, yang mempengaruhi tingkat resistensi dan profil epidemiologi MRSA. (Shore & Coleman, 2013).



**Gambar 11. Aktifasi enzyme beta lactamase oleh pprotein SCC**

Skema pengaturan umum SCCmec yaitu pemasangan SCCmec ke terminal C dari orfX di situs lampiran attB mengubahnya menjadi attR1. Lima asam amino terminal dan kodon stop tidak berubah meskipun urutan DNA diubah. Juga ditampilkan adalah wilayah yang menentukan SCCmec: itu mec mengandung operon mecA, gen yang bertanggung jawab untuk resistensi lactam, rekombinase kromosom kaset (ccr) operon yang memfasilitasi penyisipan dan eksisi SCCmec dan tiga wilayah hipervariabel di antaranya. Urutan dari mec dan ccroperon mendefinisikan SCCmec (Boundy *et al.*, 2013).

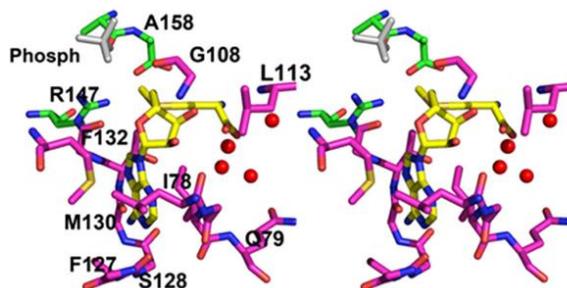
Kode PDB makromolekul protein MecR1 yang digunakan adalah 4FAK yang terkompleks dengan senyawa s-adenosylmethionine, dengan rumus senyawa s-adenosylmethionine  $C_{15}H_{22}N_6O_5S$  (Gambar).



**Gambar 2. 2 s-adenosylmethionine**

Struktur tiga dimensinya diperoleh dari hasil x-ray kristalografi dengan resolusi 1.70 Å. Model interaksi antara 4FAK dan s-adenosylmethionine dapat dilihat pada situs aktif dibentuk oleh dua sub unit, dengan bagian adenin terkubur dalam dan gugus metil bermuatan positif dan gugus karboksilat sebagian terbuka. Hanya bagian adenin dan ribosa dari AdoMet yang berinteraksi langsung dengan protein, ini termasuk interaksi ikatan hidrogen secara eksklusif dengan residu tulang punggung protein Met-130, Ser-128, Phe-127, Phe-132, Leu-76, dan Gly-108. Rantai samping Met-137 dan Ile-78 membentuk interaksi hidrofobik dengan AdoMet dengan menjepit di setiap sisi cincin adenin. Bagian amina dan karboksilat dari bagian metionin hanya membuat interaksi ikatan hidrogen yang dimediasi air dengan tulang

punggung atau rantai samping Leu-113, Ile-78, dan Gln-79 (Boundy *et al.*, 2013)



Gambar 12. Model interaksi 4FAK dan s-adenosylmethionine

### C. Senyawa Tanaman Bawang Dayak

#### 1. Bawang Dayak

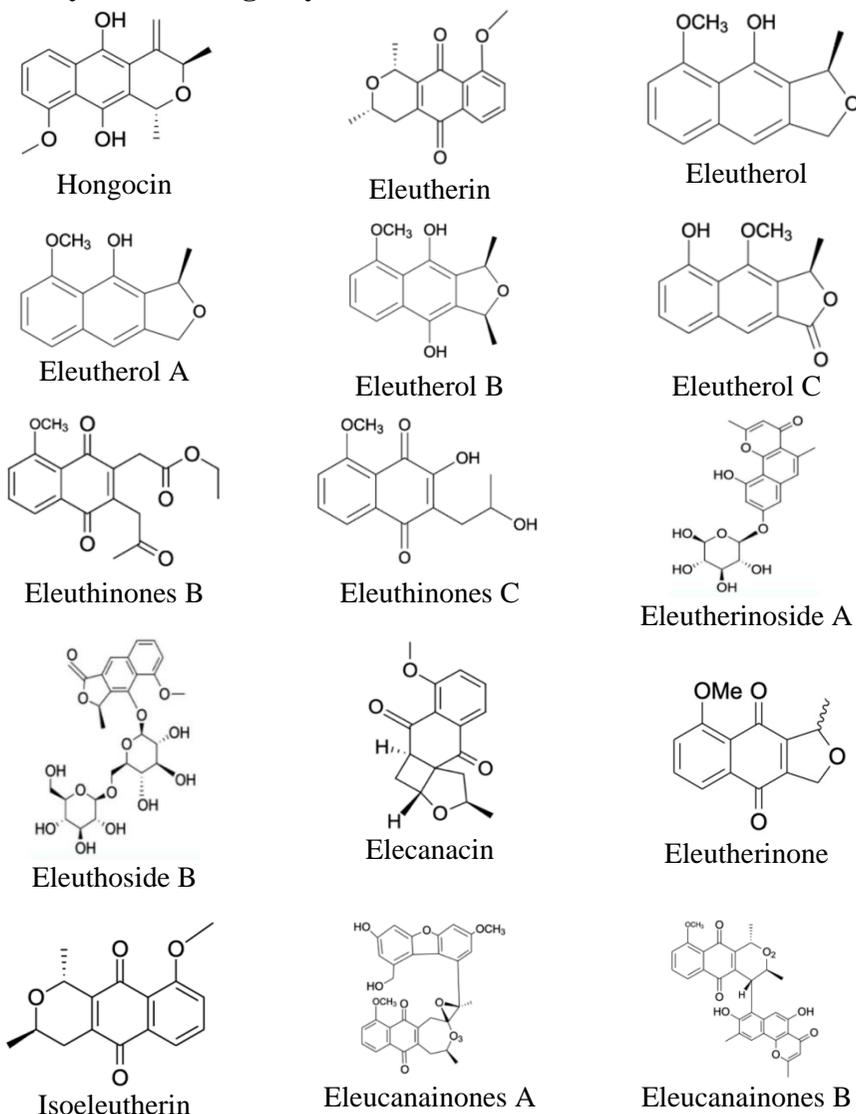
Kingdom : Plantae  
 Subkingdom : Tracheobionta  
 Superdivisi : Spermatophyta  
 Divisi : Magnoliophyta  
 Kelas : Liliopsida  
 Subkelas : Lilidae  
 Ordo : Liliales  
 Famili : Iridaceae  
 Genus : Eleutherine  
 Spesies : Eleutherine Bulbosa MiLL. Urb

Tanaman bawang dayak banyak ditemukan di daerah Kalimantan di daerah pegunungan dengan ketinggian antara 600 hingga 1500 m di atas permukaan laut. Secara morfologi, tanaman bawang dayak dicirikan dengan daun tunggal berbentuk pita dan berwarna hijau, ujung dan pangkal daun runcing dengan tepi daun rata, bunga majemuk dalam tandan terletak diujung (terminalis) dan monochlasial, biseksual dan aktinomorf, periantium terdiri atas enam tepala berwarna putih, saling lepas dengan panjang lebih kurang 5 mm, terletak dalam 2 lingkaran, benang sari berjumlah 2 atau 3 dengan warna kepala sari kuning, putik berwarna putih kekuningan berjumlah 3 dan berbentuk jarum dengan panjang lebih kurang 4 mm, kelopak terdiri atas 2 daun kelopak berwarna hijau kekuningan, ruang bakal buah beruang 3, akar serabut berwarna coklat muda (Heyne, 1987).

Tanaman ini sangat mudah dibudidayakan, tidak tergantung musim, pemanenan dapat dilakukan setelah 2-3 bulan setelah masa

tanam. penduduk lokal di daerah tersebut sudah menggunakan tanaman ini sebagai obat tradisional. Bagian tanaman ini yang paling sering adalah umbinya. Bawang dayak memiliki nama lain antara lain *Eleutherine american*, *Eleutherine bulbosa*, *Eleutherine subayphyla*, *Eleutherine citriodora*, *Eleutherine guatemalensis*, *Eleutherine latifolia*, *Eleutherine longifolia*, *Eleutherine plicata*, *Eleutherine anomala*. Wilayah Indonesia, tanaman ini juga dikenal dengan nama bawang merahenggy, bawang hantu, bawang sabrang atau bawang arab. (Kamarudin et al., 2021)

## 2. Senyawa Bawang Dayak



**Gambar 13.** Kandungan senyawa dalam Bawang Dayak (Kamarudin et al., 2021)

### **D. Computer Aided Drug Design (CADD)**

CADD dapat didefinisikan sebagai pendekatan komputasi yang digunakan untuk menemukan, mengembangkan, dan menganalisis obat dan molekul aktif dengan sifat biokimia yang serupa. Pemodelan homologi, docking molekuler, skrining virtual (VS), hubungan struktur aktivitas kuantitatif (QSAR), dan pemetaan farmakofor tiga dimensi (3D) merupakan konstituen utama CADD (Sabe *et al.*, 2021). Keuntungan CADD antara lain: dapat mengurangi upaya pengujian sintetik dan biologis; memberikan kandidat obat yang paling menjanjikan dengan menghilangkan senyawa dengan sifat yang tidak diinginkan melalui filter *in silico*; hemat biaya, hemat waktu, proses cepat, dan otomatis; dapat mengetahui tentang pola interaksi obat-reseptor; serta dengan pendekatan ini akan meminimalkan kemungkinan kegagalan pada fase akhir (Singh, 2018).

#### **1. Protein Data Bank (PDB)**

Protein Data Bank (PDB) merupakan repositori global tunggal dari struktur 3D yang ditentukan secara eksperimental dari makromolekul biologis dan kompleksnya. PDB didirikan pada tahun 1971 dengan kurang dari 10 struktur kristalografi sinar-X dari protein, menjadi sumber daya digital akses terbuka pertama dalam ilmu biologi. PDB dikelola oleh organisasi Worldwide Protein Data Bank (wwPDB; <https://www.wwpdb.org/>), yang meliputi RCSB Protein Data Bank (RCSB PDB; <https://www.rcsb.org/>), Bank Data Protein Jepang (PDBj; <https://pdbj.org/>), Bank Data Protein di Eropa (PDBe; <https://www.ebi.ac.uk/pdbe/>), dan Biological Magnetic Resonance Data Bank (BMRB; <https://bmr.io/>). Keempat mitra wwPDB mengoperasikan sistem perangkat lunak global terpadu yang menegakkan standar data yang disepakati komunitas dan mendukung Penyimpanan data, Biokurasi, dan Validasi sekitar 11.000 entri PDB baru setiap tahun (<https://deposit-2.wwpdb.org/>). RCSB PDB saat ini bertindak sebagai penjaga arsip, memastikan pemulihan data PDB dari kerusakan dan mengoordinasikan pembaruan mingguan (Burley *et al.*, 2018).

#### **2. Pubchem**

PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) adalah sebuah repositori publik untuk informasi tentang zat kimia dan aktivitas biologisnya, diluncurkan pada tahun 2004 sebagai sebuah komponen dari Molecular Libraries Roadmap Initiatives of the US National

Institutes of Health (NIH). PubChem terdiri dari tiga database yang saling terkait, yaitu Zat, Senyawa, dan BioAssay. Basis data Zat berisi informasi bahan kimia yang disimpan oleh kontributor data individual ke PubChem, dan basis data Senyawa menyimpan struktur kimia unik yang diekstraksi dari basis data Zat. Data aktivitas biologis zat kimia yang diuji dalam percobaan pengujian terdapat dalam database BioAssay (Kim *et al.*, 2016).

### **3. SwissADME**

SwissADME adalah salah satu metode *in silico* yang digunakan untuk prediksi parameter sifat fisikakimia, lipofilisitas, kelarutan, farmakokinetik (absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi), drug-likeness dan medicinal chemistry dengan beberapa metode yang valid seperti BOILED-egg, iLOGP dan bioavailability radar (Daina *et al.*, 2017). Drug-likeness menilai secara kualitatif peluang suatu molekul untuk menjadi obat oral sehubungan dengan bioavailabilitas.

Drug-likeness dibentuk dari pemeriksaan struktural atau fisikakimiawi senyawa-senyawa pengembangan yang cukup maju untuk dipertimbangkan sebagai kandidat obat oral. Bagian SwissADME ini memberikan akses ke 5 filter berbasis aturan yang berbeda, yaitu Lipinski, Ghose, Veber, Egan dan Muegge. Pada bagian ini juga terdapat skor bioavailabilitas yang memprediksi kemungkinan suatu senyawa memiliki setidaknya 10% bioavailabilitas obat oral pada tikus atau permeabilitas Caco-2 yang dapat diukur (Daina *et al.*, 2017).

### **4. VEGA ZZ**

VEGA ZZ (dapat diunduh gratis di <http://www.ddl.unimi.it>) merupakan perangkat lunak pemodelan molekul yang mudah digunakan dengan antarmuka grafis 3D yang lengkap. VEGA ZZ diciptakan untuk dijalankan pada PC berbasis Windows untuk melakukan operasi pemodelan molekul yang paling umum dengan cara yang cepat dan mudah. VEGA ZZ memiliki rangkaian pemodelan molekul yang lengkap untuk peneliti seperti digunakan untuk memecahkan banyak masalah kimia komputasi tentang desain obat, optimisasi ligan, pemodelan homologi protein, dan perhitungan deskriptor molekuler QSAR (Pedretti *et al.*, 2004).

### **5. Molecular Docking atau Penambatan Molekuler**

Penambatan molekuler adalah metode *in silico* yang memprediksi penempatan molekul kecil atau ligan di dalam situs aktif protein targetnya (reseptor). Hal ini terutama digunakan untuk estimasi

akurat dari mode pengikatan yang paling disukai dan bio-afinitas ligan dengan reseptornya. Metodologi penambatan molekul terutama terdiri dari tiga tujuan yang saling berhubungan satu sama lain seperti: prediksi pose pengikatan, bio-afinitas, dan virtual skrining. Dalam metode penambatan molekuler, alat dasarnya adalah algoritma pencarian dan fungsi penilaian untuk membuat dan menganalisis konformasi ligan (Singh, 2018).

Penambatan molekuler telah banyak digunakan dalam skrining virtual untuk membantu merampingkan pencarian terutama dimana struktur 3D protein tersedia. Pada dasarnya ada tiga kategori docking yaitu, ansambel, kerja terinduksi, serta lock dan key docking. Tujuan penambatan molekuler adalah untuk memprediksi konformasi terkait ligan di dalam tempat pengikatan reseptor. Teknik penambatan memiliki beberapa kekurangan, diketahui bahwa sebagian besar program perangkat lunak docking menggunakan perhitungan medan gaya yang membuat estimasi energi ikat, dipandu oleh mekanika quantum (QM) dan data eksperimen. Namun energi ikat yang akurat hanya dapat ditentukan dari metode yang melibatkan perhitungan *ab initio*, termasuk Density Functional Theory (DFT) serta simulasi dinamika molekul (MD). Untuk menyederhanakan perhitungan, sebagian besar program perangkat lunak docking cenderung menghilangkan hidrogen (proton) dari molekul yang diteliti (enzim dan inhibitor), sehingga formasi penting dikecualikan yang menyebabkan sedikit berkurangnya keakuratan (Sabe et al., 2021).

Sejak diluncurkan pada tahun 1990, Autodock telah terbukti sebagai alat efektif yang mampu dengan cepat dan akurat memprediksi konformasi terikat dan energi ikat ligan dengan makromolekul target. Untuk memungkinkan pencarian ruang konformasi besar yang tersedia untuk ligan di sekitar protein, Autodock menggunakan metode berbasis Grid untuk memungkinkan evaluasi cepat dari energi pengikat konformasi percobaan. Protein target disematkan ke dalam Grid. Kemudian, sebuah atom probe ditempatkan secara berurutan pada setiap titik grid, energi interaksi antara probe dan target dihitung dan nilainya disimpan dalam Grid. Grid energi ini kemudian dapat digunakan sebagai tabel pencarian selama simulasi Docking (Morris et al., 2010).

Metode utama untuk pencarian konformasi adalah algoritma genetik Lamarckian. Sebuah populasi konformasi percobaan dibuat,

dan kemudian dalam generasi berikutnya, individu-individu ini bermutasi, bertukar parameter konformasi, dan bersaing dengan cara analog dengan evolusi biologis, akhirnya memilih individu dengan energi pengikat terendah. Energi ikatan docking yang negatif menunjukkan bahwa interaksi antara dua molekul yang di-dock (seperti protein dan senyawa obat) menghasilkan keadaan yang lebih stabil daripada ketika molekul tersebut terpisah. Ada beberapa alasan mengapa energi ikatan docking bisa menjadi negatif:

1. Interaksi yang Kuat: Saat molekul-molekul tersebut berinteraksi, interaksi antara atom-atom mereka, seperti ikatan hidrogen, interaksi ionik, atau interaksi van der Waals, dapat menghasilkan bentuk ikatan yang stabil. Ini menyebabkan pelepasan energi dan kontribusi pada energi ikatan negatif.
2. Optimisasi Konformasi: Program komputer dalam proses docking berusaha untuk menemukan orientasi dan konformasi yang optimal di antara molekul yang berinteraksi. Ketika konformasi ini ditemukan, energi sistem secara keseluruhan berkurang, yang tercermin dalam nilai negatif untuk energi ikatan.
3. Pembentukan Ikatan: Pembentukan ikatan antara molekul-molekul tersebut dapat menyebabkan pelepasan energi. Misalnya, pembentukan ikatan hidrogen atau ikatan kovalen antara senyawa obat dan residu protein tertentu dapat menghasilkan energi ikatan negatif. Interaksi Hidrofobik:
4. Interaksi hidrofobik, di mana daerah nonpolar dari molekul saling berinteraksi, dapat menyebabkan peningkatan kestabilan kompleks dan menghasilkan energi ikatan negatif.
5. Interaksi Elektrostatis: Jika ada interaksi elektrostatis yang kuat antara molekul yang berdokumentasi, ini juga dapat menyebabkan energi ikatan menjadi negatif.

Energi ikatan docking yang negatif menunjukkan bahwa molekul-molekul tersebut cenderung membentuk kompleks yang stabil, yang dapat menjadi indikasi kandidat obat yang potensial atau interaksi protein-ligand yang efektif dalam konteks penelitian obat. Lamarckian adalah fitur tambahan yang memungkinkan konformasi individual untuk mencari ruang konformasi lokal, menemukan minima lokal, dan kemudian meneruskan informasi ke generasi berikutnya. Metode ini tersedia di Autodock4 (Morris *et al.*, 2010).

Autodock4 menggunakan medan gaya energi bebas semiempiris untuk memprediksi energi bebas ikatan molekul kecil ke makromolekul target. AutoDock4 memungkinkan pemodelan bagian protein tertentu yang sepenuhnya fleksibel, dengan cara yang sama seperti ligan. Pengguna memilih rantai samping tertentu yang dipisahkan dari protein. Selama simulasi, ini diperlakukan secara eksplisit. Bagian protein yang tersisa direpresentasikan menggunakan Grid afinitasnya (Morris *et al.*, 2010) Autodock 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 (Pagadala *et al.*, 2017).

Dengan adanya Autodock4, menjadi jelas bahwa tugas persiapan koordinat, desain eksperimen, dan analisis memerlukan Graphical User Interface yang efektif untuk menjadikan AutoDock sebagai alat yang dapat diakses secara luas. AutoDockTool dibuat untuk memenuhi kebutuhan ini. AutoDockTool memfasilitasi pemformatan file molekul input, dengan serangkaian metode yang memandu pengguna melalui protonasi, menghitung muatan, dan menentukan ikatan yang dapat diputar pada ligan dan protein. AutoDockTool menyertakan berbagai metode baru untuk mengelompokkan, menampilkan, dan menganalisis hasil percobaan (Morris *et al.*, 2010).

## **6. BIOVIA Discovery Studio**

Desain berbasis ligan, termasuk pembuatan model farmakofor dan skrining virtual, merupakan strategi dalam pengembangan rasional obat molekul kecil. BIOVIA Discovery Studio memungkinkan pengguna untuk memvisualisasikan, membuat profil, dan menganalisis beragam sumber pustaka kimia untuk merancang dan mengoptimalkan pemilihan senyawa. Alat tambahan yang komprehensif dan dapat diskalakan untuk hit and lead identification, lead optimization, dan virtual screening juga tersedia di BIOVIA Discovery Studio (Biovia, 2014).

## **7. Molecular Dynamic (MD) atau Dinamika Molekuler**

MD merupakan sebuah teknik komputasi dalam melakukan simulasi pada rentang waktu tertentu untuk mengamati fungsi biologis dari suatu protein atau asam nukleat yang tidak mampu diamati secara eksperimen. Dalam simulasi MD, karakteristik waktu serta panjangnya simulasi menjadi hal penting yang harus dipertimbangkan. Simulasi

MD memberikan informasi statik dan dinamik pada skala atomik, seperti posisi dan kecepatan. Informasi ini kemudian diolah menjadi informasi pada skala mikroskopis seperti tekanan, suhu dan lain-lain. MD mengandung pengujian kelakuan kebergantungan waktu pada molekul. Hal ini sering dikerjakan dengan penjelasan mekanika klasik yang hampir sama dengan perhitungan mekanika molekuler (Dewi *et al.*, 2022).

MD adalah program mekanika molekuler yang dapat meniru pergerakan atom dalam molekul yang bekerja dengan memperlakukan atom dalam struktur sebagai bola yang bergerak menggunakan bantuan perangkat lunak. Simulasi dinamika molekuler yang biasa digunakan dalam penemuan obat digunakan untuk memprediksi bagaimana setiap atom dalam sebuah kompleks protein-ligan atau sistem molekuler lainnya akan bergerak seiring perubahan waktu berdasar pada hukum-hukum fisika terkait interaksi-interaksi antar atom-atom (Perkasa, 2022).

Simulasi dinamika molekuler dilakukan pada kompleks enzim-ligan hasil docking, serta pada enzim bebas. Tujuannya untuk mengamati kestabilan konformasi enzim kemudian membandingkannya dengan konformasi kompleks enzim-ligan. Pada simulasi ini, ligan dan enzim akan berada dalam keadaan yang fleksibel, serta dapat dipelajari pengaruh adanya pelarut dalam sistem kemudian diaplikasikan untuk mengeksplorasi konformasi dari reseptor protein untuk meningkatkan proses perancangan obat (Alonso *et al.*, 2006).

Analisa simulasi MD bertujuan untuk mengetahui kestabilan interaksi ligan-reseptor, hal ini dilakukan karena docking molekuler belum dapat memberikan informasi terkait kestabilan interaksi ligan-reseptor terhadap ruang dan waktu. Parameter yang digunakan untuk mengevaluasi kestabilan interaksi ligan-enzim pada simulasi dinamika molekuler adalah Root Mean Square Deviation (RMSD) dan Root Mean Square Fluctuation (RMSF) (Zubair *et al.*, 2020; Parihar *et al.*, 2022).

Nilai RMSD adalah nilai penyimpangan antara satu konformasi ligan yang menyatakan kesalahan pada prediksi interaksi antara ligan-reseptor. Artinya, jika nilai RMSD kecil maka konformasi yang diperoleh baik dan sebaliknya (Beny *et al.*, 2020). RMSD merupakan ukuran yang sering digunakan dalam geometri 3 Dimensi molekul untuk membandingkan pergeseran atau perubahan konformasi

molekul. Nilai RMSD yang stabil menandakan bahwa konformasi maksimal protein terikat dengan ligand mulai tercapai sehingga protein mampu mempertahankan posisinya. RMSF adalah ukuran deviasi antara posisi partikel dan beberapa posisi referensinya. Berbeda dengan RMSD, RMSF dihitung terhadap masing-masing residu protein, yakni melihat sejauh mana fluktuasi pergerakan masing-masing residu selama simulasi berlangsung. Nilai RMSF secara garis besar akan menggambarkan pergeseran konformasi setiap residu asam amino yang memberikan fleksibilitas protein. RMSF ditentukan dari waktu ketika energi potensial mengalami fluktuasi minimal, yakni dimulai dari 1 nanodetik hingga akhir simulasi. RMSF berfungsi untuk mengevaluasi fluktuasi nomor urutan residu asam amino penyusun protein selama simulasi (Karyawati & Ruswanto, 2014).

Simulasi MD dapat dilakukan oleh perangkat lunak YASARA Dynamics (YASARA Biosciences, Vienna, Austria). YASARA mampu mengatur simulasi MD secara otomatis dari struktur PDB, sehingga menambahkan hidrogen dan atom berat yang hilang, memperbaiki masalah sterik, dan mengoreksi ketidaksempurnaan yang sering terjadi pada file PDB (Knight & Hub, 2015). Kelebihan Yasara adalah jika ada kendala teknis di tengah simulasi dan bisa diketahui penyebabnya serta diatasi, maka simulasi tidak perlu dari awal lagi, tetapi dari proses terakhir atau dari snapshot terakhir (Istyastono, 2021).

## **8. Prediksi Profil Farmakokinetika**

SwissAdme merupakan web server yang digunakan secara gratis untuk memprediksi profil farmakokinetik, drug-likeness rule of five Lipinski's dan sifat fisikokimia (Daina et al., 2017). ADMETLab merupakan web server yang digunakan secara gratis untuk mengevaluasi prediksi profil farmakokinetik dan toksisitas dari senyawa uji. Hal ini memiliki kesamaan fungsi dengan Swiss Adme (Dong et al., 2018). Parameter prediksi profil farmakokinetika meliputi absorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi, dan toksisitas. Absorpsi memiliki beberapa parameter yaitu nilai P-Caco-2, P-gp substrate, human intestinal absorption (HIA), bioavailabilitas 20% (F20%), dan bioavailabilitas 30% (F30%).

Distribusi mempunyai beberapa parameter yaitu Plasma Protein Binding (PPB), volume distribution (VD), dan blood brain-binding (BBB). Metabolisme mempunyai beberapa parameter yang berpengaruh yaitu CYP1A2-S, CYP2C19-S, CYP2C9-S, CYP2D6-S,

dan CYP3A4-S. Ekskresi mempunyai beberapa parameter yaitu  $T_{1/2}$  dan clearance (CL).

### **Toksistas**

Mempunyai beberapa parameter yaitu hERG (human ether-a-go-go-related gene), H-HT (human hepatotoxic), DILI (drug induced liver injury), FDAMDD (maximum recommended daily dose), dan LD50 (letal dose 50). Parameter fisikokimia merupakan parameter yang mempunyai hubungan dengan kemampuan permeabilitas suatu senyawa. Parameter fisikokimia meliputi yaitu nilai logS yang berhubungan dengan kelarutan senyawa, logD yang berhubungan dengan koefisien distribusi senyawa, dan log yang berhubungan dengan koefisien partisi senyawa uji.

Pada senyawa uji sangat perl dilakukan prediksi profil Farmakokinetika, sifat fisikokimia, serta pola interaksi senyawa u dengan protein target agar mempermudah proses kelancaran penambatan molekuler selanjutnya (Hardjono, 2017).

### **E. Landasan Teori**

Saat ini telah diketahui ada banyak target yang potensial sebagai target kerja obat MRSA. Target-target tersebut antara lain ialah PBP2a untuk transpeptidase penghambatan antibiotik  $\beta$ -laktam, SCCmec untuk transfer gen horizontal dari elemen genetik seluler (MGEs) sebagai determinan untuk MRSA berkembang, BIRa1 adalah protein sensor yang terlibat dalam mekanisme resistensi MRSA terhadap antibiotik beta-laktam, MecR1 yaitu gen yang terletak pada plasmid atau kromosom bakteri MRSA, dan berfungsi sebagai target bagi antibiotik metisilin (Lade & Kim, 2021)

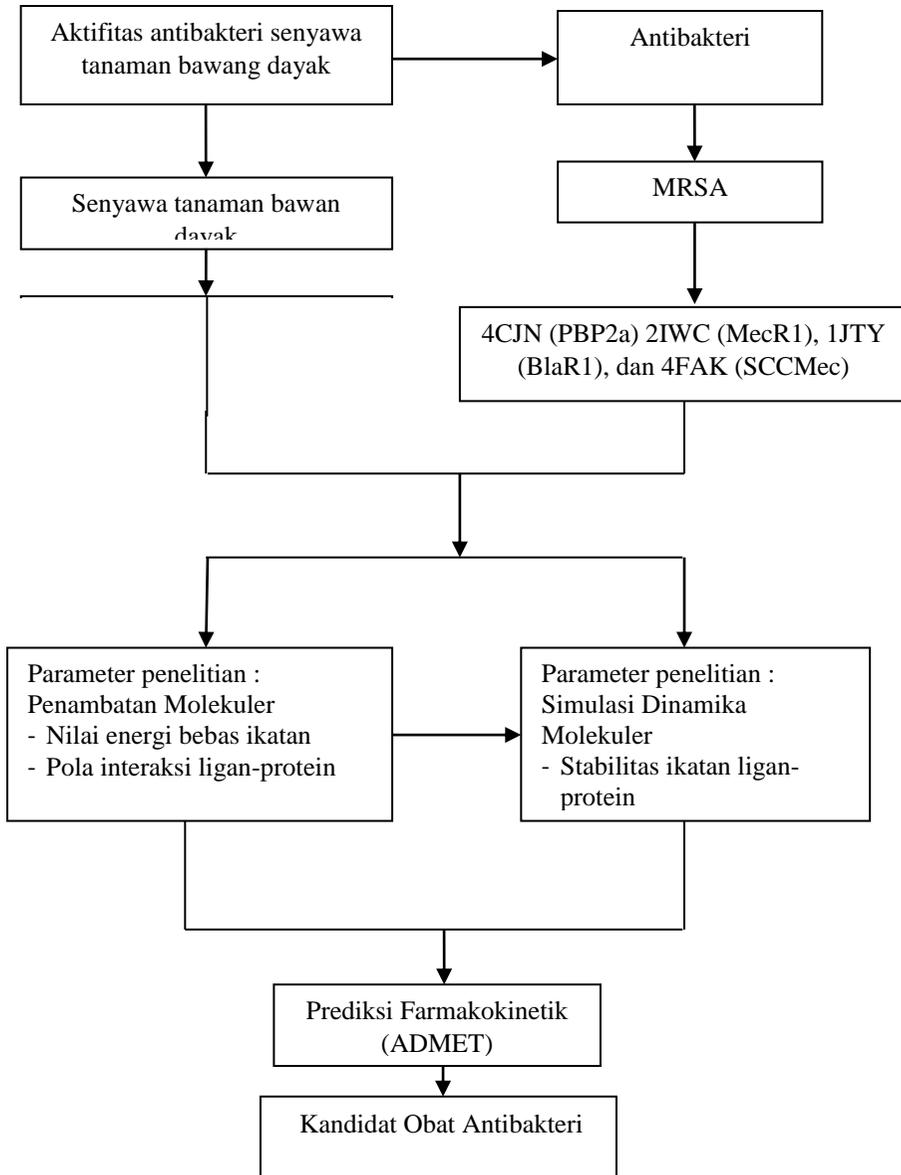
Bawang dayak digunakan di Asia dan banyak negara lain untuk mengobati beragam penyakit berdasarkan efek antimikroba, antiinflamasi, antioksidan, antimutagenik, antikanker, antitumor, dan anti diabetes. Berbagai kegiatan lain seperti anti-nosiseptif, hipolipidemik, antidiare, antivirus, antimalaria, acaricidal, antifeedant dan aktivitas fitoremediasi logam berat juga telah di laporkan (Moghadamtousi et al., 2013). Studi ilmiah sebelumnya telah menunjukkan bahwa ekstrak bawang dayak memiliki potensi untuk menghambat pertumbuhan bakteri patogen terutama staphylococcus (Masumi et al., 2022), Senyawa yang terkandung dalam tanaman bawang dayak yang diperoleh dari laman jurnal (Kamarudin, 2021) digunakan sebagai ligan uji.

Penambatan molekuler adalah metode *in silico* yang memprediksi penempatan molekul kecil atau ligan di dalam situs aktif protein targetnya (reseptor). Terutama digunakan untuk estimasi akurat dari mode pengikatan yang paling disukai dan bio-afinitas ligan dengan reseptornya. Tujuan penambatan molekuler adalah untuk memprediksi konformasi terkait ligan di dalam tempat pengikatan reseptor (Sabe *et al.*, 2021) Autodock telah terbukti sebagai alat efektif yang mampu dengan cepat dan akurat memprediksi konformasi terikat dan energi ikat ligan dengan makromolekul target (Morris *et al.*, 2010).

### **F. Hipotesis**

Berdasarkan uraian di atas dapat disusun hipotesis sebagai berikut:

1. Senyawa tertentu yang terkandung dalam tanaman bawang dayak menunjukkan energi diatas native ligan molekuler MRSA.
2. Senyawa-senyawa tertentu yang terkandung dalam bawang dayak memiliki persentase interaksi yang sama dengan ligan native terhadap 4 target molekuler MRSA.
3. Senyawa-senyawa tertentu yang terkandung dalam bawang dayak memiliki stabilitas ikatan yang baik terhadap target molekuler MRSA.
4. Prediksi profil ADMET senyawa bawang dayak yang paling baik.



**Gambar 14. Kerangka Konsep Penelitian**