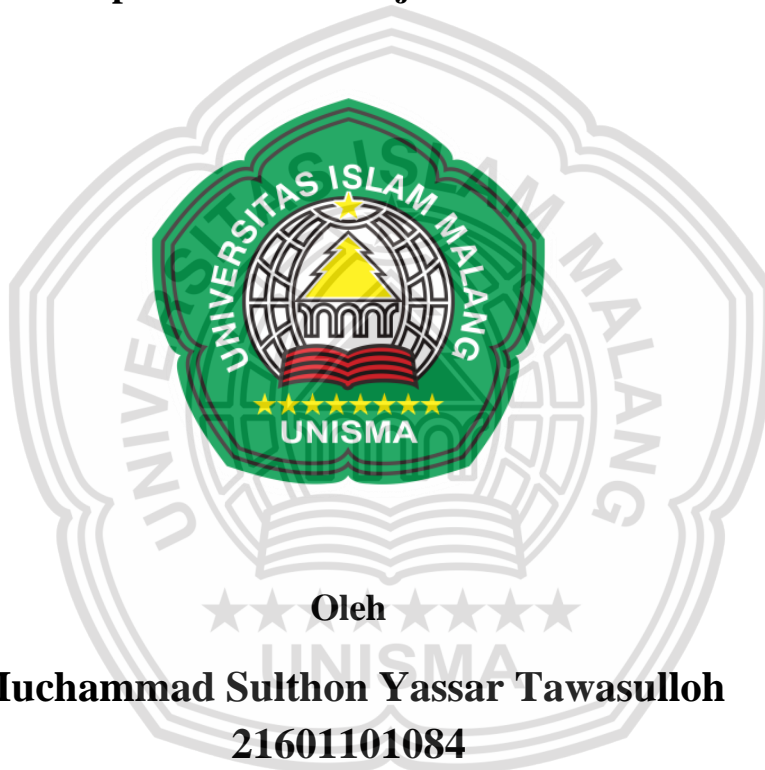




**POTENSI SENYAWA FITOKIMIA *Cladophora sp.*
dalam MENGHAMBAT PROTEIN TARGET PBP1b
DAN PBP2 *Escherichia coli* SECARA *In Silico***

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



★ ★ ★ Oleh ★ ★ ★ ★ ★

**Muchammad Sulthon Yassar Tawasulloh
21601101084**

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

RINGKASAN

Muchammad Sulthon Yassar Tawasulloh. Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, 2023. Korelasi Masa Studi Kedokteran Dengan Kelulusan Uji Kompetensi Mahasiswa Program Profesi Dokter Universitas Islam Malang. Pembimbing 1: Yoni Bintari. Pembimbing 2: Reza Hakim

Pendahuluan: *Escherichia coli* bakteri komensal usus besar yang berpotensi menyebabkan infeksi. Lebih dari 50% kasus infeksi saluran kemih (ISK) bersumber dari *E. coli*. *Penicillin Binding Protein* seperti PBP1b dan PBP2 pada *E. coli* berfungsi sebagai enzim yang mengkatalisasi pembentukan dinding sel. Beberapa penelitian menunjukkan ekstrak dari *Cladophora sp.* memiliki efek antibakteri terhadap *E. coli* namun mekanismenya belum diketahui. Skrining fitokimia ekstrak kloroform memiliki ZOI yang lebih besar dibandingkan dekokta. Penelitian ini mencari senyawa fitokimia dari *Cladophora sp.* yang dapat berikatan dengan kedua protein melalui studi *in silico* agar memperoleh kandidat obat baru.

Metode: 31 senyawa *Cladophora sp.* dilakukan uji *In silico* dengan dilakukan penambatan pada protein PBP1b dan PBP2 menggunakan program *Pyrx Autodock Vina* dengan kontrol *Moenomycin* dan *CPD4*. Visualisasi protein dan ligan menggunakan *BIOVIA discovery studio*. Prediksi profil farmakokinetik dan sifat fisikokimia menggunakan *pkCSM online tools*.

Hasil: *Cladophora sp.* memiliki 11 senyawa yang memiliki nilai energi ikatan yang melebihi kontrol *Moenomycin* sebesar ΔG -7,4 kcal/mol dan 6 senyawa pada kontrol *CPD4* sebesar ΔG -7,1 kcal/mol. Terdapat 4 senyawa terbaik yang dapat berikatan dengan PBP1b dan PBP2.

Kesimpulan: Senyawa fitokimia *Cladophora sp.* memiliki ikatan terhadap protein PBP1b dan PBP2 sehingga berpotensi menjadi calon obat antibakteri yang baru.

Kata Kunci: *Cladophora sp.*, *Escherichia coli*, *PBP1b*, *PBP2*, *CPD4*, *Moenomycin*, *ADMET*, *In Silico*

SUMMARY

Muchammad Sulthon Yassar Tawasulloh. Faculty of Medicine, Islamic University of Malang, 2022. Correlation of Medical Study Period with Passing the Competency Test of Students of the Medical Profession Program, Islamic University of Malang. 1: Yoni Bintari. Pembimbing 2: Reza Hakim

Introduction: *Escherichia coli* is a commensal bacteria in the large intestine that has the potential to cause infection. More than 50% of cases of urinary tract infection (UTI) originate from *E. coli*. Penicillin Binding Proteins such as PBP1b and PBP2 in *E. coli* function as enzymes that catalyze the formation of cell walls. Several studies have shown that extracts from *Cladophora sp.* has an antibacterial effect against *E. coli* but the mechanism is unknown. Phytochemical screening of chloroform extract has a larger ZOI than decoct. This study looked for phytochemical compounds from *Cladophora sp.* which can bind to both proteins through *in silico* studies in order to obtain new drug candidates.

Method: 31 *Cladophora sp.* compounds were tested *in silico* by binding it to PBP1b and PBP2 proteins using the Pyrx Autodock Vina program with Moenomycin and CPD4 controls. Protein and ligand visualization using BIOVIA discovery studio. Prediction of the pharmacokinetic profile and physicochemical properties using pkCSM online tools.

Results: *Cladophora sp.* has 11 compounds that have bond energy values that exceed the Moenomycin control by ΔG -7.4 kcal/mol and 6 compounds exceed the CPD4 control by ΔG -7.1 kcal/mol. There are 5 best compounds that can bind to PBP1b and PBP2.

Conclusion : The phytochemical compound *Cladophora sp.* has binding interaction to PBP1b and PBP2 proteins so that it has the potential to become a candidate for a new antibacterial drug.

Keywords: *Cladophora sp.*, *Escherichia coli*, PBP1b, PBP2, CPD4, Moenomycin, ADMET, *In Silico*

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Escherichia coli menginfeksi manusia melalui konsumsi makanan terkontaminasi. Seperti daging kurang matang, produk maupun air minum terkontaminasi kotoran hewan atau manusia, melalui penyebaran secara langsung orang ke orang dari PHBS yang buruk (Clements *et al*, 2012). Bakteremia *E. coli* sering terjadi pada orang dewasa, angka kejadiannya meningkat setelah usia 55-60 tahun. Perkiraan jumlah individu 65 tahun ke atas diperkirakan meningkat dari 617 juta di tahun 2015, 1 miliar di tahun 2030 dan 1,6 miliar di tahun 2050 (Bonten *et al*, 2020). Pada usia lanjut, ISK yang disebabkan *E. coli* terhitung lebih dari 50% kasus. ISK menjadi infeksi paling sering terjadi dengan tingkat kejadian 30-100 per 1000 orang/tahun di antara orang berusia 60–90 tahun (Laupland *et al*, 2007). Pemilihan antibiotik bergantung pada agen penyebab, patofisiologi, bersama dengan farmakokinetik dan farmakodinamik obat. Masalah muncul dari peningkatan resistensi antibiotik sehingga protokol pengobatan yang optimal, terutama terhadap bakteri gram negatif menjadi sulit (Roopashree *et al*, 2021). Dengan demikian, intervensi mencegah ISK *E. coli* merupakan cara yang signifikan dalam mengurangi bakteremia *E. coli*.

Meningkatnya jumlah kasus penyakit oleh bakteri *E. coli* mendorong upaya penelitian untuk menemukan agen antibakteri baru berasal dari sumber alam. Salah satunya *Cladophora sp.* yang dapat ditemukan di sekitar sungai dan tepi danau (Britannica, 2017). *Cladophora sp.* digunakan secara luas dalam industri kosmetik. Namun, beberapa penelitian menunjukkan ekstrak dari *Cladophora sp.* memiliki efek antibakteri (Michalak *et al*, 2020). Hasil skrining fitokimia pada dekokta

Cladophora sp. menunjukkan adanya golongan metabolit sekunder seperti flavonoid, fenolik, terpenoid, dan alkaloid. Sementara itu, ekstrak kloroform dari *Cladophora sp.* mengandung tanin dan fenolik. Saat diuji terhadap bakteri *E. coli*, ekstrak kloroform menunjukkan ZOI yang lebih besar daripada dekokta. Hal ini terjadi karena dinding sel *E. coli* yang bersifat non polar memudahkan penetrasi senyawa yang juga bersifat non polar (Santoso *et al*, 2019). Penelitian Bintari dan Risandiansyah (2019) menyebutkan *Cladophora sp.* memiliki senyawa bioaktif yang berpotensi sebagai antibakteri terhadap *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, and *Pseudomonas aeruginosa* yang diteliti dengan pendekatan *in silico* dengan menambatkan pada PDF. Namun belum dilakukan penambatan pada protein reseptor lain seperti PBP (Bintari and Risandiansyah, 2019).

PBP memiliki 2 jenis berat molekul, berat molekul tinggi & berat molekul rendah. PBP1a, PBP1b, dan PBP1c termasuk dalam kelas A dan PBP2 dan PBP3 termasuk dalam kelas B. PBP kelas A & B pada *E. coli* diketahui sebagai enzim yang berperan dalam biosintesis dinding sel, pertumbuhan dan pembelahan sel serta target penting untuk antibiotik β -laktam (Kocaoglu and Carlson, 2015). β -Laktam menargetkan dan menghambat aktivitas trans-peptidase dari enzim biosintesis dinding sel bakteri esensial PBP. PBP2 berlokasi di dinding lateral bakteri dan di sisi pembelahan dengan peran untuk inisiasi pembelahan sel. Namun, peran utama PBP2 adalah untuk proses elongasi. PBP2 mempunyai ikatan yang luas dan beragam terhadap antibiotik β -laktam. Namun sebagian besar sefalosporin seperti ceftazidime atau cefotaxime akan berikatan dengan baik pada PBP3 dan buruk pada PBP2 (Levy *et al*, 2019). PBP1b adalah enzim transglukosilase bifungsional yang

juga dikenal sebagai peptidoglikan glikosiltransferase atau murein sintase. Enzim ini terdiri dari heliks TM dan dua domain enzimatik, yaitu TG dan TP (Sung *et al*, 2009). Dalam penelitian ini, penting untuk mengetahui potensi antibakteri kandungan senyawa fitokimia *Cladophora sp.* dalam menghambat reseptor selain P₄ seperti PBP pada *E. coli*. Karenanya, diperlukan studi lanjutan dengan menerapkan pendekatan *In Silico* menggunakan metode *molecular docking*.

Penambatan ligan senyawa fitokimia *Cladophora sp.* dengan protein target PBP1b dan PBP 2 pada bakteri *E. Coli* perlu diteliti. PBP1b memiliki *native ligand* berupa *Moenomycin* dan pada PBP2 memiliki CPD4. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan pengukuran terhadap parameter, seperti jumlah sisa gugus asam amino dan nilai energi bebas Gibbs. Prediksi profil farmakokinetik dari senyawa fitokimia *Cladophora sp.* penting untuk menilai kemampuannya dalam adsorpsi, distribusi, metabolisme, ekskresi dan toksisitas. Hal ini bertujuan untuk memastikan bahwa obat baru dapat terikat secara optimal ke target terapeutik, sehingga dapat mencapai area target dengan konsentrasi yang memadai. Sedangkan analisa sifat fisikokimia menerapkan aturan Lipinski *rule of five* yang digunakan demi mengetahui sifat mirip obat (*drug likeness*). Oleh karena itu, kami menggunakan web *pkCSM Online Tools* untuk mengevaluasi profil farmakokinetik dan sifat fisikokimia dari senyawa *Cladophora sp.* (Pires *et al*, 2015).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana prediksi sifat fisikokimia pada senyawa fitokimia *Cladophora sp.*?

2. Bagaimana prediksi profil farmakokinetik pada senyawa fitokimia *Cladophora sp.*?
3. Apakah senyawa fitokimia *Cladophora sp.* memiliki affinitas terhadap protein PBP1b?
4. Apakah senyawa fitokimia *Cladophora sp.* memiliki affinitas terhadap protein PBP2?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui prediksi sifat fisikokimia pada senyawa fitokimia *Cladophora sp.*
2. Mengetahui prediksi profil farmakokinetik pada senyawa fitokimia *Cladophora sp.*
3. Mengetahui affinitas pada penambatan senyawa fitokimia *Cladophora sp.* terhadap protein PBP1b.
4. Mengetahui affinitas pada penambatan senyawa fitokimia *Cladophora sp.* terhadap protein PBP2.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan landasan ilmiah mengenai mekanisme anti bakteri dari penggunaan herbal *Cladophora sp.*
2. Menginformasikan interaksi ikatan senyawa fitokimia *Cladophora sp.* dengan protein reseptor PBP *E. coli*, dan perbandingan nilai *Affinity* dari *Moenomycin* dan CPD4 dengan pendekatan *Molecular Docking*.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menjadi landasan ilmiah digunakannya *Cladophora sp.* sebagai alternatif obat anti bakteri.
2. Menjadi landasan teori untuk modifikasi *ligand* yang dapat mengikat protein reseptor PBP *Escherichia coli*, dan nilai *Affinity* dari *Moenomycin* dan CPD4.



BAB VII PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Hasil dari penelitian *in silico* yang dilakukan, disimpulkan bahwa :

1. Hasil pengujian senyawa fitokimia *Cladophora sp.* dengan prediksi sifat fisikokimia didapatkan 28 senyawa (*24-methylcholesta-5, β -sitosterol, Ergosta-5, Ergosta-5,24(28)-dien-3 β -ol-7-one*) dapat dianggap sebagai calon obat yang potensial berdasarkan persyaratan *Lipinski rule of five*.
2. Hasil pengujian senyawa fitokimia *Cladophora sp.* dengan prediksi profil farmakokinetik didapatkan 9 senyawa (*Phytol, Myrtenal, Heptadecane, Octadecane*) dapat dianggap sebagai calon obat yang potensial.
3. Hasil pengujian senyawa fitokimia *Cladophora sp.* dengan metode *molecular docking* 11 senyawa (*Cycloartane triterpenes, Dictintriol filican-3-one, 24-methylcholesta-5, Ergosta-5, 24-epoxystigmast-5-dien-3 β -ol, β -sitosterol, 24-Ethylcholest-5-en-3 β -ol, Ergosta-5,24(28)-dien-3 β -ol-7-one, Saringosterol, β -Sitosteryl-galactoside, Xylosmacin*) memiliki energi ikatan yang lebih baik daripada kontrol *Moenomycin* pada PBP1b dan memiliki kesamaan sisa gugus asam amino.
4. Hasil pengujian senyawa fitokimia *Cladophora sp.* dengan metode *molecular docking* 6 senyawa (*β -sitosterol, 24-methylcholesta-5, Fucosterol, Ergosta-5,24(28)-dien-3 β -ol-7-one, Ergosta-5, 24(28)-dien-3 β -ol*) memiliki energi ikatan yang lebih baik daripada kontrol *CPD4* pada PBP2 dan memiliki kesamaan sisa gugus asam amino.

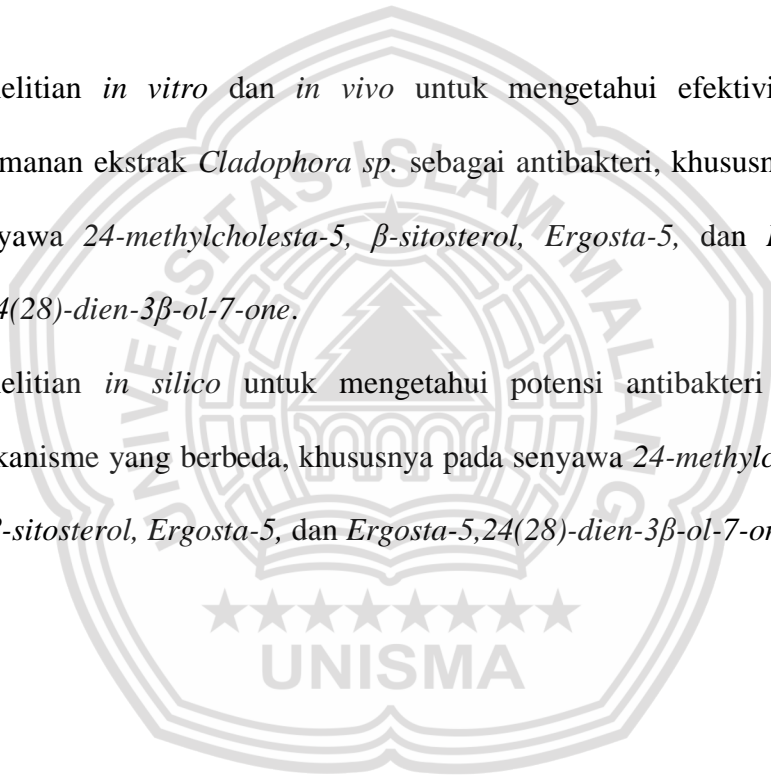
Dari seluruh hasil pengujian senyawa fitokimia *Cladophora sp.* dengan metode *molecular docking*, prediksi fisikokimia dan farmakokinetik, senyawa

fitokimia yang memenuhi syarat ketiga indikator tersebut adalah 24-*methylcholesta-5, β -sitosterol, Ergosta-5, Ergosta-5,24(28)-dien-3 β -ol-7-one* pada PBP1b dan PBP2. 4 Senyawa ini memiliki potensi menjadi antibakteri pada bakteri *Escherichia coli*.

7.2 Saran

Berikut adalah rekomendasi dari peneliti untuk mendukung penelitian berikutnya:

1. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* untuk mengetahui efektivitas dan keamanan ekstrak *Cladophora sp.* sebagai antibakteri, khususnya pada senyawa 24-*methylcholesta-5, β -sitosterol, Ergosta-5, dan Ergosta-5,24(28)-dien-3 β -ol-7-one*.
2. Penelitian *in silico* untuk mengetahui potensi antibakteri dengan mekanisme yang berbeda, khususnya pada senyawa 24-*methylcholesta-5, β -sitosterol, Ergosta-5, dan Ergosta-5,24(28)-dien-3 β -ol-7-one*.



DAFTAR PUSTAKA

- Adriani, 2018. 'Prediksi Senyawa Bioaktif dari Tanaman Sanrego (*Lunasia amara Blanco*) sebagai Inhibitor Enzim Siklooksigenase-2 (COX-2) melalui Pendekatan Molecular Docking', Jurnal Ilmiah Pena, Sains dan Ilmu Pendidikan, **1**: 6–11.
- Agostini-Costa TS, Vieira RF, Bizzo HR, Silveira D & Gimenes MA., 2012. *Secondary metabolite. In Sasikumar Dhanarasu. Chromatography and Its Application.* <https://www.intechopen.com>.
- Arrasyid M.A.A., Damayanti D.S., and Lestari R.D., 2020. Studi In Silico Senyawa Aktif Ekstrak Rimpang Jahe Emprit (*Zingiber officinale Rosc.*) terhadap Penghambatan Asetilkolinesterase, β -Tubulin dan Aktivasi Kanal Kalsium sebagai Antelmintik In Silico Study on Compound Activities of Emprit Ginger Rhizomes. *J Kedokt Komunitas*: 8.
- Asli, A., Brouillette, E., Krause, K.M., Nichols, W.W. and Malouin, F., 2016. *Distinctive Binding of Avibactam to Penicillin-Binding Proteins of Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **60**(2): 752–756. doi:<https://doi.org/10.1128/aac.02102-15>.
- Berlanga, M., Montero, M. T., Hernández-Borrell, J., & Viñas, M., 2004. *Influence of the cell wall on ciprofloxacin susceptibility in selected wild-type Gram-negative and Gram-positive bacteria. International journal of antimicrobial agents*, **23**(6), 627–630. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.12.015>
- Bikadi, Z. and Hazai, E., 2009. *Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock. Journal of Cheminformatics*, **1**(1). doi:<https://doi.org/10.1186/1758-2946-1-15>.
- Bintari, Y.R. and Damayanti D.S., 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.
- Bintari, Y.R. and Risandiansyah, R., 2019. *In Silico Study to Assess Antibacterial Activity from Cladophora Sp. on Peptide Deformylase: Molecular Docking Approach. Borneo Journal of Pharmacy*, **2**(1): 20–23. doi:<https://doi.org/10.33084/bjop.v2i1.717>.
- Bonten, M., Johnson, J.R., van den Biggelaar, A.H.J., Georgalis, L., Geurtsen, J., de Palacios, P.I., Gravenstein, S., Verstraeten, T., Hermans, P. and Poolman, J.T., 2020. *Epidemiology of Escherichia coli Bacteremia: A Systematic Literature Review. Clinical Infectious Diseases*, **72**(7). doi:<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa210>.

- Britannica, T. Editors of Encyclopaedia 2017, May 26. *Cladophora*. *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/science/Cladophora>
- Britannica, T. Editors of Encyclopaedia 2023, May 20. *E. coli*. *Encyclopedia Britannica*. <https://www.britannica.com/science/E-coli>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2019. *Symptoms E. coli (Escherichia coli)*. <https://www.cdc.gov/ecoli/ecoli-symptoms.html>.
- Clements, A., Young, J.C., Constantinou, N. and Frankel, G., 2012. *Infection strategies of enteric pathogenic Escherichia coli*. *Gut Microbes*, **3**(2): 71–87. doi:<https://doi.org/10.4161/gmic.19182>.
- Damayanti, D. S., Nurdiana, Kusuma, M. C. and Soeadmadji, D. W., 2019. *The Potency Of Soursop Leaf Water Extract On Activating Glp-1r, Inhibiting Dpp4 And Foxo1 Protein Based On In Silico Analysis*, *International Journal Of Applied Pharmaceutics*.
- Desmarchelier, P. and Fegan, N., 2002. *ESCHERICHIA COLI*. *Encyclopedia of Dairy Sciences*, 948–954. doi:<https://doi.org/10.1016/b0-12-227235-8/00158-9>.
- Ferreira, L., dos Santos, R., Oliva, G. and Andricopulo, A., 2015. *Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies*. *Molecules*, **20**(7): 13384–13421. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules200713384>.
- Fisher, J.F. and Mobashery, S., 2019. *Constructing and deconstructing the bacterial cell wall*. *Protein Science*, **29**(3): 629–646. doi:<https://doi.org/10.1002/pro.3737>.
- Foxman, B., 2014. *Urinary Tract Infection Syndromes*. *Infectious Disease Clinics of North America*, **28**(1): 1–13. doi:<https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>.
- Geldenhuys, W. J., Gaasch, K. E., Watson, M., Allen, D. D., & Van der Schyf, C. J., 2006. *Optimizing the use of open-source software applications in drug discovery*. *Drug discovery today*, **11**(3-4): 127–132. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03692-5](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03692-5)
- Gongora, E.C., Jessen, L.R., Kieler, I.N., Damborg, P., Bjørnvad, C.R., Gudeta, D.D., Pires dos Santos, T., Sablier-Gallis, F., Sayah-Jeanne, S., Corbel, T., Nevière, A., Hugon, P., Saint-Lu, N., de Gunzburg, J. and Guardabassi, L., 2019. *Impact of oral amoxicillin and amoxicillin/clavulanic acid treatment on bacterial diversity and β -lactam resistance in the canine faecal microbiota*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **75**(2): 351–361. doi:<https://doi.org/10.1093/jac/dkz458>.
- Gordon, E., Mouz, N., Duée, E. and Dideberg, O., 2000. *The crystal structure of the penicillin-binding protein 2x from Streptococcus pneumoniae and its acyl-enzyme form: implication in drug resistance* 1 Edited by R. Huber. *Journal of*

Molecular Biology, **299**(2): 477–485.
 doi:<https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.3740>.

Guiry, M.D. & Guiry, G.M., 17 February 2020. *AlgaeBase*. World-wide electronic publication, National University of Ireland, Galway.
<https://www.algaebase.org>.

Integrated Taxonomic Information System, 2012. *ITIS Standard Report Page: E. coli*.
https://www.itis.gov/servlet/SingleRpt/SingleRpt?search_topic=TSN&search_value=285#null

Kaper, J.B., Nataro, J.P. and Mobley, H.L.T., 2004. *Pathogenic Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology*, **2**(2): 123–140.
 doi:<https://doi.org/10.1038/nrmicro818>.

Katouli, M., 2010. *Population structure of gut Escherichia coli and its role in development of extra-intestinal infections*. **2**(2): 59–72.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279776/pdf/IJM-2-059.pdf>

Kocaoglu, O. and Carlson, E.E., 2015. *Profiling of β -Lactam Selectivity for Penicillin-Binding Proteins in Escherichia coli Strain DC2*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **59**(5): 2785–2790.
 doi:<https://doi.org/10.1128/aac.04552-14>.

Laupland, K.B., Ross, T., Pitout, J.D.D., Church, D.L. and Gregson, D.B., 2007. *Community-onset Urinary Tract Infections: A Population-based Assessment*. *Infection*, **35**(3): 150–153. doi:<https://doi.org/10.1007/s15010-007-6180-2>.

Levy, N., Bruneau, J.-M., Le Rouzic, E., Bonnard, D., Le Strat, F., Caravano, A., Chevreuril, F., Barbion, J., Chasset, S., Ledoussal, B., Moreau, F. and Ruff, M., 2019. *Structural Basis for E. coli Penicillin Binding Protein (PBP) 2 Inhibition, a Platform for Drug Design*. *Journal of Medicinal Chemistry*, **62**(9): 4742–4754. doi:<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00338>.

Liu, J., Fang, L., & Liu, C., 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): 1005–1014.
<https://doi.org/10.1080/03639045.2020.1764026>

Lipinski, C. A. *et al.*, 2012. *‘Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings’*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **64**: 4–17. doi: 10.1016/j.addr.2012.09.019.

McConkey, B., Sobolev, V., and Edelman, M., 2002. *The performance of current methods in ligand–protein docking*. *Current Science*. **83**(7): 845-856.

- Michalak, I. and Messyasz, B., 2020. *Concise review of Cladophora spp.: macroalgae of commercial interest. Journal of Applied Phycology.* doi:<https://doi.org/10.1007/s10811-020-02211-3>.
- Mubarika, S.A.Z., 2020. *Studi In Silico: Potensi Anthelmintik Senyawa Aktif Bawang putih (Allium sativum L) dalam Menghambat Protein Target Acetylcholinesterase, Beta tubulin dan Aktivasi Voltage dependent L type Calcium Channel.* repository.unisma.ac.id. <http://repository.unisma.ac.id/handle/123456789/1246>
- Munir, M., Qureshi, R., Bibi, M. and Khan, A.M., 2019. *Pharmaceutical aptitude of Cladophora: A comprehensive review. Algal Research*, **39**: 101476. doi:<https://doi.org/10.1016/j.algal.2019.101476>.
- Muttaqin, F. Z., 2019. 'Molecular Docking and Molecular Dynamic Studies of Stilbene Derivative Compounds As Sirtuin-3 (Sirt3) Histone Deacetylase Inhibitor on Melanoma Skin Cancer and Their Toxicities Prediction', *Journal of Pharmacopolium*, **2**(2): 112–121. doi: 10.36465/jop.v2i2.489.
- National Center for Biotechnology Information, 2023. PubChem Compound, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound>. June, 18, 2023
- Noviani, N., Vitrinurilawaty., 2017. 'Bahan ajar keperawatan gigi Farmakologi', **148**: 148–162.
- Ostash, B., Makitrynsky, R., Yushchuk, O., & Fedorenko, V., 2022. *Structural diversity, bioactivity, and biosynthesis of phosphoglycolipid family antibiotics: Recent advances. BBA advances*, **2**, 100065. <https://doi.org/10.1016/j.bbadv.2022.100065>
- Ostash, B., & Walker, S., 2010. *Moenomycin family antibiotics: chemical synthesis, biosynthesis, and biological activity. Natural product reports*, **27**(11): 1594–1617. <https://doi.org/10.1039/c001461n>
- Paitan, Y., 2018. *Current Trends in Antimicrobial Resistance of Escherichia coli. Current Topics in Microbiology and Immunology*, 181–211. doi:https://doi.org/10.1007/82_2018_110.
- Pandur, Ž., Dular, M., Kostanjšek, R., & Stopar, D., 2022. *Bacterial cell wall material properties determine E. coli resistance to sonolysis. Ultrasonics sonochemistry*, **83**, 105919. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2022.105919>
- Pires, D.E.V., Blundell, T.L. and Ascher, D.B., 2015. *pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. Journal of Medicinal Chemistry*, **58**(9): 4066–4072. doi:<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>.

- Pochon, X., Atalah, J., Wood, S., Hopkins, G., Watts, A. and Boedeker, C., 2015. *Cladophora ruchingeri* (C.Agardh) Kützing, 1845 (Cladophorales, Chlorophyta): a new biofouling pest of green-lipped mussel *Perna canaliculus* (Gmelin, 1791) farms in New Zealand. *Aquatic Invasions*, **10**(2): 123–133. doi:<https://doi.org/10.3391/ai.2015.10.2.01>.
- Rarey, M., Kramer, B. and Lengauer, T., 1999. *Docking of hydrophobic ligands with interaction-based matching algorithms*. *Bioinformatics*, **15**(3): 243–250. doi:<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/15.3.243>.
- Rastini, M.B.O., N.K.M. Glantari, and K.D.A. Adnyani., 2019. "Molecular Docking Aktivitas Antikanker dari Kuersetin terhadap Kanker Payudara Secara In Silico."
- Rohde M., 2019. *The Gram-Positive Bacterial Cell Wall*. *Microbiology spectrum*, **7**(3), 10.1128/microbiolspec.GPP3-0044-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0044-2018>
- Roopashree, S., Prathab, A.G. and T, S., 2021. *Bacteriological profile and antibiotic susceptibility patterns of wound infections in a tertiary care hospital in South India*. *Indian Journal of Microbiology Research*, **8**(1): 76–85. doi:<https://doi.org/10.18231/j.ijmr.2021.016>.
- Sadiq B., Butt G, Y., Ajaib M., Usman A, and Hussain N., 2016. *Evaluation of Antibacterial Competence of Cladophora glomerata and Lyngbya diguetii*. *BIOLOGIA*. **62**(1): 169-172
- Santoso, I., Bintari, Y. R., Zainul. F., 2019. 'UJI AKTIVITAS ANTIBAKTERI DARI DEKOKTA DAN EKSTRAK KLOOROFORM ALGA *Cladophora* sp. PADA BAKTERI GRAM POSITIF DAN NEGATIF', *Journal of Chemical Information and Modeling*, **53**(9): 1689–1699.
- Sugiarto, B., 2007. *Kimia Dasar 1*. Surabaya : UNESA University Press.
- Sung, M.T., Lai, Y.T., Huang, C.Y., Chou, L.Y., Shih, H.W., Cheng, W.C., Wong, C.H. and Ma, C., 2009. *Crystal structure of the membrane-bound bifunctional transglycosylase PBP1b from Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **106**(22): 8824–8829. doi:<https://doi.org/10.1073/pnas.0904030106>.
- Viceconti, M., Henney, A. and Morley-Fletcher, E., 2016. *In silico clinical trials: how computer simulation will transform the biomedical industry*. *International Journal of Clinical Trials*, **3**(2): 37. doi:<https://doi.org/10.18203/2349-3259.ijct20161408>.
- Wiens, L.P., Walkty, A. and Karlowsky, J., 2014. *Ceftazidime–avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment*

of Gram-negative bacterial infections. *Core Evidence*, 13.
doi:<https://doi.org/10.2147/ce.s40698>.

Xiong, L., Wang, X., Wang, Y., Yu, W., Zhou, Y., Chi, X., Xiao, T. and Xiao, Y., 2022. *Molecular mechanisms underlying bacterial resistance to ceftazidime/avibactam*. *WIREs Mechanisms of Disease*, 14(6).
doi:<https://doi.org/10.1002/wsbm.1571>.

