

REVIEW ARTIKEL: ANALISIS MOLECULAR DOCKING SENYAWA GOLONGAN FLAVONOID SEBAGAI ANTIBAKTERI TERHADAP RESEPTOR PBP 2A BAKTERI MRSA

ARTICLE REVIEW: MOLECULAR DOCKING ANALYSIS OF FLAVONOID COMPOUNDS AS ANTIBACTERIALS AGAINST PBP 2A RECEPTORS OF MRSA BACTERIA

Jajang Japar Sodik^{1*}, Deden Indra Dinata¹

¹Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana

Universitas Bhakti Kencana, Bandung 40614, Indonesia.

Email Corresponding: japarjajang@gmail.com

Submitted : 13 February 2023

Revised : 6 April 2023

Accepted: 10 May 2023

ABSTRAK

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), bakteri yang resisten terhadap antibiotik *b-laktam* seperti methicillin, merupakan masalah klinis yang terus-menerus mempengaruhi seluruh dunia. Resistensi terjadi akibat adanya modifikasi struktural protein pengikat penisilin (PBP)2a bakteri MRSA. Flavonoid adalah salah satu senyawa aktif terpenting yang secara alami terdapat pada tanaman. Beberapa flavonoid telah terbukti memiliki sifat antibakteri pada penelitian sebelumnya. Penambatan molekul (*Molecular Docking*) merupakan salah satu metode *in silico* (virtual) berbasis struktur yang paling sering digunakan dan paling sederhana. Tujuan dari *review* jurnal untuk mengetahui senyawa turunan flavonoid pada tanaman obat yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai pengobatan antibakteri terhadap bakteri MRSA berdasarkan dari beberapa studi secara *in-silico*. Metode pencarian jurnal dilakukan melalui website <https://scholar.google.co.id/> dan *Pubmed* dengan menggunakan kata kunci *Molecular Docking Flavonoid Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*. Hasil yang didapat adalah dari 31 senyawa aktif turunan flavonoid yang berpotensi menghambat reseptor PBP2a bakteri MRSA. Pada PDB ID IMWT didapatkan senyawa terbaik *Diferulic acid* memiliki nilai *binding affinity* sebesar -102.4, pada PDB ID 1VQQ didapatkan senyawa terbaik *Hesperidin* memiliki nilai *binding affinity* sebesar -9.2 dan pada PDB ID 4DKI didapatkan senyawa terbaik *Quercetin 3-O-rutinoside* memiliki nilai *binding affinity* sebesar -91.56.

Kata kunci : *Molecular Docking* , *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*, Flavonoid.

ABSTRACT

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), bacteria that are resistant to *b-lactam* antibiotics such as methicillin, are a persistent clinical problem affecting the world. Resistance occurs due to structural modification of penicillin-binding protein (PBP)2a in MRSA bacteria. Flavonoids are one of the most important active compounds naturally found in plants. Several flavonoids have been shown to have antibacterial properties in previous studies. Molecular docking is one of the most commonly used and simplest structure-based *in silico* (virtual) methods. The aim of this journal review was to find out the flavonoid derivative compounds in medicinal plants that have the potential to be developed as an antibacterial treatment against MRSA bacteria based on several *in-silico* studies. The journal search method was carried out through the website <https://scholar.google.co.id/> using the

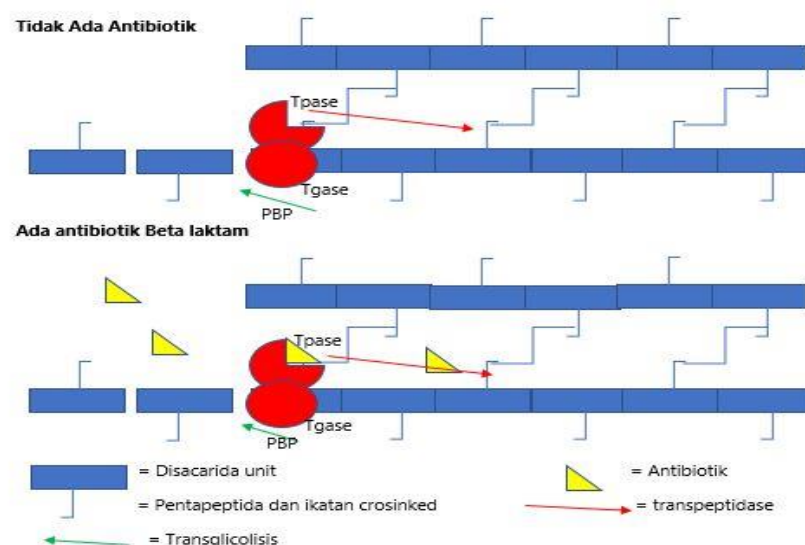
keywords *Molecular Docking Flavonoid Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*. The results obtained are from 31 active compounds derived from flavonoids that have the potential to inhibit the PBP2a receptor of MRSA bacteria. On PDB ID IMWT, the best compound was found Diferulic acid had a binding affinity value of -102.4, on PDB ID 1VQQ the best compound Hesperidin was obtained which had a binding affinity value of -9.2 and on PDB ID 4DKI the best compound Quercetin 3-O-rutinoside had a binding affinity value of -91.56.

Keywords: Molecular Docking , Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Flavonoid.

PENDAHULUAN

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), bakteri yang resisten terhadap antibiotik b-laktam seperti methicillin, merupakan masalah klinis yang terus-menerus mempengaruhi seluruh dunia. Resistensi terjadi akibat adanya modifikasi struktural *protein pengikat penisilin (PBP)* MRSA. PBP adalah sekelompok enzim yang terikat membran yang umumnya dikenal sebagai transpeptidase, yang membantu sintesis dinding sel dengan mengkatalisasi ikatan silang spesifik antara rantai samping peptida dari untai glikan yang berdekatan. Aktivitas *transpeptidase* dari PBP dihambat oleh antibiotik β -laktam melalui asilasi residu serin di situs aktif. Oleh karena itu, resistensi terhadap antibiotik b-laktam ditandai adanya perubahan situs aktif PBP, selain produksi *b-laktamase* (Rani *et al.*, 2014).

Laporan terbaru menunjukkan munculnya *Staphylococci* yang resisten terhadap semua kelas antibiotik b-laktam. Resistensi antibiotik terutama disebabkan oleh ekspresi PC1 *b-laktamase* dan perolehan gen *mecA* yang mengkode protein pengikat penisilin, PBP-2a (Llarrull, Fisher and Mobashery, 2009; Bai *et al.*, 2021). Meningkatkan afinitas β -laktam untuk PBP-2a spesifik MRSA telah menjadi objek penelitian intensif. Aktivitas terbaru pada struktur potensial pemblokiran PBP-2a dan β -laktam menunjukkan bahwa situs aktif enzim ditutup saat istirahat dan oleh karena itu tidak dapat diakses oleh obat. Namun, ketika enzim terpapar pada prekursor dinding sel atau β -laktam dengan *farmakofor* yang sesuai, interaksi *alosterik* di situs lain pada PBP-2a memicu pembukaan situs aktif, menyediakan jalur prekursor atau menghambat aktivitas obat (Gambar 1). Bakteri awalnya menembus sistem kekebalan inang melalui epidermis dan mukosa epitel, dan peptida antimikroba memainkan peran penting dalam pertahanan kekebalan bawaan inang melawan kolonisasi bakteri awal (Ouhara *et al.*, 2008)



Gambar 1. Mekanisme resistensi *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) terhadap antibiotik *b-laktam*.

Keterangan :

Baris Atas: Dengan tidak adanya antibiotik, diasumsikan bahwa semua enzim *protein pengikat penisilin (PBP-2 dan PBP-2a* yang muncul dalam *strain MRSA*) berpartisipasi dalam pengikatan silang peptidoglikan *stafilokokus*.

Baris Bawah: Ketika *Methicillin* ditambahkan, antibiotik *b-laktam* secara permanen menonaktifkan enzim *PBP-2*, yang penting untuk kehidupan bakteri, dengan mengikat secara permanen ke situs aktifnya. Namun, (*PBP-2a*) yang memiliki situs aktif yang diubah yang tidak akan memungkinkan antibiotik *b-laktam* untuk mengikat tetap berfungsi dan melanjutkan pengikatan silang dinding sel yang mengakibatkan resistensi terhadap seluruh subkelas antibiotik ini.

Studi terbaru mengungkapkan bahwa resistensi strain MRSA terhadap antibiotik telah meningkat dan muncul sebagai superbug yang resistan terhadap berbagai obat. Oleh karena itu, ada kebutuhan besar untuk menemukan agen terapi yang lebih baik. Banyak tumbuhan obat yang mengandung senyawa aktif yang dapat digunakan sebagai alternatif pengobatan infeksi MRSA (Chomnawang *et al.*, 2009).

Senyawa aktif organik dengan sifat antibakteri telah memicu minat masyarakat dalam beberapa tahun terakhir untuk mengobati infeksi (Beceiro, Tomás and Bou, 2013). Flavonoid adalah salah satu senyawa aktif terpenting yang secara alami terdapat pada tanaman. Buah dan sayur yang mengandung flavonoid telah banyak digunakan untuk mengobati gangguan penyakit pada manusia (Amin *et al.*, 2015).

Beberapa flavonoid telah terbukti memiliki sifat antibakteri pada penelitian sebelumnya. Dalam hal ini, chrysin telah terbukti memilikinya aktivitas bakteriostatik terhadap *Escherichia coli* (*E. coli*) dan *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Selanjutnya, baicalein memiliki efek penghambatan pada pertumbuhan *S. aureus* dan *Bacillus subtilis*. Juga, vitexin, saponarin, lucenin, apigenin, dan luteolin telah terungkap efek bakterisida terhadap *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, dan *P.aeruginosa* (Bylka and Matławska, 2003). Selain itu, kaempferol, myricetin, datiscetin, luteolin, dan quercetin efektif melawan MRSA (Xu and Lee, no date). Akibatnya, flavonoid telah muncul sebagai fokus penelitian di bidang penemuan obat antibakteri (Amin *et al.*, 2015).

Salah satu cara untuk menemukan kandidat obat adalah dengan menggunakan *in silico* atau teknologi pemodelan senyawa yang terkait dengan protein target. Metode pemodelan sendiri merupakan metode yang menggunakan program tertentu untuk mendekatkan kondisi atau situasi nyata dengan simulasi komputer, tujuannya untuk meningkatkan efisiensi proses simulasi dan perhitungan dalam desain obat (Dixon *et al.*, 2006). Dengan menggunakan metode ini, para peneliti dapat memodelkan senyawa-senyawa yang berpotensi menjadi kandidat obat dengan cepat dan akurat, sehingga dapat mengurangi biaya dan waktu yang diperlukan dalam pengembangan obat. Selain itu, metode *in silico* juga dapat mengurangi risiko pada tahap awal penelitian karena dapat memfilter senyawa-senyawa yang tidak memenuhi kriteria dan memfokuskan pada senyawa-senyawa yang berpotensi menjadi kandidat obat.

Salah satu investigasi baru-baru ini juga menunjukkan potensi berbagai tanaman flavonoid sebagai anti MRSA menggunakan penargetan molekul *PBP-2a* (Verma *et al.*, 2021). Keunggulan golongan flavonoid sebagai senyawa yang berpotensi menjadi obat antibakteri untuk MRSA adalah karena senyawa-senyawa flavonoid tersebut telah terbukti memiliki aktivitas antimikroba yang kuat. Selain itu, senyawa-senyawa flavonoid juga ditemukan dalam banyak tanaman dan mudah diperoleh, sehingga dapat menjadi alternatif yang lebih murah dan mudah didapatkan daripada senyawa-senyawa sintetik yang sulit diproduksi. Review artikel ini bertujuan untuk mengetahui senyawa organik flavonoid apa saja yang berpotensi sebagai calon obat antibakteri MRSA dengan studi *in silico* menggunakan metode *molecular docking*.

METODE PENELITIAN

PubMed dan *Google scholar* adalah beberapa sumber artikel yang digunakan dalam pencarian senyawa alkaloid yang telah dilakukan pengujian berbasis komputasi terhadap reseptor bakteri PBP2-a bakteri MRSA. Artikel-artikel yang digunakan mayoritas adalah artikel terbaru yang ditulis dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian jurnal-jurnal tersebut adalah *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* Antibiotik Resistance, *Molecular Docking* Flavonoid *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* dan *Molecular Docking* MRSA Resistance. Jumlah artikel awal yang ditemukan sebanyak 74 artikel. Artikel tersebut kemudian menghasilkan 13 artikel (diterbitkan dari tahun 2012 hingga 2022) yang memberikan informasi mengenai *Molecular Docking*, *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), Flavonoid.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Resistensi antibiotik didefinisikan sebagai kemampuan mikroorganisme untuk menangkal aksi agen antimikroba dan fenomena ini terjadi ketika antibiotik kehilangan efisiensinya untuk menghambat pertumbuhan bakteri. WHO baru-baru ini menerbitkan daftar patogen prioritas global dari bakteri yang kebal antibiotik (**Tabel I**). (González-Bello, 2017)

Tabel I. Daftar bakteri patogen prioritas WHO untuk penelitian dan pengembangan antibiotik baru

Prioritas	Bakteri patogen
Critical	<i>Acinetobacter baumannii</i> , carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> , carbapenem-resistant, 3rd generation cephalosporin-resistant <i>Mycobacteria</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
High	vancomycin-resistant <i>Enterococcus faecium</i> , methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , vancomycin intermediate and resistant <i>Helicobacter pylori</i> , clarithromycin-resistant <i>Campylobacter</i> , fluoroquinolone-resistant <i>Salmonella</i> spp., fluoroquinolone-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , 3rd generation cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant
Medium	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , penicillin-non-susceptible <i>Haemophilus influenza</i> , ampicillin-resistant <i>Shigella</i> spp., fluoroquinolone-resistant

Di dalam daftar tersebut terdapat bakteri patogen prioritas global dan dikategorikan sebagai bakteri resisten antibiotik kritis, high dan medium yang sangat membutuhkan penelitian dan pengembangan pengobatan baru. Di antara patogen ini, bakteri Gram-positif yang dapat menyebabkan infeksi serius dan dianggap sebagai perhatian utama dan masalah perawatan kesehatan, terutama bakteri yang resisten terhadap berbagai obat (MDR) seperti *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Vankomisin Resisten Enterococcus faecium* (VRE) dan *Streptococcus pneumonia* yang resisten terhadap β -laktamase. (González-Bello, 2017).

Mekanisme resistensi bakteri terhadap antibiotik β -laktam merupakan perhatian klinis kritis di seluruh dunia. Mekanisme resistensi yang dikembangkan pada *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) adalah karena akuisisi satu set gen *mecA*, yang sangat terkonservasi di antara isolat MRSA klinis dan mengekspresikan enzim sintesis dinding sel 78 kDa, protein pengikat penisilin 2a (PBP2a) (Oliveira and de Lencastre, 2011) PBP adalah sekelompok enzim yang terikat membran yang umumnya dikenal sebagai transpeptidase, yang membantu sintesis dinding sel dengan mengkatalisasi ikatan silang spesifik antara rantai samping peptida dari untai glikan yang berdekatan.

Tabel II. Hasil Review Jurnal

Sitasi Jurnal	Kode Reseptor	Senyawa Flavonoid	Hasil Penelitian
(Masumi <i>et al.</i> , 2022)	1MWT	<i>kaempferol 3-rutinoside-7-sophoroside</i> dan <i>rutin</i>	46 flavonoid ditambahkan ke situs aktif <i>SauPBP2a</i> menggunakan software AutoDock untuk memperkirakan afinitas pengikatan flavonoid terpilih dengan protein target. Sebuah studi validasi silang dilakukan untuk senyawa dengan kriteria pengikatan $\Delta G < -10$ kkal/mol. Selanjutnya, simulasi MD dilakukan untuk senyawa yang menunjukkan afinitas pengikatan yang cukup besar ke situs aktif enzim menggunakan software <i>docking AutoDock</i> dan <i>Schrodinger Maestro</i> . Hasilnya menunjukkan bahwa <i>kaempferol 3-rutinoside-7-sophoroside</i> dan <i>rutin</i> memiliki afinitas pengikatan yang tinggi ke situs aktif <i>SauPBP2a</i> . posisi merapat kedua ligan stabil dalam simulasi 10 ns. kedua ligan juga menunjukkan afinitas pengikatan yang sangat baik ke situs alosterik enzim.
(Verma <i>et al.</i> , 2021)	1VQQ	<i>Naringin</i> , <i>Hesperidin</i> , <i>Neohesperidin</i> , <i>Didymin</i> , dan <i>Icariin</i>	Sebanyak 186 senyawa flavonoid diuji terhadap <i>MRSA</i> , dan kemanjurannya dibandingkan dengan antibiotik yang dikenal. Sifat antibakteri dari lima senyawa flavonoid (<i>Naringin</i> , <i>Hesperidin</i> , <i>Neohesperidin</i> , <i>Didymin</i> , dan <i>Icariin</i>) ditemukan efektif dalam menghambat <i>Penicillin Binding Protein-2a</i> (<i>PBP-2a</i>) di <i>MRSA</i> menggunakan <i>docking molekuler</i> . Simulasi MD menunjukkan flavonoid 'stabilitas dan keserbagunaan konformasi dalam <i>PBP-2a</i> aktif lokasi.
(Kumar and Somasundaram, no date)	1VQQ	<i>Quercetin</i> , <i>Luteolin</i> , <i>Catechin</i> , <i>Galangin</i>	Hasil <i>docking</i> dari semua phytoligand yang dipilih dibandingkan dengan standar antibiotik <i>Linezolid</i> untuk mengidentifikasi lead terbaik yang menghambat <i>PBP2A MRSA</i> . Di antara ligan terpilih itu, <i>Mimosine</i> didapatkan Skor <i>Docking</i> maksimum 115,26 diikuti oleh <i>Quercetin</i> (62,95), <i>Luteolin</i> (58.54), <i>Catechin</i> (57.6) dan <i>Galangin</i> (51.33) saat dibandingkan dengan <i>Linezolid</i> (38,74).
(Rani <i>et al.</i> , 2014)	4DKI	<i>Quercetin 3-O-rutinoside</i> , <i>Quercetin</i> , <i>Quercetin 7-O-</i>	Hasil penelitian Studi <i>docking</i> menunjukkan bahwa <i>quercetin 3-O-rutinoside</i> (ZINC5280805) berinteraksi secara efisien dengan <i>PBP2a</i> ,

		<i>glucoside</i> <i>Quercetin 3-O-</i> <i>rhamnoside 6</i> <i>Isoquercitrin 5</i>	mencapai skor LibDock tertinggi (187,32) dibandingkan dengan turunan quercetin lainnya. Stabilitas struktural dan dinamika timbal yang teridentifikasi dengan PBP2a divalidasi melalui simulasi dinamika molekuler. Hasil simulasi seperti nilai RMSD, RMSE, dan Rg menunjukkan bahwa stabilitas quercetin <i>3-O-rutinoside</i> dengan PBP2a lebih baik dibandingkan dengan PBP2a yang tidak diligasi.
(Shidiki and Vyas, 2022)	1MWT	<i>Diferulic acid,</i> <i>Caffeic acid,3-(3-</i> <i>hydroxyphenyl)</i> <i>propanoic acid</i> <i>Xanthoxylin,</i> <i>Cianidanol,Ferul</i> <i>ic acid,</i> <i>Quinic acid ,</i> <i>Gallic acid,4N</i> <i>hydroxyflavan</i> <i>3,5,7,4 N -</i> <i>tetrahydroxy-6-</i> <i>(3-hydroxy – 3 –</i> <i>methylbutyl)</i> <i>flavone</i> <i>Methylgallate ,</i> <i>Butin ,</i> <i>Kaempferide,</i> <i>Taxifolin</i>	Dari Dua puluh senyawa milik untuk fenol, flavonoid, asam organik, kelompok terpenoid dilaporkan. Delapan belas senyawa tumbuhan lolos dalam aturan lima Lipinski. GEMDOCK mengungkapkan asam diferulic memiliki energi pengikat paling sedikit -102,37 kkal/mol terhadap protein pengikat penisilin 2a dan taxifolin memiliki energi pengikat paling sedikit -103,12 kkal/mol terhadap ribosom eritromisin metilase dibandingkan dengan kontrol linezolid. Senyawa-senyawa tersebut meningkatkan potensi untuk berkembang menjadi poten inhibitor protein pengikat penisilin 2a dan metilase ribosom eritromisin untuk pengembangan obat.

Aktivitas transpeptidase dari PBP dihambat oleh antibiotik *b-laktam* melalui asilasi residu serin di situs aktif. PBP2a, protein 78 kDa yang memberikan resistensi pada semua agen *b-laktam* dengan memiliki afinitas pengikatan yang rendah terhadap antibiotik *β -laktam* dan memungkinkan stafilocokus untuk bertahan bahkan setelah terpapar agen *β -laktam* konsentrasi tinggi, dianggap sebagai target utama untuk MRSA. Penghambatan antara PBP lainnya (PBP1a, PBP2a, PBP2b, dan PBP2x) (Rani *et al.*, 2014).

Pada dasarnya PBP2a terdiri dari empat domain luas: (1) jangkar membran trans (1–23 residu), (2) ekstensi N-terminal (27–138 residu), (3) domain yang tidak mengikat penisilin (27–326 residu), dan (4) C-terminal transpeptidase domain (residu 327–668). Domain yang tidak mengikat penisilin mencakup ekstensi terminal-N dan menjaga domain transpeptidase 100 Å dari jangkar transmembran. Domain transpeptidase bertanggung jawab untuk penghambatan MRSA yang dimediasi *β -laktam* dan memulai langkah transpeptidasi dalam biosintesis dinding sel bakteri, di mana *β -laktam* (analog substrat dari rantai samping peptidoglikan D-Ala-D-Ala) membentuk asil kovalen penghambat yang kuat. Kompleks enzim dengan serin nukleofilik di dalam situs aktif PBP2a. Umumnya, daerah situs aktif PBP2a mengakomodasi bagian akseptor deacylating dari untai dan deacylate peptidoglikan yang berdekatan, tetapi dengan adanya *β -laktam* cincin laktam bergabung dengan serin nukleofilik di situs aktif PBP2a dan menghambat deasilasi. Karena ini, ikatan silang dinding sel menjadi terganggu yang pada akhirnya menyebabkan lisis sel dan kematian (Rani *et al.*, 2014).

Binding affinity merupakan indikator untuk menggambarkan potensi aktivitas penghambatan senyawa terhadap aktivitas bakteri *MRSA*. *Binding affinity* senyawa aktif dalam setiap tanaman dibandingkan dengan pembanding antibiotik. Berdasarkan hasil penambatan molekul senyawa yang terdapat dalam beberapa tanaman herbal diperoleh binding affinity seperti pada [Tabel III](#).

Tabel III. Energi Ikat (dalam kcal/mol) Senyawa Flavonoid terhadap Reseptor *Penicillin Binding Protein 2* Bakteri *MRSA*

Senyawa Flavonoid	PDB ID Reseptor	Dock Score (Kcal/Mol)	Referensi
<i>Kaempferol 3 rutinoside-7-sophoroside</i>	IMWT	-12.7	(Masumi <i>et al.</i> , 2022)
<i>Rutin</i>	IMWT	-9.3	
<i>Amentoavon</i>	IMWT	-6.3	
<i>Quercetin</i>	IMWT	-5.9	
<i>Naringin</i> ,	1VQQ	-9.6	
<i>Hesperidin</i>	1VQQ	-9.2	
<i>Neohesperidin</i>	1VQQ	-9.0	
<i>Didymine</i>	1VQQ	-8.8	
<i>Icariin</i>	1VQQ	-8.6	(Kumar and Somasundaram, no date)
<i>Quercetin</i>	1VQQ	62.95	
<i>Luteolin</i>	1VQQ	58.54	
<i>Catechin</i>	1VQQ	57.6	
<i>Galangin</i>	1VQQ	51.33	
<i>Quercetin 3-O-rutinoside</i>	4DKI	-91.56	(Rani <i>et al.</i> , 2014)
<i>Quercetin</i>	4DKI	-78.75	
<i>Quercetin 7-O-glucoside</i>	4DKI	-36.01	
<i>Quercetin 3-O-rhamnoside 6</i>	4DKI	-50.32	
<i>Isoquercitrin 5</i>	4DKI	-57.78	
<i>Diferulic acid</i>	IMWT	-102.4	(Shidiki and Vyas, 2022)
<i>Caffeic acid</i>	IMWT	-73.5	
<i>3-(3-hydroxyphenyl) propanoic acid</i>	IMWT	-68.5	
<i>Xanthoxylin</i>	IMWT	-67.2	
<i>Cianidanol</i>	IMWT	-97.5	
<i>Ferulic acid</i>	IMWT	-71.6	
<i>Quinic acid</i>	IMWT	-69.6	
<i>Gallic acid</i>	IMWT	-65.1	
<i>4N-hydroxyflavan</i>	IMWT	-73.3	
<i>3,5,7,4N-tetrahydroxy-6-(3-hydroxy-3-methylbutyl) flavone</i>	IMWT	-97.0	
<i>Methylgallate</i>	IMWT	-66.3	
<i>Butin</i>	IMWT	-90.2	
<i>Kaempferide</i>	IMWT	-95.8	
<i>Taxifolin</i>	IMWT	-99.0	

Pada jurnal pertama berdasarkan studi *docking molekuler* ke reseptor *PBP2a* dengan kode *PDB ID* IMWT, didapatkan senyawa turunan flavonoid terbaik menghasilkan energi bebas pengikatan (ΔG) sebesar -12,7, kcal/mol untuk senyawa *Kaempferol 3-rutinoside-7-sophoroside*. *Kaempferol* adalah senyawa flavonoid dengan berbagai manfaat kesehatan seperti *antiinflamasi*, *antikanker*, pelindung hati, *antiobesitas*, *antidiabetes*, dan efek pelindung jantung. Itu ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran, teh, kacang-kacangan, kol, brokoli, penghalang, anggur, apel, dan buah jeruk (Ren et al., 2019). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa kaempferol dan banyak turunannya memiliki sifat antimikroba. (Qiu et al., 2020) menunjukkan bahwa dua turunan kaempferol bernama 3-O- $[\beta$ -d-glucopyranosyl - (1 $\rightarrow$ 2) - α - l - rhamnopyranosyl - (1 $\rightarrow$ 6)] - β -d-lucopyranoside dan kaempferol 3-O- $[\beta$ -d - xylopyranosyl - (1 $\rightarrow$ 2) - α - l - rhamnopyranosyl - (1 $\rightarrow$ 6)] - β - d - glucopyranoside mengungkapkan tindakan antibakteri yang cukup besar terhadap *S. aureus*, *E. coli*, *Salmonella enteritidis*, *Bacillus thuringiensis*, *Aspergillus niger*, dan *Rhizopus nigricans*. kedua senyawa ini diekstrak dari *Camellia oleifera* menggunakan pendekatan ekstraksi perubahan fasa kontinyu. Selanjutnya, Cruz et al., mendemonstrasikan bahwa kombinasi kaempferol 7-O- β -D-(6"- O-cumaroyl)-glukopiranosida dengan amikasin dan gentamisin pada konsentrasi 128 μ g/mL menghasilkan aksi sinergis terhadap *S. aureus* dan *E.coli* dan secara signifikan mengurangi konsentrasi hambat minimum (MIC) dari 16 menjadi 4 dan 88 μ g/mL. Satu tahun kemudian (Kannanoor, Lakshmi and Kim, 2021).

Sebanyak 186 senyawa flavonoid diuji terhadap reseptor *MRSA* dengan kode 1VQQ , dan keefektifannya dibandingkan dengan antibiotik yang dikenal. Sifat antibakteri dari lima senyawa flavonoid (*Naringin*, *Hesperidin*, *Neohesperidin*, *Didymine*, dan *Icariin*) ditemukan efektif dalam menghambat *Penicillin Binding Protein-2a (PBP-2a)* di *MRSA* menggunakan *docking molekuler*. Dengan menghasilkan energi bebas pengikatan (ΔG) berturut turut sebesar -9.6 kcal/mol, -9.2 kcal/mol, -9.0 kcal/mol -8.8 kcal/mol, -8.6 kcal/mol (Masumi et al., 2022).

Berdasarkan studi *docking molekuler* Rani, et al., 2014 ke reseptor *PBP2a* dengan kode *PDB ID* 4DKI, senyawa turunan flavonoid terbaik menghasilkan energi bebas pengikatan (ΔG) sebesar -91.56 kcal/mol yaitu *Quercetin 3-O-rutinoside*. Selanjutnya, *quercetin 3-O-rutinoside* dilakukan uji kepekaan antibakteri dan diketahui memiliki aktivitas antibakteri pada konsentrasi 500 ppm. Juga, perubahan morfologi pada koloni bakteri dan permukaan bakteri diamati menggunakan *mikroskop elektron pemindaian*, ketika *MRSA* dipaparkan dengan konsentrasi *quercetin 3-O-rutinoside* 900 mM. Analisis *SEM* menunjukkan perubahan morfologis pada permukaan dan koloni *MRSA* yang dipaparkan dengan *quercetin 3-O-rutinoside*, sehubungan dengan *MRSA* yang tidak diobati (Rani et al., 2014).

Skor *docking* untuk senyawa terbaik yang dimiliki *Syzygium cumini* berturut-turut adalah -102.4, -99.0 ,dan -95.8 untuk *Diferulic acid* *Taxifolin* dan *Kaempferide*. Tiga senyawa memiliki interaksi yang lebih baik daripada senyawa yang lainnya, dan karenanya memiliki potensi antibakteri (Shidiki and Vyas, 2022).

KESIMPULAN

Metode *molecular docking* senyawa turunan flavonoid ke situs aktif *protein pengikat penisilin 2a (PBP2a)* bakteri *MRSA*, dari 31 senyawa aktif turunan flavonoid yang berpotensi menghambat reseptor *PBP2a* bakteri *MRSA*. Pada *PDB ID* IMWT didapatkan senyawa terbaik *Diferulic acid* memiliki nilai *binding affinity* sebesar -102.4, pada *PDB ID* 1VQQ didapatkan senyawa terbaik *Hesperidin* memiliki nilai *binding affinity* sebesar -9.2 dan pada *PDB ID* 4DKI didapatkan senyawa terbaik *Quercetin 3-O-rutinoside* memiliki nilai *binding affinity* sebesar -91.56.

DAFTAR PUSTAKA

- Amin, M.U. *et al.* (2015) 'Antibiotic additive and synergistic action of rutin, morin and quercetin against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*', *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0580-0>.
- Bai, Z. *et al.* (2021) 'Identification of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* From Methicillin-Sensitive *Staphylococcus Aureus* and Molecular Characterization in Quanzhou, China', *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.629681>.
- Beceiro, A., Tomás, M. and Bou, G. (2013) 'Antimicrobial resistance and virulence: A successful or deleterious association in the bacterial world?', *Clinical Microbiology Reviews*, pp. 185–230. Available at: <https://doi.org/10.1128/CMR.00059-12>.
- Bylka, W. and Matławska, I. (2003) *Phytochemical studies of species of the genus Leonurus View project*. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/228800384>.
- Chomnawang, M.T. *et al.* (2009) 'Antibacterial Activity of Thai Medicinal Plants against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*', *Fitoterapia*, 80(2), pp. 102–104. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2008.10.007>.
- Dixon, S.L. *et al.* (2006) 'PHASE: A new engine for pharmacophore perception, 3D QSAR model development, and 3D database screening: 1. Methodology and preliminary results', *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 20(10–11), pp. 647–671. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10822-006-9087-6>.
- González-Bello, C. (2017) 'Antibiotic adjuvants – A strategy to unlock bacterial resistance to antibiotics', *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. Elsevier Ltd, pp. 4221–4228. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.08.027>.
- Kannanoor, M., Lakshmi, B.A. and Kim, S. (2021) 'Synthesis of silver nanoparticles conjugated with kaempferol and hydrocortisone and an evaluation of their antibacterial effects', *3 Biotech*, 11(7). Available at: <https://doi.org/10.1007/s13205-021-02880-y>.
- Kumar, P.P. and Somasundaram, S. (no date) *Insilico Docking Studies of Novel Phytoligands of Mimosa pudica against Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*. Available at: www.ripublication.com/ijaer.htm.
- Llarrull, L.I., Fisher, J.F. and Mobashery, S. (2009) 'Molecular basis and phenotype of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* and insights into new β -lactams that meet the challenge', *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, pp. 4051–4063. Available at: <https://doi.org/10.1128/AAC.00084-09>.
- Masumi, M. *et al.* (2022) 'Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Docking-Based Virtual Screening and Molecular Dynamics Simulations to Identify Potential Penicillin-Binding Protein 2a Inhibitors from Natural Flavonoids', *International Journal of Microbiology*, 2022. Available at: <https://doi.org/10.1155/2022/9130700>.
- Oliveira, D.C. and de Lencastre, H. (2011) 'Methicillin-resistance in *Staphylococcus aureus* is not affected by the overexpression in trans of the *mecA* gene repressor: A surprising observation', *PLoS ONE*, 6(8). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023287>.
- Ouhara, K. *et al.* (2008) 'Increased resistance to cationic antimicrobial peptide LL-37 in methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*', *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(6), pp. 1266–1269. Available at: <https://doi.org/10.1093/jac/dkn106>.
- Qiu, Y. *et al.* (2020) 'Kaempferol separated from *Camellia oleifera* meal by high-speed countercurrent chromatography for antibacterial application', *European Food Research and Technology*, 246(12), pp. 2383–2397. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00217-020-03582-0>.
- Rani, N. *et al.* (2014) 'Quercetin 3-O-rutinoside mediated inhibition of PBP2a: Computational and experimental evidence to its anti-MRSA activity', *Molecular BioSystems*, 10(12), pp. 3229–3237. Available at: <https://doi.org/10.1039/c4mb00319e>.

- Ren, J. *et al.* (2019) 'Recent progress regarding kaempferol for the treatment of various diseases (Review)', *Experimental and Therapeutic Medicine* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7886>.
- Shidiki, A. and Vyas, A. (2022) 'Molecular docking and pharmacokinetic prediction of phytochemicals from *Syzygium cumini* in interaction with penicillin-binding protein 2a and erythromycin ribosomal methylase of *Staphylococcus aureus*', *Biotechnologia*, 103(1), pp. 5–18. Available at: <https://doi.org/10.5114/bta.2022.113910>.
- Verma, A.K. *et al.* (2021) 'Molecular docking and simulation studies of flavonoid compounds against PBP-2a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*', *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1944911>.
- Xu, H.-X. and Lee, S.F. (no date) *Activity of Plant Flavonoids Against Antibiotic-Resistant Bacteria*.