

**THE POTENTIAL OF BIOACTIVE COMPOUNDS FROM GREEN GEDI (*Abelmoschus manihot*) AS INHIBITOR AGAINST ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA**

**POTENSI SENYAWA BIOAKTIF DARI GEDI HIJAU (*Abelmoschus manihot*) SEBAGAI INHIBITOR TERHADAP BAKTERI RESISTEN ANTIBIOTIK**

Sergio Christiano Mandagi Jr<sup>1)\*</sup>, Jonathan Christofel Rumangkang<sup>1)</sup>, Ciptanti Putri Prakarsa<sup>1)</sup>, Santika Angela Van Gobel<sup>1)</sup>, Arsianita Ester Wawo<sup>1)</sup>, Marko Jeremia Kalalo<sup>1)</sup>, Hosea Jaya Edy<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT, 95115, Manado

\*sergiojr.105@student.unsrat.ac.id

**ABSTRACT**

*The cases of antibiotic resistance have started to emerge in Indonesia with the finding of antibiotic-resistant bacteria isolates. Green gedi (*Abelmoschus manihot*) is a plant that has been used by the Minahasanese as a daily diet. It has been shown to have high antibacterial activity against gram-negative and gram-positive bacteria. This study aims to find out the inhibition activity of Green gedi (*A. manihot*) against several proteins which are critical in the life cycle of the antibiotic-resistant bacteria Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Carbapenem-Resistant *Pseudomonas Aeruginosa* (CRPA), Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB), and Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) using in silico approach. This study used an in silico method with a molecular docking approach to see the inhibitions of the bioactive compounds against Penicillin Binding Protein 2a (PBP2a) of MRSA, LasR of CRPA, 3-deoxymanno-octulosonate cytidyltransferase (*kdsB*) of CRAB, and NDM-1 of CRE. The in silico test results showed that Myricetin is the compound that has the best inhibitory activity against PBP2a of MRSA, Quercitrin has the best inhibition value against LasR of CRPA and NDM-1 of CRE, while Quercetin-3-O-glucoside has the best binding energy against *kdsB* of CRAB. Through this in silico approach, the bioactive compounds from green gedi (*A. manihot*) were predicted to have a greater potential of antibacterial activity against MRSA, CRAB, CRPA, and CRE compared to the antibiotics Ampicillin and Carbapenem.*

**Keywords:** Antibiotic-Resistant Bacteria, Green gedi, Bioactive compounds, Molecular docking.

**ABSTRAK**

Kasus resistensi antibiotik di Indonesia telah mulai bermunculan ditandai dengan ditemukannya beberapa isolat bakteri yang tidak sensitif terhadap antibiotik. Gedi hijau (*Abelmoschus manihot*) merupakan tanaman yang banyak dimanfaatkan sebagai sayur oleh masyarakat Minahasa. Daun gedi hijau (*A. manihot*) memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas hambatan daun gedi hijau (*A. manihot*) terhadap protein yang berperan penting dalam siklus hidup bakteri resisten *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *Carbapenem-Resistant Pseudomonas Aeruginosa* (CRPA), *Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii* (CRAB), dan *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* (CRE) secara *in silico*. Penelitian ini menggunakan metode *in silico* dengan pendekatan penambatan molekuler terhadap Penicillin Binding Protein 2a (PBP2a) dari MRSA, LasR dari CRPA, 3-deoxy-manno-octulosonate cytidyltransferase (*kdsB*) dari CRAB, dan NDM-1 dari CRE. Hasil pengujian *in silico* menunjukkan Myricetin merupakan senyawa yang memiliki aktivitas hambatan terbaik terhadap PBP2a dari MRSA, Quercitrin memiliki nilai inhibisi terbaik terhadap LasR dari CRPA dan NDM-1 dari CRE, sedangkan Quercetin-3-O-glucoside memiliki energi ikatan yang paling baik terhadap *kdsB* dari CRAB. Melalui pendekatan *in silico*, senyawa-senyawa bioaktif dalam gedi hijau (*A. manihot*) diprediksi memiliki potensi aktivitas antibakteri terhadap MRSA, CRAB, CRPA, dan CRE yang lebih besar dibandingkan dengan antibiotik Ampicillin dan Carbapenem

**Kata kunci:** Bakteri resisten antibiotik, Gedi hijau, Senyawa bioaktif, penambatan molekuler.

## PENDAHULUAN

Infeksi bakteri masih menjadi masalah kesehatan di Indonesia (Kementerian kesehatan RI, 2011). Infeksi bakteri dapat berujung pada masalah kesehatan yang lebih serius. Infeksi ini dapat disebabkan oleh sejumlah bakteri yang bersifat resisten yang menginvasi tubuh secara sistemik maupun topikal. Sejumlah antibiotik telah ditemukan dan dikembangkan untuk membunuh bakteri patogen maupun menghambat pertumbuhannya.

Resistensi terhadap antibiotik telah banyak ditemukan di masyarakat. Bakteri dapat mengembangkan suatu sistem pertahanan untuk menggagalkan kerja antibiotik. Kasus resistensi antibiotik di Indonesia telah mulai bermunculan ditandai dengan ditemukannya beberapa isolat bakteri yang tidak sensitif terhadap antibiotik (Nismawati *et al*, 2018).

Studi terdahulu menunjukkan tingginya estimasi prevalensi bakteri resisten antibiotik di Indonesia. Untuk *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), estimasi prevalensi kasus resistensinya di Indonesia adalah sebesar 25% - 50% (Lee *et al*, 2018). Untuk *Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii* (CRAB), estimasi prevalensi kasus resistensinya di Indonesia adalah sebesar 50% - 60%. Untuk *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* (CRE), estimasi prevalensi kasus resistensinya di Indonesia adalah sebesar 5% - 10% (Hsu *et al*, 2017).

Gedi hijau (*Abelmoschus manihot*) merupakan tanaman yang banyak dimanfaatkan sebagai sayur oleh masyarakat Minahasa. Daun gedi hijau (*A. manihot*) memiliki kemampuan dalam menghambat pertumbuhan bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif (Kambey *et al*, 2019; Suoth *et al*, 2019).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi senyawa bioaktif yang terkandung dalam gedi hijau sebagai inhibitor protein yang berperan penting dalam siklus hidup bakteri resisten antibiotik secara *in silico*.

## METODOLOGI PENELITIAN

### Bentuk, Waktu dan Tempat Penelitian

#### Bentuk Penelitian

Penelitian ini dibuat menggunakan metode *in silico* dengan menggunakan pendekatan penambatan molekuler senyawa bioaktif yang terdapat pada daun gedi hijau (*A. manihot*) terhadap bakteri resisten antibiotik.

#### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan bulan September - Desember 2021 di Program Studi Farmasi, Fakultas

Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sam Ratulangi Manado.

### Penambatan Molekuler

Senyawa bioaktif dari daun gedi hijau (*A. manihot*) diperoleh dari *web server KNApSACk Metabolite Ecology*. SMILES dari setiap senyawa bioaktif kemudian dikonversi menjadi format SDF dengan menggunakan Open Babel.

Protein yang dijadikan target dalam penelitian ini adalah Penicillin Binding Protein 2a (PBP2a) dari *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) (PDB: 3ZFZ), LasR dari *Carbapenem-Resistant Pseudomonas Aeruginosa* (CRPA) (PDB: 3JPU), 3-deoxy-manno-octulosonate cytidyltransferase (*kdsB*) dari *Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii* (CRAB) (PDB:3POL), dan NDM-1 dari *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* (CRE) (PDB: 4EYL). Data protein tersebut diambil dari *web server Protein Data Bank*.

Penambatan molekuler dilakukan dengan menggunakan PyRx 0.8. Data senyawa dalam format SDF diminimalkan energinya dan dijadikan sebagai ligan. Data protein dijadikan sebagai makromolekul dalam proses penambatan molekuler. Energi ikatan menjadi dasar dalam perankingan ligan terbaik.

Visualisasi interaksi antara ligan terbaik dan asam amino protein target dilakukan dengan menggunakan BIOVIA *Discovery Studio Visualizer* untuk menunjukkan asam amino yang terlibat dalam interaksi serta gugus aktif dari ligan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Senyawa Bioaktif Daun Gedi Hijau (*A. manihot*)

Dari penelusuran database Knapsack Family, ditemukan 5 senyawa bioaktif yang terdapat dalam daun gedi hijau (*A. manihot*) yaitu Myricetin, Quercetin-3-beta-galactoside, Quercetin-3-O-glucoside, Quercitrin, beta-D-(1->3)-alpha-D-galactopyranuronosyl-(1->2)-6-deoxy-L-mannose (Afendi *et al*, 2012).

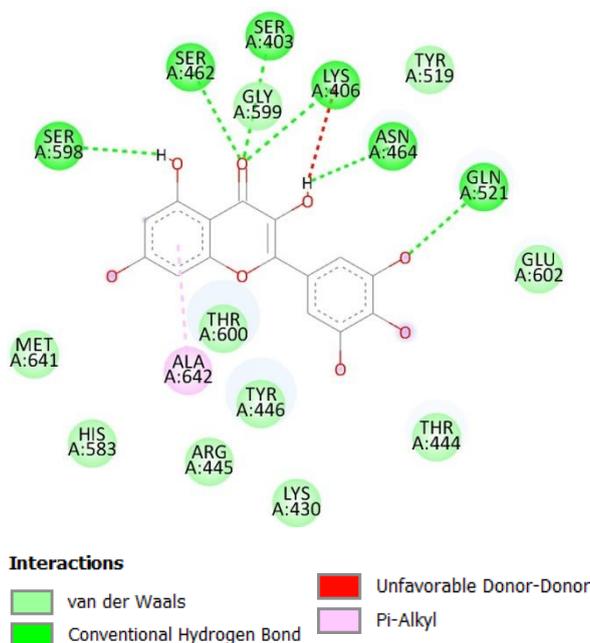
### Penambatan Molekuler

#### Penambatan Pada Penicillin Binding Protein 2a (PBP2a) dari *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)

Tabel 1 menunjukkan nilai energi ikatan dari hasil penambatan molekuler, Gambar 1 menunjukkan hasil visualisasi 2D dari interaksi tersebut. Semua senyawa bioaktif memiliki energi ikatan yang lebih baik dari Carbapenem. Myricetin, Quercitrin, Quercetin-3-beta-galactoside, dan Quercetin-3-O-glucoside memiliki energi ikatan yang lebih baik dari Ampicillin.

**Tabel 1.** Energi ikatan penambatan molekuler senyawa bioaktif daun gedi terhadap PBP2a dari MRSA

Senyawa Bioaktif	Energi ikatan (Kcal/mol)
Ampicillin	-7.4
Carbapenem	-4.7
Myricetin	-8.7
Quercitrin	-8.5
Quercetin-3-beta-galactoside	-8.1
Quercetin-3-O-glucoside	-7.7
Beta-D-Glucopyranuronosyl-(1->3)-alpha-D-galactopyranuronosyl-(1->2)-6-deoxy-L-mannose	-6.9



**Gambar 1.** Hasil visualisasi 2D antara Myricetin dan PBP2a

Carbapenem memiliki nilai energi ikatan yang inferior dibandingkan dengan senyawa yang terkandung dalam gedi hijau, sedangkan untuk ampicillin, nilai energi ikatannya yang lebih inferior dari Myricetin, Quercitrin, Quercetin-3-beta-galactoside, Quercetin-3-O-glucoside. Nilai energi ikatan yang semakin kearah negatif menunjukkan kemampuan senyawa untuk berikatan dengan protein target PBP2a pada bakteri MRSA menjadi semakin baik (Kalalo et al, 2020). Hasil ini menunjukkan bahwa kebanyakan senyawa dari gedi hijau (*A. manihot*) secara *in silico* memiliki potensi

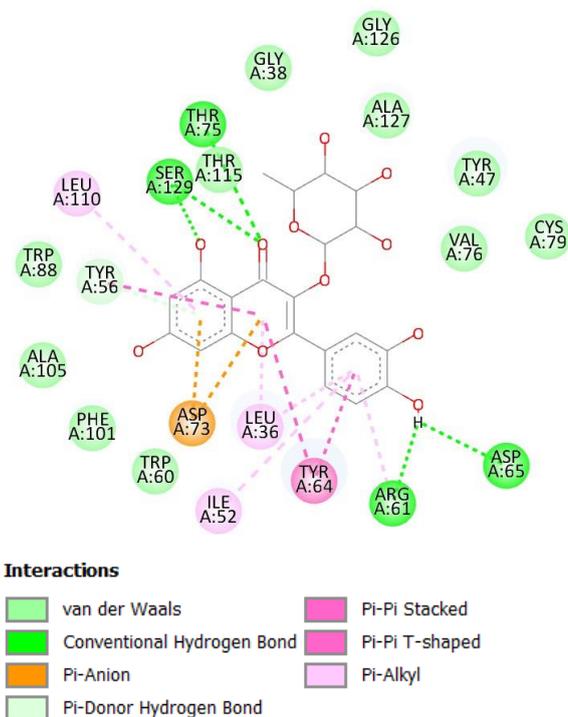
penambatan atau inhibisi yang lebih baik dari antibiotik Ampicillin dan Carbapenem.

**Penambatan Pada LasR dari *Carbapenem-Resistant Pseudomonas Aeruginosa* (CRPA)**

Tabel 2 menunjukkan nilai energi ikatan dari hasil penambatan molekuler, Gambar 2 menunjukkan hasil visualisasi 2D dari interaksi tersebut.

**Tabel 2.** Energi ikatan penambatan molekuler senyawa bioaktif daun gedi terhadap LasR dari CRPA

Senyawa Bioaktif	Energi ikatan (Kcal/mol)
Ampicillin	-9.9
Carbapenem	-5.9
Quercitrin	-12.1
Quercetin-3-beta-galactoside	-11.8
Myricetin	-10
Quercetin-3-O-glucoside	-6.2
Beta-D-Glucopyranuronosyl-(1->3)-alpha-D-galactopyranuronosyl-(1->2)-6-deoxy-L-mannose	-6.1



**Gambar 2.** Hasil visualisasi 2D antara Quercitrin dan LasR

Quercitrin, Quercetin-3-beta-galactoside, dan Myricetin menunjukkan potensi inhibisi yang lebih baik dibandingkan dengan kedua antibiotik control

karena memiliki nilai energi ikatan yang lebih rendah. Semakin rendah energi ikatannya menunjukkan semakin baik kompleks yang dibentuk antara senyawa dan protein target LasR. Berdasarkan hal ini, Quercetin merupakan senyawa bioaktif yang terkandung dalam gedi hijau yang memiliki potensi paling besar untuk dikembangkan sebagai obat. Hasil energi ikatannya sebanding dengan banyaknya ikatan yang dibentuk. Kompleks interaksi antara Quercetin dan LasR terbentuk melalui ikatan *pi-anion*, *conventional* dan *pi-donor hydrogend bond*, *pi-pi stacked*, *pi-pi shaped*, *pi-alkyl*, dan *van der Waals* (Alizadeh dan Ebrahimzadeh, 2022)

### Penambatan Pada 3-deoxy-manno-octulosonate cytidyltransferase (kdsB) dari *Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii* (CRAB)

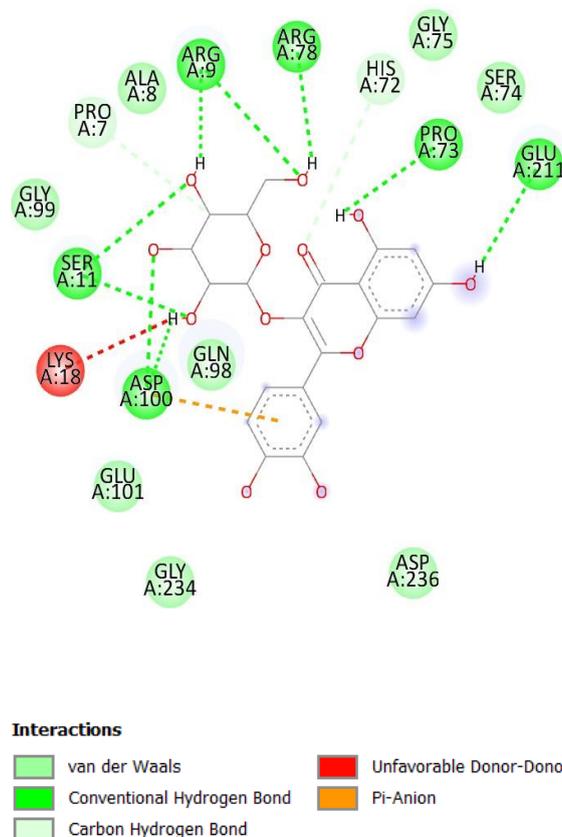
Tabel 3 menunjukkan nilai energi ikatan dari hasil penambatan molekuler, Gambar 3 menunjukkan hasil visualisasi 2D dari interaksi tersebut. Nilai energi negatif yang lebih rendah didapatkan pada senyawa yang terdapat pada daun gedi hijau (*A. manihot*). Dapat diprediksi bahwa daun gedi hijau (*A. manihot*) memiliki aktivitas antibakteri yang lebih baik terhadap CRPA dibandingkan dengan Ampicillin dan Carbapenem dengan mekanisme menghambat kerja kdsB dari CRAB.

**Tabel 3.** Energi ikatan penambatan molekuler senyawa bioaktif daun gedi terhadap kdsB dari CRAB.

Senyawa Bioaktif	Energi ikatan (Kcal/mol)
Ampicillin	-6.4
Carbapenem	-4.4
Quercetin-3-O-glucoside	-8.2
Quercetin-3-beta-galactoside	-8
Quercitrin	-7.9
beta-D-Glucopyranuronosyl-(1->3)-alpha-D-galactopyranuronosyl-(1->2)-6-deoxy-L-mannose	-7.7
Myrcetin	-7.5

Semua senyawa bioaktif memiliki energi ikatan yang lebih baik dari kedua antibiotik. Hasil ini menunjukkan bahwa kebanyakan senyawa dari gedi hijau (*A. manihot*) secara *in silico* memiliki potensi penambatan atau inhibisi terhadap CRAB yang lebih

baik dari antibiotik Ampicillin dan Carbapenem.



**Gambar 3.** Hasil visualisasi 2D antara Quercetin-3-O-glucoside dan kdsB dari CRAB

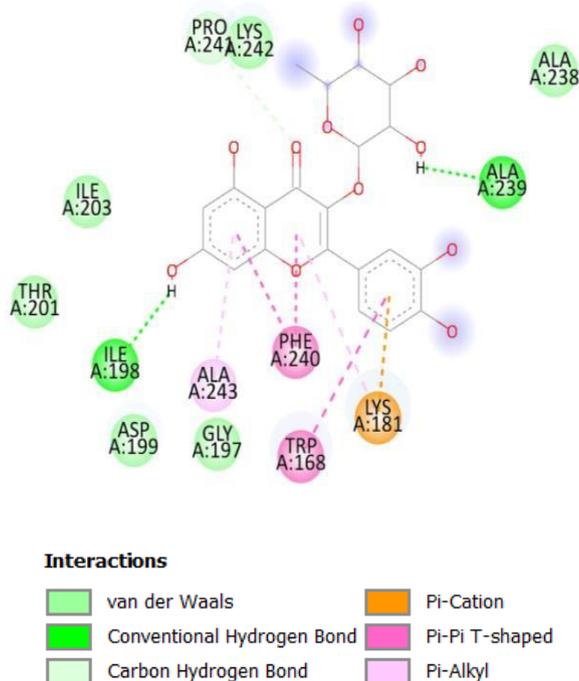
### Penambatan Pada NDM-1 dari *Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae* (CRE)

Tabel 4 menunjukkan nilai energi ikatan dari hasil penambatan molekuler, Gambar 4 menunjukkan hasil visualisasi 2D dari interaksi tersebut.

**Tabel 4.** Energi ikatan penambatan molekuler senyawa bioaktif daun gedi terhadap NDM-1 dari CRE

Senyawa Bioaktif	Energi ikatan (Kcal/mol)
Ampicillin	-7.7
Carbapenem	-4.5
Quercitrin	-7.9
Myricetin	-7.7
Quercetin-3-beta-galactoside	-7.4
Quercetin-3-O-glucoside	-7.2

beta-D-Glucopyranuronosyl-  
(1->3)-alpha-D-  
galactopyranuronosyl-(1->2)-6-  
deoxy-L-mannose -6.8



**Gambar 4.** Hasil visualisasi 2D antara Quercitrin dan NDM-1 dari CRE

Hanya Quercitrin yang memiliki energi ikatan yang lebih baik terhadap NDM-1 dari CRE dibandingkan dengan antibiotik kontrol. Semua senyawa dalam gedi hijau (*A. manihot*) memiliki nilai energi ikatan yang lebih rendah dibandingkan dengan Carbapenem.

## KESIMPULAN

Penggalan database menunjukkan adanya 5 senyawa bioaktif yang terdapat pada daun gedi hijau (*A. manihot*). Senyawa-senyawa bioaktif dalam gedi hijau (*A. manihot*) memiliki potensi aktivitas antibakteri terhadap MRSA, CRAB, CRPA, dan CRE yang lebih besar dibandingkan dengan antibiotik Ampicillin dan Carbapenem. Myricetin merupakan senyawa yang memiliki aktivitas hambatan terbaik terhadap PBP2a dari MRSA, Quercitrin memiliki nilai inhibisi terbaik terhadap LasR dari CRPA dan NDM-1 dari CRE, sedangkan Quercetin-3-O-glucoside memiliki energi ikatan yang paling baik terhadap kdsB dari CRAB.

## SARAN

Perlu dilakukan pendekatan in silico lainnya untuk memvalidasi dan memperkuat hasil temuan dalam penelitian ini. Selanjutnya dapat dilakukan

penelitian secara in-vitro untuk melihat aktivitas antibakteri dari daun gedi hijau (*A. manihot*) terhadap bakteri resisten antibiotik MRSA, CRPA, CRAB, dan CRE.

## DAFTAR PUSTAKA

- Afendi, F. M., Okada, T., Yamazaki, M., Hirai-Morita, A., Nakamura, Y., Nakamura, K., Ikeda, S., Takahashi, H., Altaf-Ul-Amin, M., Darusman, L. K., Saito, K., & Kanaya, S. 2012. KNApSACk Family Databases: Integrated Metabolite-Plant Species Databases for Multifaceted Plant Research. *Plant and Cell Physiology*, 53(2), e1–e1.
- Alizadeh, S. R., & Ebrahimzadeh, M. A. 2022. Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 229, 114068.
- Hsu, L.Y., Anucha, A., Erum, K., Nuntra, S., Abdul, G., & Anantharajah, T. P. 2017. Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Enterobacteriaceae* in South and Southeast Asia. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(1), 1–22.
- Kalalo MJ, Fatimawali, Kalalo T, Rambi hristani IJ. Tea Bioactive Compounds As Inhibitor Of Mrsa Penicillin Binding Protein 2a (Pbp2a): A Molecular Docking Study. *Pharm Med J*. 2020;3(2):70–5.
- Kambey, B., Sudewi, S., Jayanto, I. 2019. Analisis Korelasi Antara Kandungan Fenol Total Dengan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Dan Fraksi *Abelmoschus Manihot* L. Terhadap *Escherichia coli*. *PHARMACON*, 8(2), 472-479.
- Kementerian Kesehatan RI. 2011. *Pedoman Penggunaan Antibiotik*. Jakarta. Departemen Kesehatan RI.
- Lee, A. S., de Lencastre, H., Garau, J., Kluytmans, J., Malhotra-Kumar, S., Peschel, A., Harbarth, S. 2018. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1): 18033.
- Nismawati, N., Sjahril, R., Agus, R. 2018. Deteksi Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Pada Pasien Rumah Sakit Universitas Hasanuddin Dengan Metode Kultur. *Prosiding Seminar Nasional Megabiodiversitas Indonesia*. 4(1): 15-21.
- Suoth, J.A.T. Sudewi, S, Wewengkang, D. S. 2019. Analisis Korelasi Antara Flavonoid Total Dengan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Dan Fraksi Daun Gedi Hijau (*Abelmoschus Manihot*L.). *PHARMACON*, 8(3): 591-600.