



**STUDI *IN SILICO*: POTENSI SENYAWA AKTIF  
*GRACILARIA SP.* DALAM MENGHAMBAT  
PROTEIN TARGET *PENICILLIN BINDING  
PROTEIN (PBP)* PADA BAKTERI *Escherichia coli***

**SKRIPSI**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**Oleh**

**DENATHA BAGUS AHMAD MUHAMMAD  
21601101030**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM MALANG  
2023**

## STUDI *IN SILICO*: POTENSI ANTIBAKTERI SENYAWA AKTIF ALGA MERAH *Gracillaria Verrucosa* UNTUK MENGHAMBAT *Penicillin Binding Protein* (PBP) BAKTERI *Escherichia coli*

Denatha Bagus Ahmad Muhammad, Muhammad Zainul Fadli, Yoni Rina Bintari\*  
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

### ABSTRAK

**Pendahuluan :** *Gracillaria verrucosa* (alga merah) berpotensi sebagai antibakteri untuk *Escherichia coli* dengan menghambat *penicillin binding protein* (PBP). PBP merupakan protein bakteri yang berfungsi dalam sintesis dinding bakteri. Eksplorasi potensinya melalui pendekatan *In silico* meliputi prediksi sifat fisikokimia, profil farmakokinetik, dan penghambatan terhadap PBP1b dan PBP3. Penghambatan pada protein tersebut akan menghambat sintesa dinding bakteri *Escherichia coli*.

**Metode :** Uji *in silico* dilakukan penambatan pada 25 senyawa *G.verrucosa* yang memiliki aktivitas antibakteri secara *in vitro*. Penambatan dilakukan pada protein PBP1b dan PBP3 menggunakan *Pyrx Autodock Vina* dengan kontrol *Moenomycin* dan *Monobactam AIC499*. Visualisasi protein dan ligan menggunakan *BIOVIA discovery studio*. Prediksi sifat fisikokimia (*Lipinski's Rule of Five*) serta parameter ADME dan toksisitas menggunakan *pkCSM online tools*.

**Hasil :** Pengujian docking *In silico* 25 senyawa *G.verrucosa* tidak menunjukkan energi ikatan bebas yang lebih baik daripada kontrol. Terdapat satu senyawa aktif *G.verrucosa* yang memiliki afinitas yang baik mendekati kontrol terhadap PBP3, yaitu *2,2-diphenyl-2-hydroxy acetic acid*. Energi bebas yang dimiliki oleh senyawa tersebut terhadap PBP3 sebesar -6,7 kcal/mol dengan ikatan hidrogen pada THR497, SER307, dan LYS358. Prediksi sifat fisikokimia senyawa aktif *G.verrucosa* memenuhi kriteria *Lipinski rule of five*, dan prediksi profil ADMET menunjukkan potensinya sebagai kandidat obat.

**Kesimpulan :** Berdasarkan hasil penambatan senyawa aktif *G.verrucosa* diprediksi memiliki aktivitas antibakteri yang lebih lemah dibandingkan dengan kontrol.

**Kata Kunci :** *Escherichia coli*, *Gracilaria verrucosa*., *Moenomycin*, *Monobactam AIC499*, *Penicillin Binding Protein* (PBP), *ADMET*, *In Silico*

\*Korespondensi : Yoni Rina Bintari ([yonirinabintari@unisma.ac.id](mailto:yonirinabintari@unisma.ac.id))

## ANTIBACTERIAL POTENTION ACTIVE COMPOUND OF RED ALGAE *Gracillaria Verrucosa* INHIBITS PENICILLIN BINDING PROTEIN (PBP) OF *Escherichia coli* : *IN SILICO* STUDY

Denatha Bagus Ahmad Muhammad, Muhammad Zainul Fadli, Yoni Rina Bintari\*  
Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

### ABSTRACT

**Introduction :** *Gracillaria verrucosa* (red algae) has potential as an antibacterial for *Escherichia coli* by inhibiting *penicillin binding protein* (PBP). PBP is a bacterial protein that functions in bacterial wall synthesis. Exploration of its potential through *In silico* approach includes prediction of physicochemical properties, pharmacokinetic profile, and inhibition of PBP1b and PBP3. Inhibition of these proteins will inhibit *Escherichia coli* bacterial wall synthesis.

**Method :** *In silico* tests were carried out docking 25 *G.verrucosa* compounds that have antibacterial activity *in vitro*. Docking was performed on PBP1b and PBP3 proteins using *Pyrx Autodock Vina* with *Moenomycin* and *Monobactam AIC499* as controls. Visualization of proteins and ligands using *BIOVIA discovery studio*. Prediction of physicochemical properties (*Lipinski's Rule of Five*) as well as ADME and toxicity parameters using *pkCSM online tools*.

**Result :** *In silico* docking testing of 25 *G.verrucosa* compounds did not show better free binding energy than the control. There is one active compound of *G.verrucosa* that has a good affinity close to the control to PBP3, namely *2,2-diphenyl-2-hydroxy acetic acid*. The free energy possessed by the compound against PBP3 is -6.7 kcal/mol with hydrogen bonds at THR497, SER307, and LYS358. The predicted physicochemical properties of the active compound of *G.verrucosa* fulfill the *Lipinski rule of five* criteria, and the ADMET profile prediction shows its potential as a drug candidate.

**Conclusion :** Based on the tethering results, the active compound of *G. verrucosa* is predicted to have weaker antibacterial activity compared to the control.

**Keyword :** *Escherichia coli*, *Gracilaria verrucosa* , *Moenomycin*, *Monobactam AIC499*, *Penicillin Binding Protein* (PBP), *ADMET*, *In Silico*

\*Correspondence: Yoni Rina Bintari ([yonirinabintari@unisma.ac.id](mailto:yonirinabintari@unisma.ac.id))

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Penyakit akibat infeksi menjadi penyebab kematian yang masih tinggi di dunia. Penyebab infeksi yang paling sering terjadi didominasi oleh bakteri, salah satu bakteri tersebut adalah bakteri *Escherichia coli* (*E.coli*). *Escherichia coli* merupakan bakteri gram negatif yang dapat bersifat patogen, menyebabkan infeksi yang parah pada manusia. Penyakit infeksi dapat ditangani dengan obat-obatan antibiotik, namun terapi dengan antibiotik tidak akan selalu berhasil. Salah satu penyebab terjadinya kegagalan terapi antibiotik yakni adanya resistensi terhadap antibiotik tersebut (Martha and Tejasari 2014).

Banyaknya kasus bakteri *Escherichia coli* yang resisten terhadap antibiotik mendorong untuk dilakukannya penemuan agen antibakteri baru yang berasal dari bahan alam. Pada penelitian yang dilakukan oleh Sri Dewi, ekstrak *Gracilaria sp* memiliki kemampuan penghambatan pertumbuhan bakteri *E.coli* yang ditunjukkan dengan zona bening (*clear zone*) pada penelitian yang dilakukan secara *in vitro* (Nirwana *et al.* 2018). Pada penelitian ekstraksi *Gracilaria sp* yang telah dilakukan oleh Riong, dengan metode soxhlet didapatkan zat aktif asam lemak yaitu : *asam tetradecanoic*, *asam 9-hexadecenoic*, *asam hexadecanoic*, *asam 9-octadecenoic*, *asam octadecanoic*, *asam 5,8,11,14-eicosatetraenoic*, *asam 7,10,13-eicosatrienoic* pada fase kloroform, sedang pada fase metanol didapatkan *asam hexadecanoic* dan *asam 9-octadecenoic* (Panjaitan *et al.* 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Aydogmus, menemukan beberapa senyawa aktif seperti *Dodecane*, *o-Xylene aromatic hydrocarbon*, *Pentadecane*, *Tridecanoic acid*, *Eicosane* dan *N-phenethyl-acetamide* yang memiliki potensi sebagai antibakteri, (Aydoğmus *et al.* 2008).

Senyawa aktif dari *Gracilaria sp* berpotensi sebagai antibakteri namun belum banyak diungkap identifikasi jenis senyawa aktif tersebut, oleh karena itu penelitian ini akan melakukan skrining Studi *in silico* dengan metode *molecular docking* penambatan senyawa aktif *Gracilaria sp* dengan protein target PBP1b dan PBP3 pada bakteri *E.coli*. Penambatan senyawa aktif dan protein target ini akan dapat

mengukur nilai interaksi permukaan, inhibisi, energi ikatan bebas, konstanta dan residu asam amino.

*Escherichia coli* memiliki protein reseptor pada proses pembentukan dinding sel yang disebut *Penicillin binding protein* (PBP). PBP ini berkerja dengan cara berikatan dengan asam amino *D-alanin D-alanyl* bakteri yang menyebabkan terjadinya *cross-link* peptidoglikan bakteri untuk membentuk struktur dinding bakteri (Rahayu *et al.* 2018). Protein PBP1b dan PBP3 pada bakteri *Escherichia coli* diketahui dapat menjadi protein target yang memiliki potensi sebagai target antibiotik yang baik. PBP3 diketahui berinteraksi dengan PBP1b pada tempat yang sama, dan bekerja secara bersama dalam penambahan rantai glikan pada peptidoglikan. Oleh karena itu, PBP1b dan PBP3 dapat digunakan sebagai protein target senyawa aktif antibiotik (Sauvage *et al.* 2014).

Penelitian ini juga memerlukan prediksi farmakokinetik untuk menilai efektifitas senyawa aktif *Gracillaria sp.* beserta faktor-faktor yang mempengaruhinya. Faktor-faktor yang mempengaruhi efektifitas senyawa aktif antibakteri adalah Absorpsi, Metabolisme, Distribusi, Ekskresi, dan Tokisitas (ADMET). Faktor tersebut berfungsi untuk menilai dan memastikan bahwa obat dapat mencapai target dan aman secara fisiologis. Penilaian prediksi farmakokinetik ini dapat dinilai melalui website pkCSM (Pires *et al.* 2015).

## 1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah senyawa aktif *Gracillaria sp.* memiliki nilai penambatan terhadap protein PBP1b dan PBP3?
2. Bagaimana nilai penambatan senyawa aktif *Gracillaria sp.* terhadap protein PBP1b dan PBP3 dibandingkan dengan obat kontrol?
3. Bagaimana profil farmakokinetik dan fisikokimia dari senyawa aktif *Gracillaria sp.* ?

## 1.3. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui nilai penambatan senyawa aktif *Gracillaria sp.* terhadap protein PBP1b dan PBP3

2. Mengetahui nilai penambatan senyawa aktif *Gracillaria sp.* terhadap protein PBP1b dan PBP3 dibandingkan dengan obat kontrol.
3. Mengetahui profil farmakokinetik dan fisikokimia dari senyawa aktif *Gracillaria sp.*

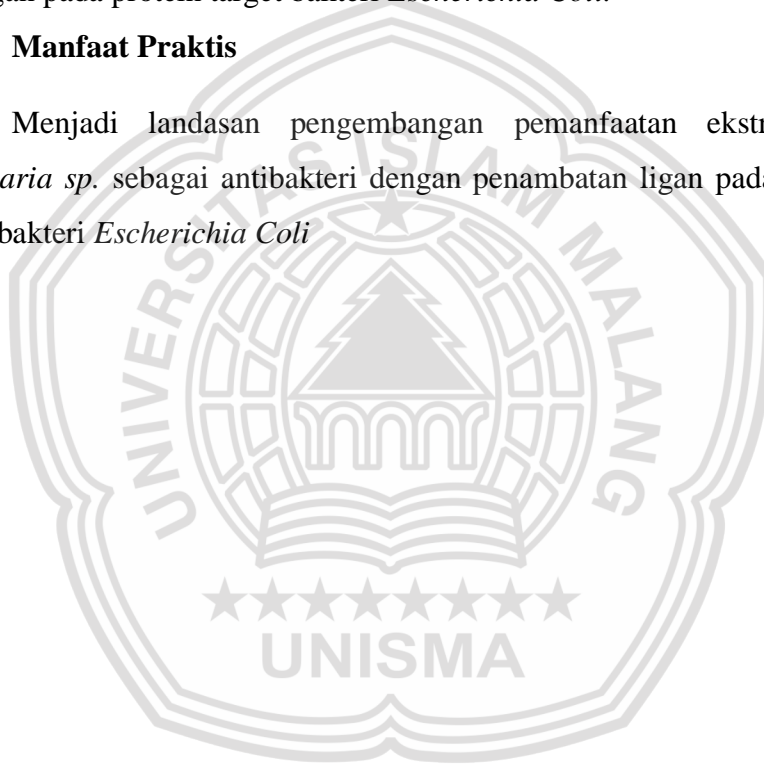
#### 1.4. Manfaat Penelitian

##### 1.4.1 Manfaat Teoritis

Sebagai referensi landasan ilmiah untuk mengetahui potensi senyawa aktif *Gracilaria sp.* sebagai antibakteri dengan penambatan ligan pada protein target bakteri *Escherichia Coli*.

##### 1.4.2 Manfaat Praktis

Menjadi landasan pengembangan pemanfaatan ekstrak dari *Gracilaria sp.* sebagai antibakteri dengan penambatan ligan pada protein target bakteri *Escherichia Coli*



## BAB VII PENUTUP

### 7.1 Kesimpulan

Hasil dari penambatan 25 senyawa aktif *G. verrucosa* terhadap PBP1b tidak memiliki aktivitas antibakteri. Sedangkan pada protein PBP3 senyawa *G. verrucosa* diprediksi memiliki aktivitas antibakteri yang lemah. Senyawa yang diprediksi memiliki efek antibakteri yang lemah adalah *2,2-diphenyl-2-hydroxy acetic acid*.

Berdasarkan prediksi fisikokimia dan farmakokinetik dari 25 senyawa aktif *G. verrucosa* semuanya memiliki potensi sebagai obat. Secara syarat *Lipinski rule of five* seluruh senyawa aktif *G. verrucosa* memenuhi syarat minimum sebagai obat dan kedua obat kontrol tidak memenuhi syarat dari *Lipinski rule of five*.

### 7.2 Saran

Untuk mendukung kesimpulan dari penelitian ini diperlukan penelitian lanjutan dengan

1. Dilakukan penelitian lebih lanjut terkait HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur Aktivitas) pada turunan senyawa aktif yang diduga memiliki aktivitas penghambatan pada protein reseptor.
2. Melakukan penelitian *in silico* senyawa aktif yang diduga memiliki aktivitas antibakteri pada protein bakteri yang berbeda.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adriani. 2018. "PREDIKSI SENYAWA BIOAKTIF DARI TANAMAN SANREGO (Lunasia Amara Blanco) SEBAGAI INHIBITOR ENZIM SIKLOOKSIGENASE-2 (COX-2) MELALUI PENDEKATAN MOLECULAR DOCKING." 1:6–11.
- Alganex. 2022. "Gracilaria Sp." Retrieved September 6, 2022 ([https://alganex.com/en\\_US/products/gracilaria-sp](https://alganex.com/en_US/products/gracilaria-sp)).
- Arrasyid, Mohammad Alfian Akrama et al. 2020. "Studi In Silico Senyawa Aktif Ekstrak Rimpang Jahe Emprit ( Zingiber Officinale Rosc .) Terhadap Penghambatan Asetilkolinesterase ,  $\beta$  -Tubulin Dan Aktivasi Kanal Kalsium Sebagai Antelmintik In Silico Study on Compound Activities of Emprit Ginger Rhizomes." *Jurnal Kedokteran Komunitas* 8.
- Aydoğmus, Zeynep et al. 2008. "Studies on Chemical Constituents of Gracilaria Verrucosa." *Natural Product Research* 22(18):1589–96. doi: 10.1080/14786410701838130.
- Benet, Leslie Z. et al. 2016. "BDDCS, the Rule of 5 and Drugability." *Advanced Drug Delivery Reviews* 101:89–98. doi: 10.1016/j.addr.2016.05.007.
- Bikadi, Zsolt, and Eszter Hazai. 2009. "Application of the PM6 Semi-Empirical Method to Modeling Proteins Enhances Docking Accuracy of AutoDock." *Journal of Cheminformatics* 1(1):1–16. doi: 10.1186/1758-2946-1-15.
- Bintari, Yoni Rina, and Dini Sri Damayanti. 2022. "Jurnal Kesehatan Islam Skrining Potensi Essential Oil Pogostemon Cablin Bent Secara In Silico Dalam Penghambatannya Terhadap ACE II Dan TMPRSS2 Sebagai Anti Covid-19." 11.
- Biutifasari, Verna. 2018. "Extended Spectrum Beta-Lactamase ( ESBL )." *Oceana Biomedicina Journal* 1(1):1–11.
- Bush, Karen, and Patricia A. Bradford. 2016. "B-Lactams and b-Lactamase Inhibitors: An Overview." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* (Table 1):22.
- Carr, Janice H. 2022. "Escherichia Coli (Strain O157:H7)." *National Escherichia, Shigella, Vibrio Reference Unit at CDC*. Retrieved September 5, 2022 ([http://www.bacteriainphotos.com/Escherichia\\_coli\\_electron\\_microscopy.html](http://www.bacteriainphotos.com/Escherichia_coli_electron_microscopy.html)).
- Doogue, Matthew P., and Thomas M. Polasek. 2013. "The ABCD of Clinical Pharmacokinetics." *Therapeutic Advances in Drug Safety* 4(1):5–7. doi: 10.1177/2042098612469335.

- Egan, Alexander J. F. et al. 2018. "Induced Conformational Changes Activate the Peptidoglycan Synthase PBP1B." *Molecular Microbiology* 110(3):335–56. doi: 10.1111/mmi.14082.
- Freischem, Stefan et al. 2021. "Interaction Mode of the Novel Monobactam AIC499 Targeting Penicillin Binding Protein 3 of Gram-Negative Bacteria." *Biomolecules* 11(7):1–23. doi: 10.3390/biom11071057.
- Van Heijenoort, Y. et al. 1987. "Effects of Moenomycin on Escherichia Coli." *Journal of General Microbiology* 133(3):667–74. doi: 10.1099/00221287-133-3-667.
- Liu, Jie et al. 2020. "Investigating the Influences of Intermolecular Interactions on Viscoelastic Performance of Pressure-Sensitive Adhesive by FT-IR Spectroscopy and Molecular Modeling." *Drug Development and Industrial Pharmacy* 46(6):1005–14. doi: 10.1080/03639045.2020.1764026.
- Martha, Dhyaning, and Maya Tejasari. 2014. "Escherichia Coli Resisten Terhadap Seftriskson Dan Siprofloksasin ( Sebuah Studi Di Rumah Sakit Al Islam Pada Tahun 2014 )." *Prosiding Pendidikan Dokter* 584–92.
- McConkey, Brendan J. et al. 2002. "The Performance of Current Methods in Ligand-Protein Docking." *Current Science* 83(7):845–56.
- Melki et al. 2011. "Uji Antibakteri Ekstrak Gracilaria Sp (Rumput Laut) Terhadap Bakteri Escherichia Coli Dan Staphylococcus Aureus." *Universitas Sriwijaya* 8–13.
- Meng, Xuan-Yu et al. 2012. "Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery." *Current Computer Aided-Drug Design* 7(2):146–57. doi: 10.2174/157340911795677602.
- National Center for Biotechnology Information. 2023. "PubChem Compound Summary for CID 156587350, AIC499 (Bound)." Retrieved June 20, 2023 ([https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/AIC499-\\_bound](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/AIC499-_bound)).
- National Center for Biotechnology Information. 2023. "PubChem Compound Summary for CID 137349720." Retrieved June 20, 2023 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/137349720>).
- Nirwana, Sri Dewi et al. 2018. "PENGARUH VARIASI PELARUT TERHADAP AKTIVITAS ANTIBAKTERI DARU EKSTRAK Gracilaria Verrucosa (Hudson) Papenfus PADA BAKTERI S.Aureus DAN E.Coli." 166–73.
- Oktarina, Eva. 2017. "Alga : Potensinya Pada Kosmetik Dan Biomekanismenya ( Algae : Potency on Cosmetic and Its Biomechanism )." *Majalah Teknologi Agro Industri*.





- Panjaitan, Riong Seulina et al. 2020. “Ekstrak Lemak Gracilaria Verrucosa Sebagai Antibakteri Shigella Dysenteriae Dan Escherichia Coli.” *Jurnal Pascapanen Dan Bioteknologi Kelautan Dan Perikanan* 15(1):13. doi: 10.15578/jpbkp.v15i1.622.
- Pires, Douglas E. V. et al. 2015. “PkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures.” *Journal of Medicinal Chemistry* 58(9):4066–72. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.
- Rahayu, Winati P. et al. 2018. *Escherichia Coli : Patogenitas, Analisis, Dan Kajian Risiko*. Bogor, Indonesia: IPB Press.
- Ranjit, Dev K. et al. 2017. “PBP1B Glycosyltransferase and Transpeptidase Activities Play Different Essential Roles during the De Novo Regeneration of Rod Morphology in Escherichia Coli.” *Journal of Bacteriology* 199(7):1–17.
- Rarey, M. et al. 1999. “Docking of Hydrophobic Ligands with Interaction-Based Matching Algorithms.” *Bioinformatics* 15(3):243–50. doi: 10.1093/bioinformatics/15.3.243.
- Rastini, M. B. O. et al. 2019. “MOLECULAR DOCKING AKTIVITAS ANTIKANKER DARI KUERSETIN TERHADAP KANKER PAYUDARA SECARA IN SILICO.”
- Sauvage, Eric et al. 2014. “Crystal Structure of Penicillin-Binding Protein 3 (PBP3) from Escherichia Coli.” *PLoS ONE* 9(5):1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0098042.
- Scholar, Eric. 2007. “Aztreonam.” 1–5. doi: 10.1016/b978-008055232-3.61277-2.
- Shaikh, Sibghatulla et al. 2015. “Antibiotic Resistance and Extended Spectrum Beta-Lactamases: Types, Epidemiology and Treatment.” *Saudi Journal of Biological Sciences* 22(1):90–101. doi: 10.1016/j.sjbs.2014.08.002.
- Sung, Ming Ta et al. 2009. “Crystal Structure of the Membrane-Bound Bifunctional Transglycosylase PBP1b from Escherichia Coli.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106(22):8824–29. doi: 10.1073/pnas.0904030106.
- Viceconti, Marco et al. 2016. “In Silico Clinical Trials: How Computer Simulation Will Transform the Biomedical Industry.” *International Journal of Clinical Trials* 3(2):37. doi: 10.18203/2349-3259.ijct20161408.