Studi Penambatan Molekul Senyawa Turunan Kurkuminoid Terhadap Enzim Penicillin Binding Protein 2A Pada Bakteri MRSA

Study Of Molecular Docking Of Curcuminoid Derivative Compounds To The Penicillin Binding Protein 2A Enzyme In MRSA Bacteria

Abdul Mulki Irpani[1*], Deden Indra Dinata[1]

[1]Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No. 754, Cipadung Kidul, Kec. Panyileukan, Kota Bandung, Jawa Barat. 40614

*E-mail: abdulmulki27@gmail.com

ABSTRAK

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) merupakan bakteri yang resisten terhadap antibiotik β-laktam seperti methicillin, merupakan masalah klinis yang terus-menerus mempengaruhi seluruh dunia. Resistensi terjadi akibat adanya modifikasi struktural *Penicillin Binding Protein* pengikat penisilin (PBP) MRSA. Senyawa aktif organik dengan sifat antibakteri telah memicu minat masyarakat salah satunya adalah kurkumin yang diketahui memiliki potensi antibakteri yang kuat dan dapat merusak membran bakteri. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui senyawa turunan kurkuminoid yang berpotensi sebagai calon obat antibakteri MRSA dengan studi in silico menggunakan metode molecular docking. Hasil yang didapatkan senyawa kurkumin memiliki energi bebas ikatan -5,56 kcal/mol, demetoksi kurkumin -6,25 kcal/mol dan bisdemetoksi kurkumin -6,24 kcal/mol. Interaksi yang terbentuk menunjukkan afinitas pengikatan, dari data yang didapatkan semua ligan memilki afinitas yang baik meskipun nilai energi bebas ikatan lebih rendah dibandingkan ligan alami.

Kata Kunci : Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Molecular Docking, Penicillin Binding Protein.

ABSTRACT

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) is a bacterium that is resistant to β-lactam antibiotics such as methicillins, a clinical problem that continues to affect the entire world. Resistance occurs as a result of the structural modification of Penicillin Binding Protein Penicilin Binding (PBP) MRSA. An organic active compound with antibacterial properties has sparked public interest, one of which is curcumin, which is known to have powerful antibacteric potential and can damage bacterial membranes. The aim of this study is to identify a compound of

Corresponding Author: Abdul Mulki Irpani
Address: Fakultas Magister Farmasi, Universitas Bhakti Kencana, Jl. Soekarno Hatta No. 754, Cipadung Kidul, Ke. Panyileukan, Kota Bandung, Jawa Barat. 40614
Email: abdulmulki27@gmail.com

curcuminoid derivatives that could potentially be an antibacterial drug candidate for MRSA with in silico studies using molecular docking methods. The results obtained curcumin compounds have a free-binding energy of -5,56 kcal/mol, de-methoxy curcumine -6,25 kcal /mol and bis-demethoxy curcumin -6,24 kkal /mol. The interactions formed indicate the affinity of binding, from the data obtained all ligans possess good affinities even though the value of free-binding energy is lower than natural ligans.

***Keywords**: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Molecular Docking, Penicillin Binding Protein.*

PENDAHULUAN

Risiko meningkat karena penggunaan antibiotik untuk penyakit infeksi yang tidak rasional, yang dapat menyebabkan tujuan terapi tidak tercapai (Nurhani, 2010). Menurut beberapa penelitian, antara 40 sampai 62% antibiotik digunakan secara tidak tepat untuk penyakit-penyakit yang sebenarnya tidak membutuhkan antibiotik. Resistensi, yang dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas, dapat meningkat sebagai akibat dari penggunaan antibiotik yang tidak tepat. Karena penggunaan antibiotik yang lebih lama, rawat inap yang lebih lama, dan penggunaan antibiotik yang lebih mahal, resistensi menyebabkan peningkatan jumlah kematian dan beban ekonomi. Sekitar 700.000 orang meninggal karena resistensi (Kementrian Kesehatan RI, 2018).

MRSA, bakteri *Staphylococcus aureus* yang resisten terhadap methicillin, merupakan masalah klinis yang terus-menerus di seluruh dunia, baik di negara maju maupun berkembang. MRSA adalah bakteri yang resisten terhadap antibiotik *β-laktam* seperti methicillin. Modifikasi struktural protein pengikat penisilin (PBP) MRSA menyebabkan resistensi. PBP adalah kelompok enzim yang terikat membran yang dikenal sebagai *transpeptidase*, yang membantu sintesis dinding sel dengan mengkatalisasi ikatan silang khusus antara rantai samping peptida dari untaian glikan yang berdekatan. Antibiotik laktam menghentikan aktivitas *transpeptidase* PBP dengan mengasilkan residu serin di situs aktif. Oleh karena itu, resistensi terhadap antibiotik laktam ditandai dengan tidak hanya perubahan situs

aktif PBP tetapi juga produksi *laktamase* (Rani et al., 2014).

Menurut penelitian terbaru, *Staphylococci* telah menjadi resisten terhadap semua kelas antibiotik *β-laktam.* Ekspresi *β -laktamase* PC1 dan perolehan gen mecA yang mengkode protein pengikat penisilin, PBP-2a, bertanggung jawab atas resistensi antibiotik. (Llarrull et al., 2009) (Bai et al., 2021). Studi terbaru mengungkapkan bahwa resitensi 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 et al., 2013). Tanaman memiliki berbagai macam komponen senyawa terutama senyawa organik, salah satunya adalah senyawa metabolit sekunder. Metabolit sekunder pada tanaman diyakini sebagai senyawa yang memiliki peran dalam berbagai efek terapeutik suatu penyakit (Yang et al., 2018). Salah satu senyawa metabolit sekunder tersebut adalah senyawa kurkumin. Kurkumin, salah satu produk metabolit sekunder dari tanaman *Zingiberaceae*, terutama temulawak dan kunyit, digunakan dalam industri farmasi, makanan, parfum, dan lain-lain (Joe et al., 2004). Ada 3 jenis senyawa golongan kurkuminoid yaitu Kurkumin, Demethoxykurkumin dan bisdemethoxykurkumin (Mutiah, 2015).

Studi sebelumnya oleh Tyagi et al. menunjukkan bahwa kurkumin memiliki potensi antibakteri yang kuat dan dapat merusak membran bakteri. Penelitian ini menunjukkan bahwa kurkumin membocorkan membran bakteri gram-positif dan gram-negatif. Masuknya propidium iodide (PI) yang meningkat dan pelepasan kalcein dari sel bakteri menunjukkan kebocoran membran ini. Selain itu, kurkumin merusak membran bakteri, yang dapat dilihat dengan menggunakan mikroskop

elektron dan fluoresensi (Tyagi et al., 2015).

Menggunakan *in silico* atau teknologi pemodelan senyawa yang terkait dengan protein target adalah salah satu cara untuk menemukan kandidat obat. Metode pemodelan sendiri menggunakan program tertentu untuk mendekatkan kondisi atau situasi nyata dengan simulasi komputer, dengan tujuan meningkatkan efisiensi proses simulasi dan perhitungan 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.

Dengan menggunakan metode *molecular docking* dalam studi *in silico*, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi senyawa turunan kurkuminoid yang dapat berfungsi sebagai kandidat obat antibakteri MRSA.

METODE PENELTIAN

Perangkat Keras dan Perangkat Lunak

Penelitian ini dilakukan menggunakan perangkat keras Lenovo Processor AMD Rayzen 3 7320U, RAM (Random Access Memory) 8 GB (gigabyte), Graphic Card AMD Radeon (8 CPUs), ~2,4GHz. Perangkat lunak yang digunakan berupa AutoDock versi 4.2.6, dan Discovery Studio Visualizer 2021.

Persiapan Ligan dan Enzim

Struktur ligan dari senyawa kurkuminoid diunduh dari website https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ dalam format *.sdf (Kim et al., 2019). Struktur enzim *Penicillin Binding Protein 2a* (PDB ID 4CJN) diunduh dari website protein data bank (https://www.rcsb.org/)(Bouley et al., 2015). Molekul air non-kristalografi dihilangkan, atom hidrogen polar

ditambahkan, dan struktur protein diminimalkan energinya untuk analisis lebih lanjut. Ligan alami ((E)-3-(2-(4-cyanostyryl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)benzoic acid) dipisahkan dari struktur enzim *Penicillin Binding Protein 2a* (PDB ID 4CJN) menggunakan Discovery Studio Visualizer 2021 (Bhagyashree L & Sachin H, 2021) dan dipreparasi lanjut dengan menambahkan atom hidrogen polar dan selanjutnya disimpan dalam format *.pdb.

Validasi Penambatan Molekul

Validasi penambatan molekul dilakukan menggunakan AutoDock 4.2.6 (Huey et al., 2012), ligan alami ((E)-3-(2-(4-cyanostyryl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)benzoic acid) ditambatkan kembali ke situs pengikatan enzim *Penicillin Binding Protein 2a*. Parameter penambatan molekul yang dipilih yaitu Algoritma Genetika Lamarckian yang diatur sebagai berikut: 100 GA berjalan, 150 individu dalam populasi, dan jumlah evaluasi energi maksimum yang ditetapkan sebesar 2.500.000. Program AutoGrid digunakan untuk menghasilkan peta grid di sekitar situs aktif enzim dengan dimensi dan jarak yang ditetapkan pada 0,3750 Angstrom, memastikan representasi akurat dari situs pengikatan.

Simulasi Penambatan Molekul Ligan Uji

Simulasi docking ligan golongan kurkuminoid dilakukan menggunakan AutoDock 4.2.6. Ligan diatur sehingga fleksibel dimasukkan ke dalam situs pengikatan enzim *Penicillin Binding Protein 2a* yang telah disiapkan. Parameter docking yang digunakan sesuai dengan yang diperoleh pada tahap validasi prosedur docking.

Interpretasi dan Visualisasi

Hasil docking yang diperoleh dalam bentuk file *.dlg, yang terdiri dari energi pengikatan dan konformasi ligan dalam situs aktif enzim, dianalisis menggunakan notepad++. Interaksi, termasuk ikatan hidrogen dan kontak hidrofobik, diperiksa untuk memahami mode pengikatan. Discovery Studio Visualizer 2021 digunakan untuk analisis komprehensif dan representasi grafis dari interaksi ligan-enzim.

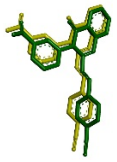
HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan terhadap reseptor yang digunakan adalah *Penicillin binding protein 2a* (PDB ID 4CJN), dimana reseptor ini berperan penting dalam sintesis dan pemeliharaan struktur dinding sel (Cho et al., 2014). Senyawa atau ligan yang dikaji adalah tiga senyawa kurkuminoid.

Validasi Penambatan Molekul

Validasi penambatan molekuler merupakan langkah penting dimana melibatkan persiapan ligan dan enzim *Penicillin binding protein 2a* (PDB ID 4CJN) untuk simulasi AutoDock 4.2.6. Preparasi dilakukan dengan mengubah ligan dan enzim menjadi format pdbqt menggunakan AutoDockTools. Ligan alami dan ligan uji dioptimasi struktural dan penambahan muatan untuk memastikan representasi yang akurat selama studi docking. Secara bersamaan, struktur enzim *Penicillin binding protein 2a* dibersihkan, atom hidrogen polar ditetapkan, dan molekul air dihilangkan untuk menciptakan lingkungan yang sesuai untuk simulasi docking.

Simulasi penambatan molekul dilakukan dengan menggunakan Lamarckian Genetic Algorithm (GA) sebagai algoritma docking (Asnawi et al., 2023). Parameter docking distandarisasi di semua simulasi untuk menjaga konsistensi. Secara khusus, jumlah operasi GA ditetapkan sebesar 100, jumlah individu dalam populasi ditetapkan sebesar 150, dan jumlah maksimum evaluasi energi ditetapkan sebesar 2.500.000 (sedang). Parameter lain dibiarkan pada pengaturan default untuk memastikan perbandingan yang adil antara ligan yang berbeda. Pose merapat yang dihasilkan dari ligan alami dibandingkan dengan pose kristalografinya pada struktur PDB asli (4CJN). Deviasi akar-rata-rata-kuadrat (RMSD) dihitung untuk mengukur perbedaan antara prediksi dan pose kristalografi.



Gambar 1. Overlay ligan alami dari struktur kristal X-ray (warna hijau) dan hasil penambatan ulang (warna kuning).

AutoGrid digunakan untuk menghasilkan peta grid di sekitar situs aktif enzim *Penicillin binding protein 2a*. Dimensi dan jarak grid ditetapkan pada 0,3750 Angstrom. Bagian tengah kotak kisi diposisikan pada koordinat X=13.203, Y=-3.374, dan Z=-66.955, dengan ukuran kotak kisi ditetapkan pada X=40, Y=40, dan Z=40. Nilai RMSD untuk parameter kisi dihitung sebesar 0,818, menunjukkan kesesuaian yang dapat diterima dengan struktur eksperimen enzim. Pengaturan yang cermat ini memastikan bahwa simulasi docking dilakukan dalam situs pengikatan yang terdefinisi dengan baik dan relevan secara eksperimental, sehingga meningkatkan keandalan hasil selanjutnya.

Parameter penambatan molekul yang dipilih bertujuan untuk mencapai keseimbangan antara efisiensi komputasi dan akurasi dalam menangkap interaksi ligan-reseptor. Dengan serangkaian parameter tersebut, termasuk algoritme GA dan pengaturan evaluasi populasi dan energi tertentu, simulasi docking distandarisasi untuk memfasilitasi analisis komparatif afinitas pengikatan ligan. Dimensi dan jarak AutoGrid ditentukan secara cermat untuk mengeksplorasi secara komprehensif situs aktif *Penicillin binding protein 2a*. Nilai RMSD yang dihitung sebesar 0,843 Å untuk parameter grid menunjukkan keselarasan yang erat dengan struktur kristalografi, memperkuat keandalan grid docking untuk simulasi selanjutnya. Penyelarasan ini memastikan bahwa grid mencakup area penting enzim secara memadai, menyediakan lingkungan yang sesuai untuk prediksi pengikatan ligan.

Keberhasilan validasi secara keseluruhan bergantung pada kemampuan prosedur penambatan molekul untuk secara akurat mereproduksi konformasi pengikatan eksperimental ligan alami, seperti yang ditunjukkan oleh analisis RMSD. Nilai RMSD yang dicapai, di bawah ambang batas yang diterima secara umum yaitu 2 Å, membuktikan efektivitas protokol docking yang dipilih (Yusuf et al., 2008). Validasi ini tidak hanya memperkuat keyakinan terhadap keakuratan studi penambatan molekul untuk senyawa golongan kurkuminoid tetapi juga

memberikan dasar yang kuat untuk eksplorasi selanjutnya dari interaksi pengikatannya dengan enzim *Penicillin binding protein 2a*.

Afinitas Ikatan

Hasil studi penambatan molekul menggunakan prosedur yang divalidasi, focus terhadap nilai energi pengikatan dan konstanta penghambatan ligan yang berinteraksi dengan enzim *Penicillin binding protein 2a* (PDB ID 4CJN). Ligan alami ((E)-3-(2-(4-cyanostyryl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)benzoic acid) digunakan sebagai pembanding selama simulasi. Dilakukan pengamatan dari afinitas pengikatan masing-masing ligan dalam situs aktif enzim. Ligan alami ((E)-3-(2-(4-cyanostyryl)-4-oxoquinazolin-3(4H)-yl)benzoic acid) memiliki energi pengikatan -8,37 kcal/mol dan konstanta penghambatan 732,57 nM. Nilai-nilai ini memberikan titik acuan untuk mengevaluasi afinitas pengikatan senyawa golongan kurkuminoid.

Tabel 1. Parameter Afinitas Pengikatan dan Mode Pengikatan

Kode	Ligan	Afinitas pengikatan, ΔG (kcal/mol)	Konstanta inhibisi, Ki (nM)	Ikatan hidrogen		Ikatan hidrofobik	
				Jumlah	Residu asam amino yang terlibat	Jumlah	Residu asam amino yang terlibat
LA	Ligan alami	-8,37	732,57	4	B:Glu294, B:Asp295, B:Lys273, B:Tyr105	2	B:Tyr297
S1	Kurkumin	-5,56	84.400	4	B:Asn307, B:Asn146, B:Ly	2	B:Ile144, B:Tyr297

					s273, B:Glu294		
S2	Demetoksi Kurkumin	-6,25	26.170	3	B:Tyr105, B:Lys316, B:Lys273	1	B:Tyr105
S3	Bisdemetoksi Kurkumin	-6,24	26.800	2	B:Lys316, B:Ile144	2	B:Tyr105, B:Glu145

Hasil penambatan molekul dari senyawa Kurkumin (S1) menunjukkan energi pengikatan -5,56 kcal/mol dengan konstanta penghambatan 84,40 μM. Sementara itu senyawa demetoksi kurkumin (S2) menunjukkan energi pengikatan -6,25 kcal/mol, dengan konstanta penghambatan 26,17 μM dan untuk senyawa bisdemetoksi kurkumin (S3) menunjukkan energi pengikatan -6,24 kcal/mol, dengan konstanta penghambatan 26,80 μM. Dari ketiga senyawa golongan kurkuminoid tersebut menunjukkan tingkat interaksi yang sedang dan yang hasil nya hampir mendekati ligan alami yaitu senyawa demetoksi kurkumin. Hasil ini menunjukkan variabel afinitas pengikatan antar ligan, menekankan bahwa pentingnya struktur kimia dalam suatu senyawa dapat menentukan interaksi dengan enzim target.

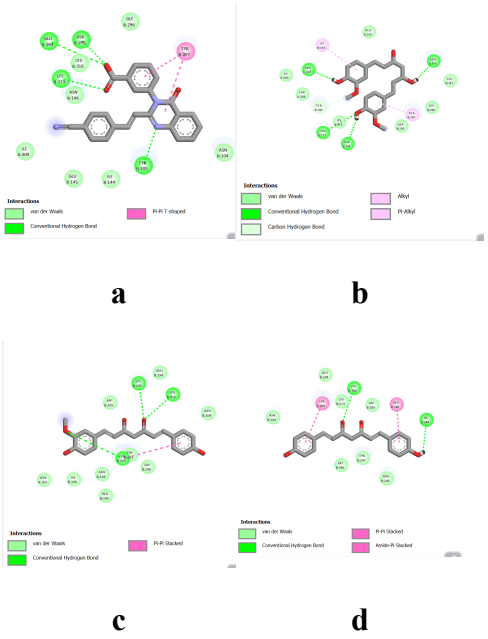
Secara umum, studi penambatan molekul menggunakan algoritma docking, parameter, dan dimensi grid yang ditentukan memberikan gambaran tentang energi pengikatan dan konstanta penghambatan senyawa golongan kurkuminoid terhadap enzim *Penicillin binding protein 2a*. Nilai energi pengikatan dan konstanta penghambatan tentunya sangat dipengaruhi oleh gugus fungsi yang terkandung dalam ligan uji (Pebriana et al., 2012). Beragamnya rentang afinitas pengikatan yang diamati di antara ligan membuktikan bahwa struktur dari suatu senyawa yang

Jurnal Farmasi Galenika Vol. 10 No. 3
p-ISSN 2406-9299
e-ISSN 2579-4469

mempengaruhi interaksinya dengan enzim dan membuka jalan bagi senyawa pemandu potensial dalam upaya penemuan obat yang menargetkan enzim *Penicillin binding protein 2a*.

Visualisasi Penambatan Molekul

Visualisasi interaksi ligan dalam situs pengikatan enzim *Penicillin binding protein 2a* (PDB ID 4CJN) memberikan gambaran penting mengenai dasar molekuler dari afinitas pengikatannya (Gambar 2).



Gambar 2. Visualisasi interaksi ligan dalam PBP 2a. Ligan alami (a), Kurkumin (b), Demetoksi Kurkumin (c), dan Bisdemetoksi Kurkumin (d).

Ligan alami (LA) membentuk empat ikatan hidrogen (HB) dengan residu utama B:Glu294, B:Asp295, B:Lys273 dan B:Tyr105. Selain itu, membentuk dua interaksi hidrofobik (HI) yang kedua nya berada pada ikatan B:Tyr297. Profil interaksi komprehensif ini menjelaskan fitur struktural utama yang berkontribusi terhadap afinitas pengikatan yang kuat dari ligan alami.

Kurkumin (S1) menunjukkan jaringan interaksi yang hampir sama dengan ligan alami karena berinteraksi dengan residu asam amino target, membentuk empat ikatan hidrogen dengan B:Asn307, B:Asn146, B:Lys273 dan B:Glu294. Ligan ini terlibat dalam dua interaksi hidrofobik yaitu B:Ile144 dan B:Tyr297, hal ini menyoroti beragam interaksi yang mempengaruhi pengikatannya pada enzim. Sedangkan, Demetoksi kurkumin (S2) menunjukkan profil interaksi yang sedang, membentuk tiga ikatan hidrogen yaitu B:Tyr105, B:Lys316 dan B:Lys273. Demetoksi kurkumin juga terlibat dalam satu interaksi hidrofobik yaitu pada B:Tyr105. Sementara itu, Bisdemetoksi

kurkumin (S3) membentuk dua ikatan hidrogen dengan B:Lys316 dan B:Ile144. Ligan ini juga berperan dalam dua interaksi hidrofobik yaitu B:Tyr105 dan B:Glu145.

Secara keseluruhan, beragam interaksi yang diamati di antara ligan menggarisbawahi interaksi antara ikatan hidrogen dan interaksi hidrofobik dalam menentukan afinitas pengikatannya terhadap enzim *Penicillin binding protein 2a*. Interaksi yang terbentuk menunjukkan afinitas pengikatan, dari data yang didapatkan semua ligan memilki afinitas yang baik meskipun nilai energi bebas ikatan lebih rendah dibandingkan ligan alami sehingga untuk pengamatan lebih lanjut dilakukan simulasi dinamika molekul untuk melihat bagaimana ligan uji berinteraksi sesuai dengan kondisi pada bakteri sebenarnya.

KESIMPULAN

Interaksi yang terbentuk antara ketiga ligan uji dengan residu asam amino target menunjukkan hasil yang baik dengan nilai energi bebas ikatan ligan alami (LA) -8,37 kcal/mol, kurkumin (S1) -5,56 kcal/mol, demetoksi kurkumin (S2) -6,25 kcal/mol dan bisdemetoksi kurkumin -6,24 kcal/mol. Penelitian ini memerlukan studi lebih lanjut dengan melakukan simulasi dinamika molekul untuk melihat stabilitas interaksi ligan uji dengan target pada kondisi yang sesungguhnya.

DAFTAR PUSTAKA

Asnawi, A., Nedja, M., Febrina, E., & Purwaniati. (2023). Prediction of a Stable Complex of Compounds in the Ethanol Extract of Celery Leaves (Apium graveolens L.) Function as a VKORC1 Antagonist. *Tropical Journal of Natural Product Research*, *7*(2), 2362. https://doi.org/10.26538/tjnpr/v7i2.10

Bai, Z., Chen, M., Lin, Q., Ye, Y., Fan, H., Wen, K., Zeng, J., Huang, D., Mo, W., Lei, Y., & Liao, Z. (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*(January), 1–12. https://doi.org/10.3389/fcell.2021.629681

Beceiro, A., Tomás, M., & Bou, G. (2013). Antimicrobial resistance and virulence: A successful or deleterious association in the bacterial world? *Clinical Microbiology Reviews*, *26*(2), 185–230. https://doi.org/10.1128/CMR.00059-12

Bhagyashree L, J., & Sachin H, R. (2021). Drug Designing in Discovery Studio. *Indian Journals.Com*, *14*(2), 135–138. https://doi.org/10.5958/0974-4150.2021.00025.0

Bouley, R., Kumarasiri, M., Peng, Z., Otero, L. H., Song, W., Suckow, M. A., Schroeder, V. A., Wolter, W. R., Lastochkin, E., Antunes, N. T., Pi, H., Vakulenko, S., Hermoso, J. A., Chang, M., & Mobashery, S. (2015). Discovery of antibiotic (E)-3-(3-carboxyphenyl)-2-(4-cyanostyryl)quinazolin-4(3 H)-one. *Journal of the American Chemical Society*, *137*(5), 1738–1741. https://doi.org/10.1021/jacs.5b00056

Cho, H., Uehara, T., & Bernhardt, T. G. (2014). Beta-lactam antibiotics induce a lethal malfunctioning of the bacterial cell wall synthesis machinery. *Cell*, *159*(6), 1300–1311. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.11.017

Chomnawang, M. T., Surassmo, S., Wongsariya, K., & Bunyapraphatsara, N. (2009). Antibacterial Activity of Thai Medicinal Plants against Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Fitoterapia*, *80*(2), 102–104. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2008.10.007

Dixon, S. L., Smondyrev, A. M., Knoll, E. H., Rao, S. N., Shaw, D. E., & Friesner, R. A. (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), 647–671. https://doi.org/10.1007/s10822-006-9087-6

Huey, R., Morris, G. M., & Forli, S. (2012). Using AutoDock 4 and AutoDock Vina with AutoDockTools: A Tutorial. *The Scripps Research Institute Molecular*, 32.

Joe, B., Vijaykumar, M., & Lokesh, B. R. (2004). Biological Properties of Curcumin-Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *44*(2), 97–111. https://doi.org/10.1080/10408690490424702

Kementrian Kesehatan RI. (2018). *Profil Kesehatan Indonesia 2018 [Indonesia Health Profile 2018]*. http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/profil-kesehatan-indonesia/Data-dan-Informasi_Profil-Kesehatan-Indonesia-2018.pdf

Kim, S., Chen, J., Cheng, T., Gindulyte, A., He, J., He, S., Li, Q., Shoemaker, B. A., Thiessen, P. A., Yu, B., Zaslavsky, L., Zhang, J., & Bolton, E. E. (2019). PubChem 2019 update: Improved access to chemical data. *Nucleic Acids Research*, *47*(D1), D1102–D1109. https://doi.org/10.1093/nar/gky1033

Llarrull, L. I., Fisher, J. F., & 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*, *53*(10), 4051–4063. https://doi.org/10.1128/AAC.00084-09

Mutiah, R. (2015). EVIDENCE BASED KURKUMIN DARI TANAMAN KUNYIT (Curcuma longa) SEBAGAI TERAPI KANKER PADA PENGOBATAN MODERN. *Jurnal Farma Sains*, *1*(1), 28–

41.

Nurhani. (2010). PERBEDAAN PREVALENSI DAN POLA RESISTENSI Staphylococcus aureus PADA TIGA SEKOLAH DASAR SDN Pandean Lamper 02 , SD Kristen II YSKI , dan SD Manyaran 01 di Kota Semarang UNIVERSITAS DIPONEGORO TAHUN 2010. In *Universitas Diponegoro*.

Pebriana, R. B., Romadhon, A. F., Yunianto, A., Rokhman, M. R., Fitriyah, N. Q., Jenie, R. I., & Meiyanto, D. E. (2012). DOCKING KURKUMIN DAN SENYAWA ANALOGNYA PADA RESEPTOR PROGESTERON: STUDI INTERAKSINYA SEBAGAI Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs) DOCKING OF CURCUMIN AND ITS ANALOGUES ON PROGESTERONE RECEPTOR: INTERACTION STUDIES FOR Selective Progesterone . *Pharmacon*, *13*(2), 55.

Rani, N., Vijayakumar, S., Thanga Velan, L. P., & Arunachalam, A. (2014). Quercetin 3-O-rutinoside mediated inhibition of PBP2a: Computational and experimental evidence to its anti-MRSA activity. *Molecular BioSystems*, *10*(12), 3229–3237. https://doi.org/10.1039/c4mb00319e

Tyagi, P., Singh, M., Kumari, H., Kumari, A., & Mukhopadhyay, K. (2015). Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane. *PLoS ONE*, *10*(3), 1–15. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121313

Yang, L., Wen, K. S., Ruan, X., Zhao, Y. X., Wei, F., & Wang, Q. (2018). Response of plant secondary metabolites to environmental factors. *Molecules*, *23*(4), 1–26. https://doi.org/10.3390/molecules23040762

Yusuf, D., Davis, A. M., Kleywegt, G. J., & Schmitt, S. (2008). An alternative method for the evaluation of docking

performance: RSR vs RMSD. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *48*(7), 1411–1422. https://doi.org/10.1021/ci800084x