

SENYAWA BIOAKTIF DARI DAUN MIANA SEBAGAI KANDIDAT PENGHAMBAT BETA-LAKTAMASE: STUDI KOMPUTASI

Lina Oktaviana¹, Mohammad Zaeni Moulana¹, Agus Rusdin², Mila Ayu Lestari¹, Nayla
Maymuna Fathin¹, Dhania Novitasari^{3*}

¹Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang,
Jawa Barat, Indonesia

²Program Studi Doktor Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang,
Jawa Barat, Indonesia

³Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas
Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat, Indonesia

*Email: dhania@unpad.ac.id

ABSTRAK

Resistensi antibiotik terjadi melalui beberapa mekanisme, salah satunya adalah peningkatan beta-laktamase yang mampu menginaktivasi antibiotik laktam beta. Pendekatan dalam pencarian sumber antibiotik baru dapat dilakukan dengan pemanfaatan sumber bahan alam, salah satu yang berpeluang untuk dikembangkan adalah daun miana (*Coleus scutellarioides*). Namun, belum ada studi evaluasi terkait potensi antibakteri dari kandungan bioaktif daun miana terhadap target laktam beta. Penelitian ini menganalisis potensi senyawa bioaktif dari daun miana sebagai beta-laktamase *inhibitor* melalui pendekatan komputasi. Metode yang digunakan meliputi analisis prediksi profil fisikokimiawi dan farmakokinetika, dilanjutkan dengan skrining farmakofor dan penambatan molekuler. Hasil studi menunjukkan bahwa sebagian senyawa bioaktif *C. scutellarioides* memenuhi kaidah Lipinski dan menunjukkan profil ADMET yang baik. Analisis farmakofor menghasilkan model terbaik dengan skor *area under curve* (AUC) sebesar 0,87. Studi penambatan molekuler menunjukkan senyawa *1-(4-phenylcyclohexyl)-1-hexanone* memiliki afinitas pengikatan tertinggi terhadap beta-laktamase dengan energi ikatan -7,2 kkal/mol. Interaksi molekuler ini melibatkan ikatan hidrogen dengan residu asam amino GLU272 dan interaksi van der Waals dengan ALA292 dan TYR150. Oleh karena itu, senyawa bioaktif dari daun miana menunjukkan potensi sebagai *inhibitor* beta-laktamase dan membuka peluang untuk pengembangan terapi antibakteri baru berbasis sumber bahan alam.

Kata Kunci: beta-laktamase, *Coleus scutellarioides*, penambatan molekuler, resistensi antibiotik

ABSTRACT

Antibiotic resistance occurs through several mechanisms, one of which is an increase in beta-lactamase which can inactivate beta lactam antibiotics. The approach in finding new sources of antibiotics can be done by utilizing natural resources, one of which could be developed is miana leaves (Coleus scutellarioides). However, there has been no evaluation study related to the antibacterial potential of the bioactive content of miana leaves against beta-lactam. This study analyzed the potential of bioactive compounds from miana leaves as

beta-lactamase inhibitors through a computational approach. The methods used include physicochemical and pharmacokinetic profile prediction analysis, followed by pharmacophore screening and molecular docking. The study results showed that most of the bioactive compounds of C. scutellarioides fulfill Lipinski's rule and show a good ADMET profile. Pharmacophore analysis produced the best model with an area under curve (AUC) score of 0.87. Molecular docking studies showed the compound 1-(4-phenylcyclohexyl)-1-hexanone had the highest binding affinity to beta-lactamase with a binding energy of -7.2 kcal/mol. This molecular interaction involves hydrogen bonding with amino acid residue GLU272 and van der Waals interaction toward ALA292 and TYR150. Therefore, bioactive compounds from miana leaves show potential as beta-lactamase inhibitors and open opportunities for the development of new antibacterial therapies based on natural resources.

Keywords: Coleus scutellarioides, beta-lactamase, molecular docking, antibiotic resistance

PENDAHULUAN

Resistensi antibiotik telah berkembang menjadi krisis kesehatan global dalam beberapa tahun terakhir. Menurut laporan terbaru dari *World Health Organization*, infeksi yang disebabkan oleh bakteri resisten antibiotik menyebabkan sekitar 1,27 juta kematian pada tahun 2019¹. Selain itu, penggunaan antibiotik yang tidak tepat menyebabkan munculnya resistensi antibiotik yang mengancam efektivitas pengobatan, sehingga dibutuhkan pendekatan baru dalam terapi antibakteri². Salah satu mekanisme resistensi antibakteri yang sudah diketahui secara luas ialah dengan aktivitas beta-laktamase. Enzim ini memiliki kemampuan untuk

menghidrolisis cincin beta-laktam pada antibiotik menginaktivasi efek antibakteri³. Perkembangan *inhibitor* beta-laktamase baru menjadi fokus penelitian global dalam upaya mengatasi resistensi antibiotik⁴.

Daun miana (*Coleus scutellarioides*) telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional dan telah menunjukkan potensi sebagai sumber senyawa antibakteri^{5,6}. Penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa daun miana mengandung berbagai senyawa bioaktif seperti flavonoid, alkaloid, dan terpenoid yang memiliki aktivitas farmakologi beragam, termasuk efek antibakteri^{7,8}. Meskipun demikian,

mekanisme molekuler dan interaksi spesifik senyawa-senyawa aktifnya dengan target bakteri, khususnya enzim beta-laktamase, belum sepenuhnya dipahami. Penelitian ini berfokus pada analisis komputasi senyawa bioaktif dari daun miana terhadap laktam betaase. Pendekatan *in silico* telah terbukti efektif dalam mengakselerasi proses penemuan obat dan mengurangi biaya penelitian⁹. Metode komputasi seperti penambatan molekuler dan skrining farmakofor memungkinkan evaluasi cepat dan efisien dari sejumlah besar senyawa kandidat, memberikan wawasan berharga tentang interaksi molekuler antara senyawa dan target biologis¹⁰. Keterbaruan studi ini terletak pada pendekatan komputasional yang komprehensif untuk mengevaluasi potensi antibakteri senyawa-senyawa dari daun miana. Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan dasar untuk pertimbangan studi eksperimental lebih lanjut dan pengembangan obat antibakteri baru berbasis senyawa alami dari daun miana.

METODE PENELITIAN

Tahapan penelitian diawali dengan persiapan struktur 3D ligan dan protein. Struktur 3D ligan dibuat menggunakan *ChemDraw*, sementara struktur 3D protein beta-laktamase (PDB ID: 112S) diunduh dari *protein data bank* (<https://www.rcsb.org/>). Preparasi protein dilakukan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio* dengan menghilangkan molekul air dan grup ligan. Selanjutnya, dilakukan *charges* dengan metode Kollman dan penambahan ikatan hidrogen pada bagian polar yang menentukan keseimbangan elektrostatik dan bentuk molekul selama proses penambatan molekuler (*docking*).

Skrining *Lipinski Rule of Five* dilakukan melalui laman SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) untuk mengevaluasi sifat fisikokimia senyawa uji. Parameter yang dievaluasi mencakup bobot molekul, nilai log P, serta jumlah ikatan hidrogen donor dan akseptor. Prediksi ADME-Tox dilaksanakan melalui PreADMET (<https://preadmet.webservice.bmdrc.o>

[rg/](#)) untuk menilai profil farmakokinetik dan toksisitas senyawa, meliputi %HIA, Caco-2, BBB, PPB, serta uji mutagen dan karsinogen.

Skrining farmakofor menggunakan program LigandScout versi 4.4.5 dengan *database* senyawa *active* dan *decoy* target laktam betaase (PDB ID: 1L2S) dari laman [dud.e \(https://dude.docking.org/\)](https://dude.docking.org/). Model farmakofor divalidasi menggunakan kurva ROC untuk dicari pemodelan terbaik sebelum dianalisis lebih lanjut terkait *pharmacophore fit score*.

Tahapan penambatan molekuler dilakukan menggunakan *AutoDock* 4.2.6. Validasi metode *docking* dilakukan melalui *redocking* ligan alami pada protein beta-laktamase. Pengaturan *grid box* dilakukan dengan nilai $x = 40$, $y = 40$, $z = 40$, dan koordinat *grid* yang didapatkan ialah $X=71,699$; $Y=-1,234$; dan $Z=27,068$, dengan jarak $0,375 \text{ \AA}$. Parameter yang diamati meliputi konstanta inhibisi, energi ikatan, dan interaksi spesifik antara ligan dan reseptor. Hasil

docking dianalisis berdasarkan nilai energi ikatan dan konstanta inhibisi (KI). Visualisasi 2D dan 3D interaksi ligan-reseptor dilakukan menggunakan *BIOVIA Discovery Studio 2020*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis prediksi sifat fisikokimiawi berdasarkan prinsip Lipinski *rule of five* (RO5) dilakukan untuk mengevaluasi sifat fisikokimia senyawa aktif dari daun miana yang berpotensi sebagai inhibitor beta-laktamase. Aturan Lipinski merupakan parameter penting dalam pengembangan obat oral, yang mencakup berat molekul (BM) tidak lebih dari 500 Da, nilai koefisien partisi (logP) kurang dari 5, jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen masing-masing kurang dari 5 dan 10^3 . Suatu senyawa dianggap memenuhi aturan Lipinski jika tidak lebih dari satu parameter yang menyimpang, mengindikasikan potensi bioavailabilitas oral yang baik.

Tabel 1. Hasil analisis prediksi sifat fisikokimiawi berdasarkan Lipinski *rule of five* dari senyawa bioaktif pada daun miana

Nama senyawa	Berat Molekul (Da)	Log P	Ikatan Hidrogen		Keterangan
			Donor	Akseptor	
Hexahydro-3h-1[2'trifluoromethyl]-6'[4''-Trifluoromethylphenyl]-	416,35	5,60	0	0	Memenuhi
2- Methylthiophe Ne	98,16	2,05	0	0	Memenuhi
1-(4-Phenylcyclohexyl)-1- Hexanone (4- Fenil-1-Cikloheksen)	80,12	1,89	0	0	Memenuhi
Heptadec-3-En-5-Yne	234,41	5,87	0	1	Memenuhi
Dibenzepin	295,37	3,46	1	4	Memenuhi
Octadecane	254,49	7,26	0	0	Memenuhi
Dotriacontane	450,86	12,72	0	0	Memenuhi
Perhydropyrene	218,37	4,63	0	0	Memenuhi
Aristolone	218,33	3,59	0	1	Memenuhi
Triacontane	422,81	11,94	0	0	Memenuhi

Seluruh senyawa memenuhi kriteria Lipinski, mengindikasikan profil farmakokinetik yang menguntungkan untuk administrasi oral (Tabel 1). Berat molekul semua senyawa berada di bawah 500 Da, memungkinkan penetrasi membran sel yang baik. Parameter Log P yang bervariasi, dengan beberapa senyawa menunjukkan sifat hidrofobik yang kuat ($\text{Log P} > 5$), sementara yang lain memiliki keseimbangan hidrofilik-

lipofilik yang lebih ideal. Seluruh senyawa memenuhi kriteria jumlah donor dan akseptor ikatan hidrogen, mengindikasikan potensi absorpsi yang baik. Meskipun beberapa senyawa seperti octadecane, dotriacontane, dan triacontane memiliki nilai Log P di atas batas ideal, mereka masih dianggap memenuhi aturan Lipinski karena hanya satu parameter yang menyimpang. Secara keseluruhan,

hasil ini menunjukkan bahwa mayoritas senyawa yang diuji memiliki potensi yang baik untuk dikembangkan sebagai obat oral, dengan karakteristik fisikokimia yang mendukung kelarutan dan permeabilitas yang baik.

Prediksi profil ADMET memperlihatkan berbagai profil absorpsi, distribusi, metabolisme,

ekskresi, dan toksisitas¹¹. Prediksi absorpsi yang diukur adalah %HIA (*human intestinal absorption*) dan permease sel Caco-2. Prediksi distribusi yang diukur adalah PPB (*plasma protein binding*) dan BBB (*blood brain barrier*). Prediksi toksisitas yang diukur adalah mutagenik dan karsinogenik⁷.

Tabel 2. Hasil analisis prediksi profil ADMET dari senyawa bioaktif pada daun miana

Nama senyawa	HIA (%)	Caco-2 (nm/sec)	PPB (%)	BBB	Mutagen	Karsinogen
Hexahydro-3h-1[2'trifluoromethyl]-6'[4''-Trifluoromethylphenyl]-	100,00	53,27	89,41	2,44	Non-Mutagen	(-) mouse, (+) rat
2- Methylthiophe Ne	100,00	28,45	82,99	1,53	Mutagen	(+) mouse, (-) rat
Heptadec-3-En-5-Yne	100,00	23,36	100,00	24,22	Mutagen	(+) mouse, (+) rat
Dibenzepin	96,23	52,69	65,20	1,33	Mutagen	(-) mouse, (-) rat
Octadecane	100,00	22,19	100,00	25,47	Non-Mutagen	(-) mouse, (+) rat
Dotriacontane	89,41	22,19	100,00	26,54	Non-Mutagen	(+) mouse, (-) rat
Perhydropyrene	100,00	22,28	100,00	1,49	Mutagen	(+) mouse, (-) rat
Aristolone	100,00	41,22	100,00	2,01	Mutagen	(+) mouse, (+) rat
Triacontane	100,00	22,19	100,00	26,36	Non-Mutagen	(+) mouse, (+) rat

Hasil prediksi profil ADMET untuk 9 senyawa aktif dari daun miana menunjukkan variasi signifikan dalam parameter farmakokinetik dan toksikologi (Tabel 2). Mayoritas senyawa memiliki skor HIA sebesar 100% yang mengindikasikan potensi penyerapan usus yang sangat baik. Permeabilitas Caco-2 juga memberikan hasil bervariasi, dengan Hexahydro-3h-1[2'trifluoromethyl]-6'[4"-Trifluoromethylphenyl]- menunjukkan nilai tertinggi. Lima dari sembilan senyawa menunjukkan PPB sebesar 100%, mengindikasikan ikatan protein plasma yang sangat kuat. Penetrasi BBB juga menunjukkan variasi yang luas, dengan beberapa senyawa memiliki nilai BBB yang tinggi. Dari segi toksisitas, lima senyawa diprediksi bersifat mutagen, sementara empat

lainnya non-mutagen. Prediksi karsinogenisitas menunjukkan hasil yang bervariasi antara tikus dan mencit. Hasil ini memberikan wawasan penting tentang potensi farmakokinetik dan keamanan senyawa-senyawa aktif dalam daun miana. Tingginya nilai HIA pada sebagian besar senyawa menunjukkan potensi penyerapan oral yang baik, mendukung pengembangan mereka sebagai kandidat obat oral. Variasi dalam nilai PPB dan BBB mengindikasikan perbedaan dalam distribusi senyawa di dalam tubuh, yang dapat mempengaruhi dosis dan target pengobatan. Prediksi toksisitas menunjukkan potensi risiko untuk beberapa senyawa, yang memerlukan evaluasi keamanan lebih lanjut sebelum pengembangan sebagai obat.

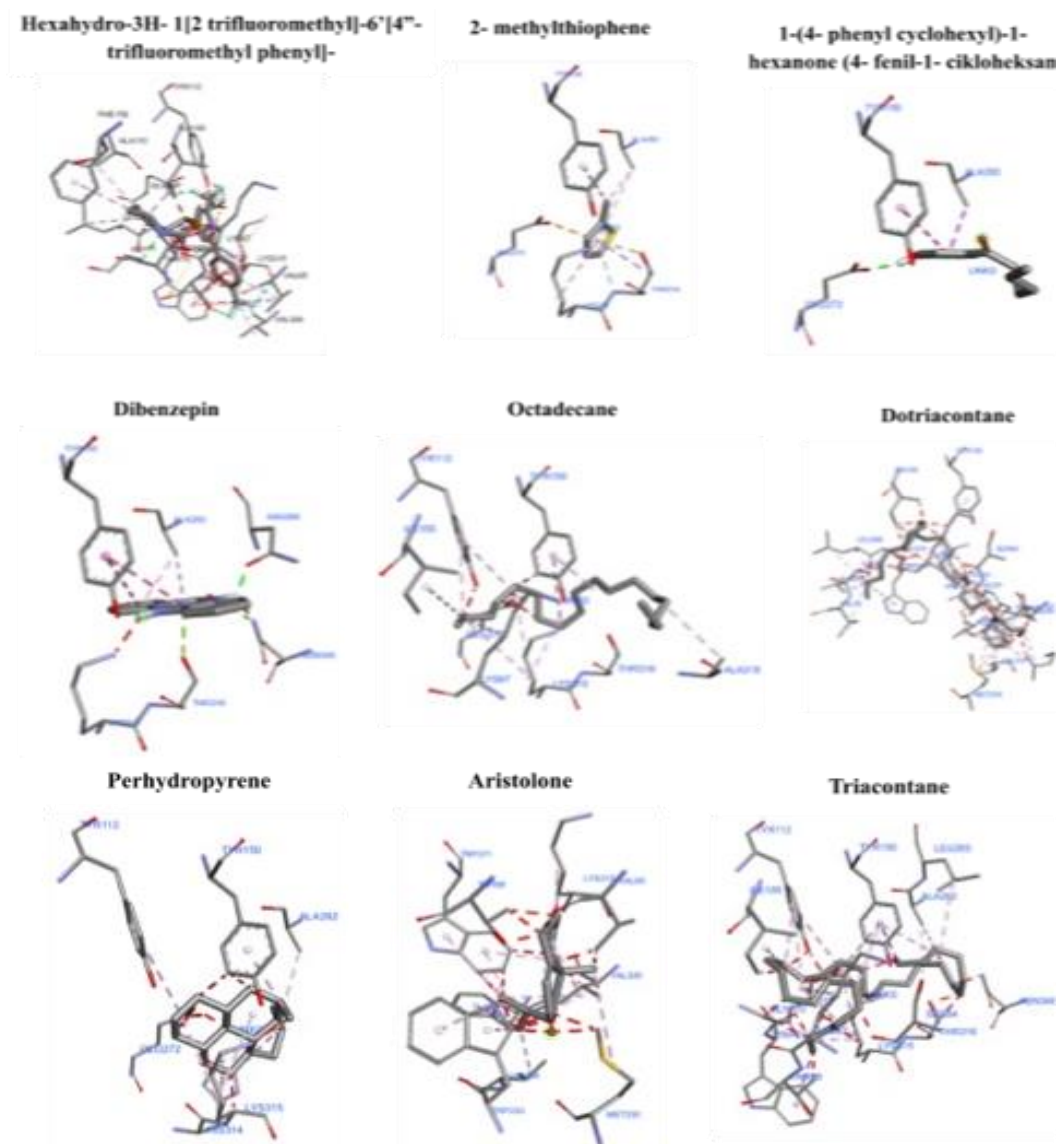
Tabel 3. Hasil Validasi Farmakofor Menggunakan Kurva ROC (*receiver operating characteristic*)

Model Farmakofor	Hits	True Positive	False Positive	AUC 100%
1	215	14	201	0,76
2	226	18	208	0,85
3	226	18	208	0,85
4	313	18	295	0,84
5	319	18	301	0,84
6	319	19	300	0,85
7	222	17	205	0,83
8	256	18	238	0,85
9	320	20	300	0,80
10	207	19	189	0,87

Analisis skrining farmakofor menghasilkan 10 model yang divalidasi menggunakan kurva ROC. Model 10 muncul sebagai yang terbaik dengan nilai AUC (*area under curve*) tertinggi sebesar 0,87 (Tabel 3) yang menunjukkan kemampuan diskriminasi yang unggul dalam membedakan senyawa aktif dan inaktif. Hasil skrining model 10 menunjukkan bahwa semua senyawa uji tidak memiliki skor *hit* terhadap farmakofor laktam beta. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa-senyawa yang diteliti kemungkinan memiliki efek aktivitas antibakteri atau antibiotik, namun dengan mekanisme penghambatan yang berbeda dari laktam beta konvensional.

Selanjutnya, penelitian dilakukan dengan pendekatan studi

penambatan molekuler (*molecular docking*). Sebelum dilakukan simulasi, validasi metode *docking* dikerjakan dengan cara *docking* ulang ligan alami dengan target yang sebelumnya telah dipreparasi. Pada proses validasi, hasil yang didapat dikatakan valid dapat dilihat berdasarkan nilai RMSD kurang dari 2. RMSD merupakan parameter yang menggambarkan seberapa besar perubahan interaksi protein ligan pada struktur kristal sebelum dan sesudah di *docking* untuk mengetahui nilai penyimpangannya¹³. Hasil *redocking* diperoleh skor RMSD 1,77 yang mengindikasikan prosedur ini valid dan dapat dilanjutkan ke tahap *docking* dan divisualisasikan (Gambar 1).



Gambar 1. Visualisasi 2-dimensi hasil penambatan molekuler senyawa bioaktif dari daun miana pada beta laktamase

Penambatan molekuler menunjukkan bahwa 1-(4-phenylcyclohexyl)-1-hexanone memiliki afinitas pengikatan tertinggi terhadap beta laktamase dengan ikatan hidrogen pada GLU272 dan interaksi van der Waals dengan ALA292 dan

TYR150. Octadecane, meskipun tidak membentuk ikatan hidrogen, menampilkan pola pengikatan yang unik dengan interaksi hidrofobik ekstensif, terutama dengan residu ILE155, LYS67, TYR112, dan TYR150. Senyawa 2-methylthiophene

membentuk ikatan hidrogen spesifik dengan THR316, mengilustrasikan pentingnya interaksi polar terlokalisasi dalam selektivitas pengikatan. Kontras terlihat pada senyawa seperti dotriacontane, aristolone, dan triacontane yang menunjukkan ketidakcocokan stereokimia dengan situs pengikatan. Analisis posisi dan orientasi ligan dalam kantong pengikatan mengungkapkan korelasi antara sentralisasi posisi dengan kekuatan afinitas pengikatan.

Senyawa-senyawa dengan energi ikatan yang lebih rendah menunjukkan konformasi yang lebih stabil dan terpusat dalam situs aktif. Pola interaksi yang diungkapkan memberikan wawasan mekanistik tentang dasar molekuler inhibisi beta-laktamase, yang dapat dimanfaatkan untuk pengembangan strategi terapeutik baru dalam mengatasi resistensi antibiotik. Implikasi dari studi ini melalui identifikasi sederhana senyawa *lead* yang potensial. Lebih lanjut, variasi dalam mode pengikatan di antara senyawa-senyawa yang diuji menunjukkan fleksibilitas situs aktif beta laktamase, menyoroti potensi

untuk mengembangkan inhibitor dengan mekanisme aksi yang beragam.

Meskipun hasil penelitian ini menjanjikan, perlu diperhatikan beberapa keterbatasan. Analisis *in silico* tidak sepenuhnya menggambarkan kompleksitas interaksi pada organisme, dan validasi eksperimental diperlukan untuk mengkonfirmasi efektivitas senyawa-senyawa ini sebagai penghambat beta laktamase dalam kondisi fisiologis. Penelitian selanjutnya sebaiknya fokus pada optimasi metode penambatan molekuler dan studi eksperimental untuk memvalidasi temuan *in silico*. Hasil penelitian ini memberikan landasan berharga untuk pengembangan antibakteri baru berbasis senyawa alami dari daun miana, dengan potensi mengatasi resistensi antibiotik melalui mekanisme yang berbeda dari *inhibitor* beta-laktamase konvensional.

KESIMPULAN

Hasil analisis Lipinski RO5 menunjukkan bahwa semua senyawa

yang diteliti memiliki sifat fisikokimia yang menguntungkan untuk pengembangan obat oral. Prediksi ADMET mengungkapkan profil farmakokinetik yang bervariasi, dengan beberapa senyawa menunjukkan potensi absorpsi dan distribusi yang baik. Analisis penambatan molekuler mengungkapkan bahwa senyawa 1-(4-phenylcyclohexyl)-1-hexanone memiliki afinitas pengikatan tertinggi terhadap beta-laktamase, dengan pembentukan ikatan hidrogen kritis dan interaksi van der Waals yang signifikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Murray, C. J., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G. R., Gray, A., ... & Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629-655.
2. Fakhruri, R., Fadlan, A., & Nusantoro, P. (2021). Studi in silico senyawa aktif ekstrak daun bandotan (*Ageratum conyzoides* L.) sebagai inhibitor angiotensin converting enzyme (ACE). *Jurnal Farmasi Indonesia*, 18(1), 78-88
3. Kalontong, N. N. P., Fatmawati, S., & Ersam, T. (2022). Prediksi in silico aktivitas antioksidan dan antidiabetes senyawa metabolit sekunder dari daun *Syzygium polyanthum*. *Jurnal Kimia Riset*, 7(1), 8-15.
4. Zango, U. U., Ibrahim, A. R., Shawai, S. A. A., & Shamsuddin, I. M. (2021). β -Lactamase inhibitors: A review of advances in non- β -lactam inhibitors. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 1-14.
5. Aziz, P., Muhammad, N., Intisar, A., Abid, M. A., Din, M. I., Yaseen, M., ... Ejaz, R. (2020). Constituents and antibacterial activity of leaf essential oil of *Plectranthus scutellarioides*. *Plant Biosystems - An International Journal Dealing with All Aspects of Plant Biology*, 155(6), 1247-1252.
6. Bismelah, N. A., Ahmad, R., Mohamed Kassim, Z. H., Ismail, N. H., & Rasol, N. E. (2022). The antibacterial effect of *Plectranthus scutellarioides* (L.) R.Br. leaves extract against bacteria associated with peri-implantitis. *Journal of traditional and complementary medicine*, 12(6), 556-566.
7. Apriali, M., Sabarudin, A., & Arif, A. R. (2022). Studi In Silico Senyawa Metabolit Sekunder Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) sebagai Inhibitor α -Glucosidase. *Jurnal Kimia Riset*, 7(1), 48-58.
8. Amanda, S. S. (2021). "Analisis Molecular Docking Potensi Senyawa pada Daun Miyana (*Coleus blumei*) sebagai

Antibiotik terhadap Bakteri MRSA (Metichillin Resistent Staphylococcus aureus).” *Tesis Sarjana (SI)*, Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar.

9. Basu, A., Sarkar, A., & Maulik, U. (2020). Computational approaches for drug design and discovery: An overview. *Drug Design: Principles and Applications*, 1-38.
10. Da Silva, R. A., Degreève, L., & Caliri, A. (2021). Molecular dynamics and free energy calculations in drug discovery. *Current Medicinal Chemistry*, 28(5), 1004-1026.
11. Nusantoro, Y.R. dan Fadlan, A. 2020. Analisis Sifat Mirip Obat, Prediksi ADMET, dan Penambatan Molekular Isatinil-2-Aminobenzoilhidrazon dan Kompleks Logam Transisi Co(II), Ni(II), Cu(II), Zn(II) Terhadap BCL2-XL. *Akta Kimia Indonesia*, 5(2) : 114-126.
12. Eric W. Bell., & Yang Z. (2019). DockRMSD: an open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. *Journal of Cheminformatics*, 11, 40.