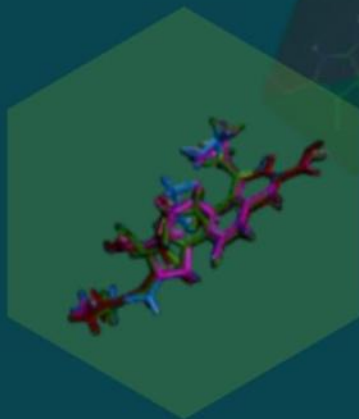
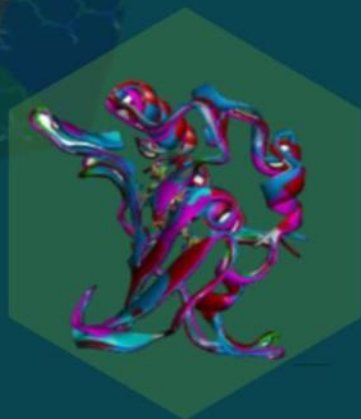




**Mekanisme Penghambatan Bakteri Gram  
Positif Dari Senyawa Daun Tapak Dara  
(*Catharanthus roseus*) dan Senyawa  
Turunan Fluorokuinolon: In-Silico Study**

**Disusun oleh:**

**Dr. Richa Mardianingrum, M.Si**

**Dr. Ruswanto, M.Si.**

**apt. Srie Rezeki Nur Endah, M.Si**

**apt. Susanti, M.Si**

**Karin Adisty Aprilia, S.Farm**

**Sintia Candra Octaviani, S.Farm**



**Mekanisme Penghambatan Bakteri Gram  
Positif dari Senyawa Daun Tapak Dara  
(*Catharantus roseus*) dan Senyawa  
Turunan Fluorokuinolon: *In-Silico Study***

# **Mekanisme Penghambatan Bakteri Gram Positif dari Senyawa Daun Tapak Dara (*Catharantus roseus*) dan Senyawa Turunan Fluorokuinolon: *In-Silico Study***

Dr. Richa Mardianingrum, M. Si

Dr. Ruswanto, M.Si,

apt. Srie Rezeki Nur Endah, M.Si

apt. Susanti, M.Si

Karin Adisty Aprilia, S. FARM

Sintia Candra Octaviani, S. Farm



# **Mekanisme Penghambatan Bakteri Gram Positif dari Senyawa Daun Tapak Dara (*Catharantus roseus*) dan Senyawa Turunan Fluorokuinolon: In-Silico Study**

Penulis:

Dr. Richa Mardianingrum, M. Si  
Dr. Ruswanto, M.Si,  
apt. Srie Rezeki Nur Endah, M.Si  
apt. Susanti, M.Si  
Karin Adisty Aprilia, S. FARM  
Sintia Candra Octaviani, S. Farm

Editor:

Meri, M.Imun

Layouter :

Tim Kreatif PRCI

Cover:

Rusli

Cetakan Pertama : September 2023

Hak Cipta 2023, pada Penulis. Diterbitkan pertama kali oleh:

**Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia**  
**ANGGOTA IKAPI JAWA BARAT**

Pondok Karisma Residence Jalan Rafflesia VI D.151  
Panglayungan, Cipedes Tasikmalaya – 085223186009

Website : [www.rcipress.rcipublisher.org](http://www.rcipress.rcipublisher.org)

E-mail : [rumahcemerlangindonesia@gmail.com](mailto:rumahcemerlangindonesia@gmail.com)

Copyright © 2023 by Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia  
All Right Reserved

- Cet. I – : Perkumpulan Rumah Cemerlang Indonesia, 2023  
; 14,8 x 21 cm  
ISBN : 978-623-448-669-8

Hak cipta dilindungi undang-undang  
Dilarang memperbanyak buku ini dalam bentuk dan dengan  
cara apapun tanpa izin tertulis dari penulis dan penerbit

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang  
**Hak Cipta Pasal 72**

Undang-undang No.19 Tahun 2002 Tentang Hak Cipta  
Pasal 72

Barang siapa dengan sengaja melanggar dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam pasal ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling sedikit 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp.1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).

Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran hak cipta terkait sebagai dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp.500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

# KATA PENGANTAR

Bismillah, alhamdulillah puji syukur atas kehadiran Allah Yang Maha Esa dengan terselesaikannya buku “Mekanisme penghambatan bakteri Gram Positif Dari Senyawa Daun Tapak Dara (*Catharantus roseus*) dan Senyawa Turunan Fluorokuinolon: *In-Silico Study*”, dengan penuh rasa semangat untuk mewujudkannya.

Buku monograf ini mempelajari penghambatan bakteri Gram positif yang dapat menimbulkan berbagai penyakit seperti pada kulit dan saluran pernafasan. Salah satu target dalam pengembangan antibakteri adalah penghambatan sel dinding bakteri dan enzim topoisomerase IV. Kajian terdahulu melaporkan bahwa ekstrak daun tapak dara (*Catharantus roseus*) dan golongan kuinolon yaitu fluorokuinolon menunjukkan efektifitas yang baik, namun spesifik senyawa yang berpotensiinya belum diketahui.

Kajian ini bertujuan untuk mempelajari mekanisme penghambatan bakteri gram positif yaitu *Staphylococcus aureus* dan *Streptococcus pneumoniae* secara *in silico* dengan melihat interaksi senyawa aktif dari daun tapak dara (*Catharantus roseus*) terhadap reseptor dinding sel bakteri (PDB ID: 4CJN) dan turunan fluorokuinolon terhadap reseptor enzim topoisomerase IV (PDB ID: 4HXW). Kajian dilakukan secara *in silico* melalui studi prediksi toksisitas dan farmakokinetika, *screening ligan based drug likeness (drug scan)*, *docking* serta simulasi dinamika molekul.

Akhir kata dengan segala kerendahan hati penulis menyadari, dalam penulisan buku monograf ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu berbagai kritik dan saran akan sangat berguna untuk proses belajar yang tidak akan pernah berhenti. Semoga buku ini dapat bermanfaat dalam bidang ilmu kesehatan, khususnya ilmu farmasi.

Penulis  
2023

# DAFTAR ISI

|                                                                                |     |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----|
| KATA PENGANTAR                                                                 | I   |
| DAFTAR ISI                                                                     | III |
| BAB I SEJARAH PENEMUAN OBAT ANTIBIOTIK                                         | 1   |
| 1.1 Daun Tapak Dara                                                            | 1   |
| 1.2 Fluorokuinolon                                                             | 2   |
| BAB 2 ANTIBIOTIK                                                               | 5   |
| 2.1 Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i>                                       | 5   |
| 2.2 Bakteri <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                    | 6   |
| BAB 3 MEKANISME PENGHAMBATAN BAKTERI                                           | 9   |
| 3.1 Penisilin                                                                  | 9   |
| BAB 4 PENCARIAN KANDIDAT OBAT                                                  | 11  |
| 4.1 Alat dan Bahan                                                             | 11  |
| 4.1.1 Alat                                                                     | 11  |
| 4.1.2 Bahan                                                                    | 11  |
| 4.2 Prosedur Kerja                                                             | 12  |
| 4.2.1 Analisis dan Preparasi Reseptor                                          | 12  |
| 4.2.2 Preparasi Ligan                                                          | 12  |
| 4.2.3 Studi Prediksi Farmakokinetik dan Toksisitas                             | 13  |
| 4.2.4 Studi <i>Lipinski's</i>                                                  | 13  |
| 4.2.5 Validasi Metode Penambatan Molekul ( <i>Docking</i> )                    | 13  |
| 4.2.6 Penambatan Molekul Menggunakan <i>Pyrx</i>                               | 14  |
| 4.2.6 Penambatan Molekul Menggunakan <i>Pyrx</i>                               | 14  |
| 4.2.7 Simulasi Dinamika Molekul                                                | 15  |
| 4.2.8 Visualisasi                                                              | 15  |
| BAB 5 MEKANISME PENGHAMBATAN BAKTERI GRAM POSITIF DARI SENYAWA DAUN TAPAK DARA | 17  |
| 5.1 Senyawa Daun tapak dara                                                    | 17  |
| 5.1.1 Analisis Reseptor                                                        | 17  |

|                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------|----|
| 5.1.2 Validasi Reseptor                                          | 18 |
| 5.1.3 Preparasi Ligan Uji                                        | 18 |
| 5.1.5 Drug Scan (Lipinski Rule Of Five)                          | 24 |
| 5.1.6 Penambatan Molekul ( <i>Molecular Docking</i> )            | 28 |
| 5.1.7 Visualisasi                                                | 30 |
| 5.1.8 Simulasi <i>Molecular Dynamic</i>                          | 33 |
| 5.2 Senyawa Turuban Fluorokuinolon                               | 39 |
| 5.2.1 Analisis dan preparasi reseptor                            | 39 |
| 5.2.2 Validasi <i>docking</i>                                    | 40 |
| 5.2.3 Preparasi Ligan                                            | 42 |
| 5.2.4 Studi prediksi toksisitas                                  | 43 |
| 5.2.5 Studi prediksi farmakokinetik                              | 47 |
| 5.2.6 <i>Screening Ligan Based Drugs Likeness (Drug Scan)</i>    | 49 |
| 5.2.7 Simulasi Penambatan Molekul                                | 52 |
| 5.2.8 Simulasi Dinamika Molekul                                  | 56 |
| DAFTAR PUSTAKA                                                   | 63 |
| LAMPIRAN I STRUKTUR SENYAWA DAUN TAPAK DARA                      | 70 |
| LAMPIRAN II STRUKTUR TURUNAN FLUOROKUINOLON<br>DAN GEMIFLOKSASIN | 77 |

# **BAB I**

## **SEJARAH PENEMUAN OBAT**

### **ANTIBIOTIK**

Pada mulanya penggunaan obat dilakukan secara empirik dari tumbuhan, hanya berdasarkan pengalaman. Kemudian seiring dikembangkannya obat, dilakukan percobaan uji praklinik pada hewan dan uji klinik pada manusia. Pengembangan bahan obat diawali dengan sintesis atau isolasi dari berbagai sumber yaitu dari tanaman, jaringan hewan dan kultur mikroba. Dengan hubungan struktur obat dan aktivitasnya maka pencarian zat baru lebih terarah (Mariani, 2020). Salah satu pencarian kandidat obat antibakteri yaitu dengan menggunakan senyawa herbal dari daun tapak dara dan senyawa sintetik dari turunan fluorokuinolon dengan memodifikasi struktur senyawa melalui penambahan gugus atau menghilangkan gugus pada struktur senyawa secara *in silico*.

#### **1.1 Daun Tapak Dara**

Tanaman daun tapak dara (*Catharantus roseus*) adalah semak liar yang tumbuh tegak dan tingginya antara 100 dan 120 cm. Tanaman ini memiliki batang berbentuk bulat, berdiameter tipis, berkayu, beruas, bercabang, dan berbulu. Daunnya tersusun berseberangan, berbentuk lonjong, dan berwarna hijau tua. Daun Tapak dara mengandung alkaloid berupa *vinblastine*, *vincristine*, *leurosine*, *catharanthine*, dan *lochnerine*. Daun tapak dara juga memiliki senyawa metabolit sekunder yaitu flavonoid, terpenoid, tanin dan alkaloid (Kabesh *et al.*, 2015).

Selain itu, daun tapak dara sering digunakan dalam bidang medis. Tanaman ini (*Catharanthus roseus*) memiliki sifat antivirus, antibakteri, antihiperglikemik, antikanker, dan antibakteri. Tapak dara sering digunakan dalam pengobatan herbal untuk mengobati berbagai macam penyakit, antara lain malaria, sembelit, kanker, diuretik, diabetes melitus, kolesterol, dan hipotensi (Sayekti *et al.*, 2018).

Kandungan kimia dari daun tapak dara (*Catharanthus roseus*) yaitu mengandung senyawa metabolit dari 70 termasuk (vincadioline, leurosidine), flavonoid (seperti asam kafeolquini, kaemferol, dan isorhamnetin), steroid dan fitosterol, yang berpotensi sebagai antikanker. Selain itu, tapak dara mengandung akuamina,  $\beta$ - Sitosterol, di seluruh kantong tanaman serta saponin, flavonoid, dan tanin di dalam kantung daun (Sain & Sharma, 2013). Tanin mempunyai mempunyai polipetida dinding sel sehingga pembentukan dinding sel menjadi kurang sempurna. Hal ini menyebabkan sel bakteri menjadi lisis karena tekanan osmotik maupun fisik sehingga sel bakteri akan mati (Dwijayanti & Pamungkas, 2016).

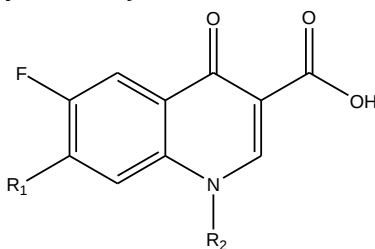
## 1.2 Fluorokuinolon

Fluorokuinolon adalah antibiotik turunan kuinolon yang memiliki gugus fluorin pada posisi C6 dan substituen cincin utama (*piperazine* atau *methyl-piperazine*) pada C7. Adanya gugus fluorin yang tampaknya sangat penting karena membantu

dalam pengikatan enzim topoisomerase DNA bakteri (Sharma *et al.*, 2009). Dalam struktur umum fluorokuinolon memiliki beberapa karakteristik sebagai berikut, yaitu sebuah atom nitrogen pada posisi 1 pada struktur cincin aromatik bisiklik, kelompok asam karboksilat pada posisi 3 (tiga)

penting untuk aktivitas antimikroba dan atom fluor pada posisi 6 (enam) berfungsi untuk meningkatkan efektivitas dan spektrum aktivitas terhadap bakteri Gram negatif dan positif (Zahid & Isnindar, 2012). Struktur umum fluorokuinolon dapat dilihat pada Gambar 1.1.

Fluorokuinolon antibiotik *broad spectrum* yang mempunyai mekanisme menghambat sintesis asam nukleat. Obat ini menghambat topoisomerase II (DNA girase) dan topoisomerase IV yang diperlukan oleh bakteri untuk replikasi DNA (Raini, 2016). Penghambatan sintesis DNA terjadi oleh pembentukan kompleks terner yang melibatkan obat, enzim dan segmen DNA yang terikat. Hambatan ini menghasilkan efek sitotoksik dalam sel target. Daya antibakteri yang dimiliki oleh fluorokuinolon jauh lebih kuat dari pada yang dimiliki oleh golongan kuinolon lama. Selain itu kelompok obat fluorokuinolon diserap dengan baik pada pemberian oral dan beberapa derivatnya juga tersedia bentuk parental sehingga dapat digunakan untuk penanggulangan infeksi berat (Shofiyah, 2021).



**Gambar 1. 1 Struktur Umum Fluorokuinolon (Sharma et al., 2009)**



## BAB 2

# ANTIBIOTIK

Antibiotik adalah zat yang dihasilkan oleh mikroba yang dapat menghambat dan membunuh pertumbuhan dari mikroba lain (Andiarna *et al.*, 2020). Antibiotik memiliki 2 macam tipe berdasarkan cara kerja terhadap bakteri uji yaitu antibakteri *broad spectrum* yang mampu menekan pertumbuhan atau membunuh bakteri gram positif dan negatif, antibakteri *narrow spectrum* yang mampu menghambat satu jenis golongan bakteri saja (Anggita *et al.*, 2022).

Bakteri Gram positif adalah mereka yang mempertahankan pewarna yang mengandung kristal violet. Di bawah mikroskop, jenis bakteri ini akan berubah menjadi ungu. bakteri Gram positif merupakan komponen khas kulit dan mukosa manusia. Keberadaan flora normal dalam tubuh tidak selalu menguntungkan misalnya, ketika substrat berubah atau dipindahkan dari habitat aslinya, flora normal dapat menyebarkan penyakit (Hayati *et al.*, 2019). Bakteri Gram positif yang sering menyerang manusia antara lain *Staphylococcus aureus* pada kulit dan *Streptococcus Pneumoniae* pada saluran pernafasan.

### 2.1 Bakteri *Staphylococcus aureus*

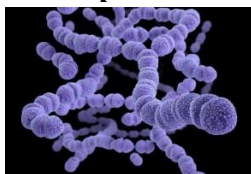


Gambar 2. 1 *Staphylococcus aureus* (Sulistiyaningsih, 2010).

*Staphylococcus aureus* yaitu bakteri yang bersifat koagulase positif, yang membedakan dari spesies lain. Bakteri ini merupakan patogen utama untuk manusia, hampir setiap manusia mengalami beberapa jenis infeksi *Staphylococcus aureus* sepanjang hidup, dengan kisaran keparahan yang disebabkan keracunan makanan atau infeksi kulit minor hingga infeksi yang berat yang bisa mengancam jiwa (Jawetz *et al.*, 2014).

Bakteri *Staphylococcus aureus* menyebabkan berbagai jenis infeksi serius pada manusia, di antaranya infeksi kulit seperti bisul dan furunkulosis, pneumonia, mastitis, flebitis dan mengitis, dan infeksi pada saluran urine. Selain itu, bakteri ini juga menyebabkan infeksi kronis yaitu osteomyelitis dan endocarditis. *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu penyebab utama infeksi nosokomial akibat tindakan operasi dan pemakaian alat-alat perawatan di RS. Bakteri ini juga menyebabkan syndrom renjat toksik (*toxic shock syndrom*) akibat pelepasan superantigen ke dalam darah (Radji, 2016).

## 2.2 Bakteri *Streptococcus pneumoniae*



**Gambar 2. 2 Streptococcus Pneumoniae (NFID)**

Streptococcus adalah bakteri kelompok asam laktat yang merupakan flora bakteri yang banyak hidup di rongga mulut dan faring manusia. Sel bakteri Streptococcus termasuk Gram-positif, hidup dalam suasana anaerob fakultatif dan merupakan kokus berbentuk lanset. Biasanya bakteri ini tampak dalam bentuk sepasang kokus (diplococci), tetapi

dapat juga tampak satu, atau dalam bentuk rantai pendek. Bakteri ini mempunyai ukuran garis tengah sekitar 1µm. Pada pewarnaan bersifat gram-positif, tidak bergerak (non-motile), berkapsul dan tidak membentuk spora (Soedarto, 2015). *Streptococcus pneumoniae* sebagai bakteri patogen yang dapat menyebabkan berbagai macam penyakit seperti pneumonia, meningitis, sinusitis dan otitis media. Keberadaannya dapat dianggap sebagai faktor risiko untuk berkembangnya penyakit saluran pernapasan dan sebagai sumber penularan pneumokokus ke orang lain (Angelis et al., 2011). Gambar *Streptococcus pneumoniae* dapat dilihat pada Gambar 2.2.



# **BAB 3**

## **MEKANISME PENGHAMBATAN**

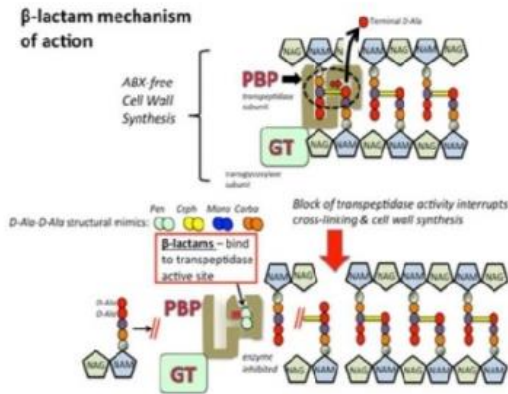
### **BAKTERI**

Mekanisme kerja obat antibakteri yaitu menghambat sintesis dinding sel, menghambat ketahanan permeabilitas dinding sel bakteri, menghambat protein dinding sel, menghambat sintesis asam nukleat, menghambat kerja enzim dan menghambat sintesis asam nukleat dan protein (Pratiwi, 2017). Antibakteri memiliki 2 macam tipe berdasarkan cara kerja terhadap bakteri yaitu *broad spectrum* yang mampu menekan pertumbuhan atau membunuh bakteri gram positif dan negatif, *narrow spectrum* yang mampu menghambat satu jenis golongan bakteri saja.

#### **3.1 Penisilin**

Penisilin merupakan antibiotik golongan beta-laktam. Mekanisme kerja beta-laktam yaitu melalui penghambatan sintesis dinding sel. Aktivitas ini dihasilkan dari pengikatan penisilin dengan protein alami dalam organisme (bakteri) yang digambarkan sebagai protein pengikat penisilin (Mariana *et al.*, 2021).

Tempat kerja antibiotik pada dinding sel bakteri adalah lapisan peptidoglikan. Lapisan ini sangat penting dalam mempertahankan kehidupan bakteri dari lingkungan yang hipotonik, sehingga kerusakan atau hilangnya lapisan ini akan menyebabkan hilangnya kekakuan dinding sel dan akan mengakibatkan kematian.



**Gambar 3. 1 Mekanisme kerja beta-laktam**

Semua antibiotik golongan  $\beta$ -laktam bersifat inhibitor selektif terhadap sintesis dinding sel bakteri dengan demikian aktif pada bakteri yang dalam fase pertumbuhan. Tahap awal pada kerja antibiotik ini dimulai dari pengikatan obat pada reseptor sel bakteri yaitu pada protein pengikat penisilin (PBPs=*Penicillin-binding proteins*). Setelah obat melekat pada satu atau lebih reseptor maka reaksi transpeptidasi akan dihambat dan selanjutnya sintesis peptidoglikan akan dihambat. Tahap berikutnya adalah inaktivasi serta hilangnya inhibitor enzim-enzim autolitik pada dinding sel. Akibatnya adalah aktivasi enzim-enzim yang akan menyebabkan lisis bakteri.

## **BAB 4**

### **PENCARIAN KANDIDAT OBAT**

Pencarian kandidat obat menggunakan metode *in silico* dengan teknologi komputasi yang digunakan untuk memprediksi bioaktivitas dari suatu senyawa sebelum dilakukan analisa percobaan di laboratorium (Frimayanti *et al.*, 2018). Pengujian ini dilakukan dengan memodifikasi struktur pada senyawa herbal yaitu pada daun tapak dara dan senyawa sintetik yaitu senyawa turunan fluorokuinolon untuk dapat digunakan sebagai bahan kandidat obat antibakteri.

#### **4.1 Alat dan Bahan**

##### **4.1.1 Alat**

Alat yang digunakan dalam kajian ini yaitu perangkat keras berupa Laptop Lenovo™ ideapad 2.20 GH, memori RAM 4.00 GB, 64 *operating system*, Windows 10 *Home Single Language* dan perangkat keras berupa komputer dengan spesifikasi *Intel® Core™ i5-6400 CPU @3,90GHz (4CPU<sub>s</sub>)*, *GPU Nvidia Geforce GTX 970 GB OC Edition*, RAM 8 GB DDR4. Perangkat lunak yang digunakan *Chemdraw Ultra 8.0*, *Marvin Sketch*, *Autodock Tools 1.5.6*, *Molegro Molecular Viewer*, *AMBER 16*, *BIOAVIA Discovery Studio* dan program webserver yang digunakan *RCSB PDB*, *PDB<sub>sum</sub>*, *Lipinski Rules of Five* dan *PreADMET*.

##### **4.1.2 Bahan**

###### **1. Daun tapak dara (*Catharanthus roseus*)**

Bahan-bahan yang digunakan yaitu sebanyak 50 senyawa daun tapak dara dan reseptor dengan kode 4CJN yang diperoleh dari situs web <https://www.rcsb.org/>. kontrol