

**STUDI *IN SILICO* PENAMBATAN MOLEKUL PIPERIN
TERHADAP PROTEIN PEMBENTUKAN BIOFILM PADA
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)**

SKRIPSI

MIFTAH ELFREDA ALSEPKY HADI

A 252 054



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG**

2026

**STUDI *IN SILICO* PENAMBATAN MOLEKUL PIPERIN
TERHADAP PROTEIN PEMBENTUKAN BIOFILM PADA
Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi

**MIFTAH ELFREDA ALSEPKY HADI
A 252 054**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2026**

**STUDI *IN SILICO* PENAMBATAN MOLEKUL PIPERIN TERHADAP
PROTEIN PEMBENTUKAN BIOFILM PADA *Methicillin-resistant*
Staphylococcus aureus (MRSA)**

MIFTAH ELFREDA ALSEPKY HADI

A 252 054

Juli 2026

Disetujui oleh :

Pembimbing



Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek

Pembimbing



apt. Khairunnisa Sy., M.S.Farm

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Skripsi ini saya persembahkan kepada Ayah dan Ibu tercinta sebagai wujud rasa syukur dan terima kasih atas doa, kasih sayang, serta pengorbanan yang tak pernah putus. Semoga Allah SWT membalas setiap pengorbanan Ayah dan Ibu dengan keberkahan dan kebahagiaan di dunia maupun di akhirat. "sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan." (QS. Al-Insyirah 94: Ayat 6)

ABSTRAK

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) merupakan bakteri patogen yang mampu membentuk biofilm sehingga meningkatkan resistensi terhadap antibiotik. Piperin sebagai senyawa aktif utama pada *Piper nigrum* L. diketahui memiliki aktivitas antibiofilm dan berpotensi dikembangkan sebagai inhibitor pembentukan biofilm. Penelitian ini bertujuan menganalisis nilai energi ikatan piperin terhadap protein target pembentuk biofilm MRSA serta mengevaluasi potensinya sebagai inhibitor berdasarkan interaksi molekuler. Penelitian dilakukan secara *in silico* menggunakan metode penambatan molekul terhadap sembilan protein target pembentuk biofilm MRSA, yaitu ClfA, FnbA, SarA, IcaA, IcaB, IcaC, IcaD, ArgB, dan ArgC. Struktur protein diperoleh dari UniProt dan AlphaFold, sedangkan struktur ligan diperoleh dari PubChem. Penambatan molekul dilakukan menggunakan AutoDock Vina dengan pendekatan *blind docking*, sedangkan visualisasi interaksi dilakukan menggunakan BIOVIA Discovery Studio. Piperin mampu berikatan dengan seluruh protein target dengan nilai energi ikatan antara -6,4 hingga -8,5 kkal/mol. Nilai energi ikatan terbaik diperoleh pada protein IcaA, yaitu -8,5 kkal/mol. Visualisasi interaksi menunjukkan bahwa piperin membentuk ikatan hidrogen, interaksi hidrofobik, dan interaksi elektrostatik pada sisi pengikatan. Berdasarkan hasil tersebut, piperin berpotensi sebagai kandidat senyawa antibiofilm terhadap MRSA, dengan protein IcaA sebagai target yang paling potensial untuk menghambat sintesis *polysaccharide intercellular adhesin* (PIA) yang berperan penting dalam pembentukan biofilm.

Kata kunci: biofilm, MRSA, penambatan molekul, piperin.

ABSTRACT

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) is a pathogenic bacterium capable of forming biofilms, thereby increasing resistance to antibiotics. Piperine, the major bioactive compound of Piper nigrum L., is known to possess antibiofilm activity and has the potential to be developed as a biofilm formation inhibitor. This study aimed to analyze the binding energy of piperine against MRSA biofilm-forming target proteins and evaluate its potential as an inhibitor based on molecular interactions. An in silico molecular docking approach was conducted on nine MRSA biofilm-forming target proteins, namely ClfA, FnbA, SarA, IcaA, IcaB, IcaC, IcaD, ArgB, and ArgC. Protein structures were obtained from UniProt and AlphaFold, while the ligand structure was retrieved from PubChem. Molecular docking was performed using AutoDock Vina with a blind docking approach, and interaction visualization was carried out using BIOVIA Discovery Studio. Piperine bound to all target proteins with binding energy values ranging from -6.4 to -8.5 kcal/mol. The lowest binding energy was observed for IcaA (-8.5 kcal/mol). Interaction visualization revealed hydrogen bonds, hydrophobic interactions, and electrostatic interactions at the binding site. These findings suggested that piperine has the potential to serve as an antibiofilm candidate against MRSA, with IcaA identified as the most promising target for inhibiting the synthesis of polysaccharide intercellular adhesin (PIA), which plays an essential role in biofilm formation.

Keywords: biofilm, MRSA, molecular docking, piperine.

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas rahmat, karunia, dan ridha-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan skripsi yang berjudul "**Studi *In Silico* Penambatan Molekul Piperin terhadap Protein Pembentukan Biofilm pada *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)**".

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi pada Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Umi Baroroh, S.Si., M.Biotek. dan apt. Khairunnisa Sy., M.S.Farm. selaku dosen pembimbing yang telah memberikan bimbingan, arahan, motivasi, serta saran selama proses penelitian dan penyusunan skripsi ini. Pada kesempatan ini, penulis juga menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
2. Dr. apt. Diki Prayugo, M.Si., selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
3. Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi dan selaku dosen wali yang telah memberikan arahan dan motivasi kepada penulis.
4. Seluruh dosen, tenaga kependidikan, dan karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.
5. Serta sahabat-sahabat angkatan 2022 yang telah memberikan inspirasi dan kegembiraan selama penulis kuliah di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih memiliki kekurangan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi penyempurnaan karya ilmiah ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang farmasi.

Bandung, Juli 2026

Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
KUTIPAN.....	ii
PERSEMBAHAN	iii
ABSTRAK	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Kegunaan Penelitian	3
1.5 Waktu dan Tempat Penelitian	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Tanaman Lada Putih (<i>Piper nigrum</i> L.)	4
2.1.1 Karakteristik Tanaman Lada Putih (<i>Piper nigrum</i> L.)	4
2.2 Piperin.....	5
2.2.1 Definisi Piperin	5
2.2.2 Struktur Kimia Piperin	5
2.2.3 Sifat Fisikokimia Piperin	5
2.2.4 Aktivitas Biologis Piperin	6
2.2.5 Mekanisme Piperin sebagai Agen Antibiofilm	6
2.3 <i>Staphylococcus aureus</i>	6
2.3.1 Karakteristik <i>Staphylococcus aureus</i>	6
2.3.2 Faktor Virulensi <i>Staphylococcus aureus</i>	7
2.3.3 Resistensi Antibiotik pada <i>Staphylococcus aureus</i>	8
2.4 Biofilm.....	8
2.4.1 Definisi Biofilm	8
2.4.2 Struktur Matriks (EPS)	8
2.4.3 Faktor yang Mempengaruhi Pembentukan Biofilm.....	9
2.5 Mekanisme Pembentukan Biofilm pada <i>Staphylococcus aureus</i> ..	9
2.6 Pengaruh Biofilm terhadap Resistensi Antibiotik	11
2.7 Asam Amino	11
2.8 Pendekatan <i>In Silico</i> dan Penambatan Molekul	12
2.9 Penelitian Terdahulu	13
BAB III TATA KERJA	15
3.1 Alat	15
3.2 Bahan	15
3.3 Metode Penelitian	15
3.3.1 Pengambilan Struktur Protein Target	15

3.3.2	Pembersihan, Perbaikan, dan Preparasi Protein Target.....	16
3.3.3	Pemilihan dan Preparasi Ligan	16
3.3.4	Penentuan <i>Grid Box</i> pada Protein dan Ligan	17
3.3.5	Proses Penambatan Molekul	17
3.3.6	Visualisasi dan Analisis Interaksi.....	17
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	19
4.1	Analisis Nilai Energi Ikatan Piperin terhadap Protein Target Biofilm <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA).....	19
4.1.1	Pengambilan Struktur Protein Target	20
4.1.2	Pembersihan, Perbaikan, dan Preparasi Protein Target.....	21
4.1.3	Pemilihan dan Preparasi Ligan	23
4.1.4	Penentuan <i>Grid Box</i> pada Protein dan Ligan	24
4.1.5	Proses Penambatan Molekul	24
4.2	Analisis Potensi Piperin sebagai Inhibitor Pembentukan Biofilm pada <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA) Berdasarkan Interaksi Molekuler	33
4.2.1	Visualisasi dan Analisis Interaksi.....	33
BAB V	PENUTUP.....	50
5.1	Simpulan.....	50
5.2	Alur Penelitian Selanjutnya	50
DAFTAR PUSTAKA		51
LAMPIRAN		57

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Kode Asam Amino	12
2.2 Penelitian Terdahulu tentang Piperin terhadap Bakteri melalui Pendekatan <i>In Silico</i>	14
4.1 Hasil Evaluasi dan Pemilihan Model Struktur Protein Terbaik Hasil GalaxyWEB	21
4.2 Nilai Energi Ikatan Mode 1 Piperin terhadap Protein Target Pembentuk Biofilm MRSA	25
4.3 Hasil Pengelompokan Klaster pada Masing-Masing Protein Target.....	26
4.4 Perbandingan Nilai Energi Ikatan Piperin dan Kurkumin terhadap Protein Target	30
4.5 Jumlah Ikatan Piperin dan Kurkumin terhadap Protein Target	34
4.6 Residu Asam Amino Piperin dan Kurkumin terhadap Protein Target	36

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Lada Putih (<i>Piper nigrum</i> L.).....	4
2.2 Struktur Kimia Piperine CID 638024	5
2.3 <i>Staphylococcus aureus</i>	7
2.4 <i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	8
2.5 Struktur Protein Target	10
2.6 Tahapan Pembentukan Biofilm dan Komposisi Matriks Biofilm	10
2.7 Proses Penambatan Molekul Antara Ligan dan Protein.....	13
4.1 Struktur Protein Target	20
4.2 Struktur Protein Target setelah dipreparasi	23
4.3 Hasil Preparasi Ligan	23
4.4 Hasil visualisasi dua dimensi interaksi Piperin dan Kurkumin pada Protein Target	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Penambatan Molekul.....	57
2. Hasil Visualisasi Dua Dimensi.....	66

DAFTAR PUSTAKA

- A. Wahyu Suryadi Ningrat. (2022). Docking Molekuler Senyawa Brazilein Herba *Caesalpinia Sappan* Lignum Pada *Mycobacterium Tuberculosis* Inha Sebagai Antituberkulosis. *Inhealth : Indonesian Health Journal*, 1(1), 29–34.
- Abebe, A. A., & Birhanu, A. G. (2023). Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Mechanisms Underlying Drug Resistance Development and Novel Strategies to Combat. *Infection and Drug Resistance*, 16(November), 7641–7662.
- Agoes M Jacob*, Nurjanah, L. A. B. L., & Teknologi. (2019). *Karakteristik Protein Dan Asam Amino Daging Rajungan (Portunus Pelagicus) Akibat Pengukusan The Effect Of Steaming On Protein And Amino Acid Characteristic Of*. 15, 156–163.
- Al-hafizh, F., & Alamsyah. (2024). Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences. *Indonesian Journal of Mathematics and Natural Sciences*, 47(1), 1–11.
- Alotaibi, G. F. (2021). Factors Influencing Bacterial Biofilm Formation and Development. *American Journal of Biomedical Science & Research*, 12(6), 617–626.
- Amin, S., Mustafidah, S., Nabila, N. S., & Maharani, C. (2025). Review Artikel: Pendekatan in Silico dalam Kimia Medisinal tentang Resistensi Antibiotik. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 5(1), 31–39.
- Amin, S., Rosmiyati, R., Aprillia, A. Y., Adlina, S., Prasetyo, A., Farmasi, P. S., Bakti, U., Husada, T., Farmasi, P. S., Perjuangan, U., Farmasi, P. S., & Selatan, J. (2023). *Penambatan Senyawa Antivirus Pada Reseptor Non Structural Protein Sebagai Agen Terapeutik Covid-19*. 23, 51–61.
- Aparicio-Blanco, J., Vishwakarma, N., Lehr, C. M., Prestidge, C. A., Thomas, N., Roberts, R. J., Thorn, C. R., & Melero, A. (2024). Antibiotic resistance and tolerance: What can drug delivery do against this global threat? *Drug Delivery and Translational Research*, 14(6), 1725–1734.
- Arcan, S. K. C., Yatip, P., Munyoo, B., Maningas, M. B. B., Soowannayan, C., & Guzman, J. P. M. D. (2025). Attenuating *Vibrio harveyi* virulence through quorum sensing interference using piperine: An *in vitro* and *in silico* approach. *Journal of Fish Diseases*, 48(5), e14094.
- Archer, N. K., Mazaitis, M. J., William Costerton, J., Leid, J. G., Powers, M. E., & Shirtliff, M. E. (2017). *Staphylococcus aureus* biofilms: Properties, regulation and roles in human disease. *Virulence*, 2(5), 445–459.
- Arciola, C. R., Campoccia, D., Ravaoli, S., & Montanaro, L. (2015). *Polysaccharide intercellular adhesin in biofilm : structural and regulatory aspects*. 5(February), 1–10.
- Arief, R. W., Mustikawati, D. R., & Asnawi, R. (2020). Karakteristik Mutu Lada Hitam dan Lada Putih dari Beberapa Kabupaten Sentra Lada di Lampung. *Prosiding Seminar Nasional Fakultas Pertanian UNS*, 4(1), 111–116.
- Assefa, M. (2022). Biofilm-Associated Multi-Drug Resistance in Hospital-Acquired Infections : A Review. *Infection and Drug Resistance*, August, 5061–5068.
- Berlanga, M., & Guerrero, R. (2016). Living together in biofilms: The microbial cell factory and its biotechnological implications. *Microbial Cell Factories*, 15(1), 1–11.
- BIOVIA, D. S. (2021). *Discovery Studio Visualizer* (2021). Dassault Systèmes BIOVIA.

- Blanes-mira, C., Fern, P., Andr, J. De, Ferrer-montiel, A., Fern, G., & Fern, A. (2023). *Comprehensive Survey of Consensus Docking for High-Throughput Virtual Screening*.
- Boangmanaludan, R. K., & Zuhrotun, A. (2018). Potensi khasiat obat tanaman marga piper. *Jurnal Farmaka*, 16(3), 204–212.
- Carbone, J., Ghidini, A., Romano, A., & Gentilucci, L. (2022). *PacDOCK : A Web Server for Positional Distance-Based and Interaction-Based Analysis of Docking Results*.
- Chaudhary, B. L., Bisht, D., & Faujdar, S. S. (2021). Biofilm formation and its association with antibiotic susceptibility pattern in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 15(4), 2041–2049.
- Dan, H., Lada, B., Piper, P., Yang, L., Putu, N., Hikmawanti, E., Aulia, C., & Viransa, V. P. (2016). *Kandungan Piperin Dalam Ekstrak Buah Lada Diekstraksi Dengan Variasi Konsentrasi Etanol Menggunakan Metode Klt-Densitometri The Content Of Piperine In Black And White Pepper Fruits (Piper Nigrum L .) Extracted With Variation Of Ethanol Concentrations Usi*. 13(2), 173–185.
- Das, Sharmistha; Malik, Moumita; Dastidar, Debabrata Ghosh; Roy, Ritwik; Paul, Payel; Sarkar, Sarita; Chakraborty, Poulomi; Maity, Alakesh; Dasgupta, Monikankana; Das Gupta, Anirban; Chatterjee, Sudipta; Sarker, Ranojit Kumar; Maiti, Debasish; Tribedi, P. (2024). Piperine, a phytochemical prevents the biofilm city of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A biochemical approach to understand the underlying mechanism. *Microbial Pathogenesis*, 189, 106601.
- Das, S., & Paul, P. (2021). *Piperine Exhibits Promising Antibio lm Activity Against Staphylococcus Aureus by Accumulating Reactive Oxygen Species (ROS)*. 1–20.
- Das, S., Malik, M., Dastidar, D. G., Roy, R., Paul, P., Sarkar, S., Chakraborty, P., Maity, A., Dasgupta, M., Das Gupta, A., Chatterjee, S., Sarker, R. K., Maiti, D., & Tribedi, P. (2024). Piperine, a phytochemical prevents the biofilm city of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A biochemical approach to understand the underlying mechanism. *Microbial Pathogenesis*, 189, 106601.
- Fatihatul Makia, F., & Amin, S. (2025). Pendekatan In Silico dalam Penemuan Senyawa Bioaktif Tanaman sebagai Kandidat Obat Antidiabetes. *OBAT: Jurnal Riset Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 3(6), 127–143.
- Fayisa, W. O., & Tuli, N. F. (2023). Review on *Staphylococcus Aureus*. *Int J of Nursing Care and Research*, 1(2), 1–8. <https://www.researchgate.net/publication/378292546>
- G.Syahputra1*, L.Ambarsari1, 2, T.Sumaryada2, 3. (2018). Simulasi Docking Kurkumin Enol , Bisdemetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*, 10(1), 55–67.
- Gutnik, D., Evseev, P., & Miroshnikov, K. (2023). *Using AlphaFold Predictions in Viral Research*. *March*, 3705–3732.
- Hafids, S., Santoso, I. F. Y. M., Azis, A., Susanto, R. F. G. J. B., & ISBN. (2026). *Statistika Dan Probabilitas* (Y. Novita (ed.); I). CV HEI PUBLISHING INDONESIA.
- Hakiki, A. (2024). *Studi Molecular Docking dan Prediksi ADMET Senyawa Turunan Kurkumin Sebagai Inhibitor Kasein Kinase 2- α*. 5(2).
- Harmalkar, A., & Gray, J. J. (2022). *Advances to tackle backbone flexibility in protein*

- docking. 178–186.
- Herman-bausier, P., Labate, C., Towell, A. M., Derclaye, S., & Geoghegan, J. A. (2018). *Staphylococcus aureus clumping factor A is a force-sensitive molecular switch that activates bacterial adhesion*. 1–6.
- Husna, A. C. (2018). Peranan Protein Adhesi Matriks Ekstraselular Dalam. *Jurnal Averrous*, 4(2), 1–5.
- Illahi, A. D. (2026). *Pendekatan Molecular Docking dalam Metode Penemuan Obat Berbasis Struktur : Sebuah Tinjauan*. 8(June), 110–127.
- Ipan, G., Yudi, S. P., & Evahelda. (2021). *Upaya Optimalisasi Usahatani Lada Putih (Muntok White Paper)*. www.pustakaaksara.co.id
- Irfandi, R., Putri, S. E., Pratiwi, D. E., & Side, S. (2025). Pelatihan Simulasi Molecular Docking Metode PLANTS pada Mahasiswa Program Studi Kimia FMIPA Universitas Negeri Makassar. *Mammiri: Jurnal Pengabdian Masyarakat Issn.*, 2(2), 62–66.
- Irresta Zainistya Putri¹, M. Chair Effendi¹, S. (2017). Perbedaan Efek Antibakteri Ekstrak Etanol Lada Hitam (Piper Nigrum L.) dengan Ekstrak Etanol Lada Putih (Piper Nigrum L.) terhadap Streptococcus Mutans secara In Vitro. *E-Prodenta Journal of Dentistry*.
- Ismail, Rahmatia, S., Basri, M., Supu, J., Sukriyadi, & Baharuddin. (2025). Diversifikasi Produk Lada Hitam (Piper nigrum L.) Sebagai Obat Herbal Tuberkulosis Paru. *Bhakti Persada Jurnal Aplikasi IPTEKS*, 11(1), 1–9.
- Izza, A. R. F., Tambunan, F. M. A., & Maulina, D. (2023). Karakterisasi Dan Skrining Fitokimia Buah Lada Putih (Piperis albi fructus). *Indonesian Journal of Health Science*, 3(1), 1–6.
- Jumaah, N., Joshi, S. R., & Sandai, D. A. (2014). Prevalence of bacterial contamination when using a diversion pouch during blood collection: A single center study in Malaysia. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, 21(3), 47–53.
- Karygianni, L., Ren, Z., Koo, H., & Thurnheer, T. (2020). Biofilm Matrixome: Extracellular Components in Structured Microbial Communities. *Trends in Microbiology*, 28(8), 668–681.
- Kashi, M., Noei, M., Chegini, Z., & Shariati, A. (2024). *Natural compounds in the fight against Staphylococcus aureus biofilms : a review of antibiofilm strategies*. November, 1–25.
- Katrin Schilcher, a A. R. H. (2020). *Staphylococcal Biofilm Development: Structure, Regulation, and Treatment Strategies* Katrin. 84(3), 1–36.
- Kemenkes. (2023). Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023. *Kemenkes*, 235.
- Khaleghian, M., Sahrayi, H., Hafezi, Y., & Mirshafeeyan, M. (2023). *Supporting information : In-silico design and mechanistic study of niosomes encapsulated curcumin against multidrug-resistant Staphylococcus aureus biofilms*. 1–17.
- Khaleghian, M., Sahrayi, H., Hafezi, Y., Mirshafeeyan, M., Moghaddam, Z. S., Farasati Far, B., Noorbazargan, H., Mirzaie, A., & Ren, Q. (2023). In silico design and mechanistic study of niosome-encapsulated curcumin against multidrug-resistant Staphylococcus aureus biofilms. *Frontiers in Microbiology*, 14.
- Khalil, M. (2023). Simulasi Molecular Docking Senyawa Coumestrol dengan Protein Kapsid Virus Hepatitis B : Studi In Silico Potensi Senyawa Alami Molecular Docking Simulation of Coumestrol with Hepatitis B Virus Capsid Protein : An In Silico Study of the Potential of Natural. *Pendidikan Sains Dan Biologi*, 10(1), 138–148.

- Kwan, B. W., Valenta, J. A., Benedik, M. J., & Wood, T. K. (2017). Arrested protein synthesis increases persister-like cell formation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(3), 1468–1473.
- Ma, Z., Ajibade, A., & Zou, X. (2025). *Docking strategies for predicting protein-ligand interactions and their application to structure-based drug design*. 24(3).
- Masula, A. F., Puspitasari, D., W, E. S. S., Ummah, K., & Rokhmatin, D. (2018). *Docking Molekuler Senyawa Metabolit Sekunder Lantana Camara Sebagai Antiinflamasi Terhadap Enzim*. 4(2), 79–83.
- Mishra, S., & Hansora, D. (2018). Iron and Physical Activity: Bioavailability Enhancers, Properties of Black Pepper (Bioperine®) and Potential Applications. *Graphene Nanomaterials*, 137–259.
- Mlynarczyk-Bonikowska, B., & Rudnicka, L. (2025). The Pathogenicity Mechanisms of Staphylococcus aureus. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(24), 2–6.
- Muhamad Khudzaifi1*, Saskia Amini Kalsum1, A. Z. N. (2024). Molecular Docking Senyawa Flavonoid Daun Sirsak (Annona Muricata L.) Terhadap Reseptor Estrogen Alfa (Re-A) Sebagai Kandidat Obat Antikanker Payudara. *Sains Medisina*, 3(1), 1–9.
- Mulat, M., Banicod, R. J. S., Tabassum, N., Javaid, A., Karthikeyan, A., Jeong, G. J., Kim, Y. M., Jung, W. K., & Khan, F. (2025). Multiple Strategies for the Application of Medicinal Plant-Derived Bioactive Compounds in Controlling Microbial Biofilm and Virulence Properties. *Antibiotics*, 14(6), 1–52.
- Mustikaningrum, M., Arista, D., Dwi Nyamiati, R., & Eko Dodi, N. (2023). Evaluasi Nilai Difusifitas Pelarut dan Konstanta Kecepatan Ekstraksi pada Isolasi Piperin Lada Hitam Evaluation of Diffusivity Values and Extraction Speed Constants on Black Pepper Piperine Isolation. *Jurnal Ilmiah Teknik Kimia*, 20(1), 47–51.
- Nag, A., Paul, S., Banerjee, R., & Kundu, R. (2020). *In silico study of some selective phytochemicals against a hypothetical SARS-CoV-2 spike RBD using molecular docking tools*. January.
- Najib, A., Razak, R., Muhtahid, I. F., Farmakognosi-fitokimia, L., Farmasi, F., & Indonesia, U. M. (2023). *Studi Penambatan Molekuler Senyawa Tectoquinone Terhadap Enzim α -Glukosidase*. 10(2), 67–78.
- Nguyen, H. T. T., Nguyen, T. H., & Otto, M. (2020). The staphylococcal exopolysaccharide PIA – Biosynthesis and role in biofilm formation, colonization, and infection. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18, 3324–3334.
- NIH National Library of Medicine. (2025). *PubChem Compound Summary for Piperine, CID 638024*. National Center for Biotechnology Information (NCBI).
- Noraffandy Yahaya & Nur Fazila i Salleh. (2020). *Prediksi Kandungan Kimia Utama Oleoresin Lada Putih (Piper nigrum) Menggunakan Scio Portable NIR Spectrometer*. 21(1), 1–9.
- Nur Khairunnisa1, KLisa Yuniati2, Andi St. Fahirah Aarsal3, Hermiaty4, R. F. S. (2023). Efektifitas Ekstrak Daun Kemangi & Ekstrak Daun Sirih Merah sebagai Anti Mikroba Staphylococcus aureus Penyebab Furunkle. *Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 3(2), 106–111.
- Octavia, M. D., Zaini, E., Hasmiwati, H., & Revila, G. (2024). Isolasi Piperin Dari Lada Hitam (Piper nigrum l.) dan Uji Kemurniannya. *Jurnal Farmasi Higea*, 16(1), 52.

- Olson, O. T. and A. J. (2016). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J Comput Chem*, 31(2), 455–461.
- Pantsar, T., & Poso, A. (2018). *Binding Affinity via Docking : Fact and Fiction*. 1–11.
- Peng, Q., Tang, X., Dong, W., Sun, N., & Yuan, W. (2023). A Review of Biofilm Formation of Staphylococcus aureus and Its Regulation Mechanism. *Antibiotics*, 12(1), 1–21.
- Periasamy, S., Joo, H. S., Duong, A. C., Bach, T. H. L., Tan, V. Y., Chatterjee, S. S., Cheung, G. Y. C., & Otto, M. (2016). How Staphylococcus aureus biofilms develop their characteristic structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(4), 1281–1286.
- Periferakis, A. T., Adalis, G. M., Periferakis, A., Troumpata, L., Periferakis, K., Dragosloveanu, C. D. M., Caruntu, A., Savulescu-Fiedler, I., Dragosloveanu, S., Scheau, A. E., Badarau, I. A., Scheau, C., & Caruntu, C. (2025). The Multifaceted Antimicrobial Profile of Piperine in Infectious Disease Management: Current Perspectives and Potential. *Pharmaceuticals*, 18(10), 1–25.
- Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). *Molecular Docking : Shifting Paradigms in Drug Discovery*.
- Prasetio, M, Barliana, & I, M. (2016). Article Review: Gen MecA sebagai Faktor Munculnya Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus (MRSA). *Farmaka*, 14(3), 53–61.
- Putri Nabila Thalib^{1*}, Akram La Kilo¹, Weny J. A Musal¹, Yuszda K. Salimi¹, La Alio¹, L. O. A. (2026). Studi In Silico Senyawa Methyl 4-hydroxycinnamate Sebagai Aktivator P53 pada Kanker Serviks Melalui Pendekatan Molecular Docking. *Jurnal Entropi*, 21.
- Rachmawati, Y., Zuhroh, N., & Kunci, K. (2026). *Studi Molecular Docking Interaksi Myosin dan Polisakarida untuk Prediksi Sifat Gel Protein Udang The Study of Molecular Docking of Myosin and Polysaccharide Interactions to Predict Protein Gel Characteristics of Shrimp*. 5(1), 9–18.
- Ramadhan, F., Nugroho, Y. E., & Faizal, I. A. (2025). Inhibitory Effect of Nutmeg (Myristica fragrans) Leaf Extract on Biofilm Formation by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *Journal of Indonesian Medical Laboratory and Science (JoIMedLabS)*, 6(2), 122–131.
- Reynaldi, M., Faradilla, A., Nurbaeti, S., Ih, H., & Fajriaty, I. (2023). Molecular Docking Senyawa pada Komposisi Cincalok terhadap Reseptor Plasmodium Falciparum Dihydroorotate Dehydrogenase. *Journal Pharmacy of Tanjungpura*, 1(1), 1–12.
- Risvina, A., Ajie, E., & Yanuar, R. S. (2025). *Potensi Senyawa pada Tanaman Secang (Caesalpinia sappan) dalam Menghambat Enzim COX-2 sebagai Antiinflamasi*. 3(2), 30–39.
- Ruswanto^{1*}, Nur Rahayuningsih¹, Febby Pratama¹, U. M. (2025). *Desain Dan Studi In-Silico Turunan Tiourea Sebagai Kandidat Radiofarmaka 131I-Thiourea Untuk Kanker Payudara*. 8(1), 133–150.
- Samrot, A. V, Mohamed, A. A., Faradjeva, E., Jie, L. S., Sze, C. H., Arif, A., Sean, T. C., Michael, E. N., Mun, C. Y., Qi, N. X., Mok, P. L., & Kumar, S. S. (2021). *Mechanisms and Impact of Biofilms and Targeting of Biofilms Using Bioactive Compounds — A Review*. 1–28.
- Sandi, N. A., Wanahari, T. A., MacPhillamy, I., Salasia, S. I. O., Mappakaya, B. A.,

- & Kusumawati, A. (2015). Staphylococcus aureus vaccine candidate from MRSA isolates: The prospect of a multivalent vaccine. *American Journal of Infectious Diseases*, 11(3), 54–62.
- Scp. (2025). *Tanaman Lada*. PT Surya Cipta Perkasa. <https://scp.co.id/budidaya/tanaman-lada->
- Setiawan, H., Irawan, I., Matematika, D., Matematika, F., Alam, P., & Teknologi, I. (2017). *Kajian Pendekatan Penempatan Ligan pada Protein Menggunakan Algoritma Genetika*. 6(2), 2–6.
- Sharma, S., Mohler, J., Mahajan, S. D., Schwartz, S. A., Bruggemann, L., & Aalinkel, R. (2024). Correction to: Microbial Biofilm: A Review on Formation, Infection, Antibiotic Resistance, Control Measures, and Innovative Treatment (Microorganisms, (2023), 11, 6, (1614), 10.3390/microorganisms11061614). *Microorganisms*, 12(10), 1–33.
- Spandana Makeneni†, David F. Thieker, and R. J. W. (2018). *Applying Pose Clustering and MD Simulations To Eliminate False Positives in Molecular Docking Spandana*. 58(3), 605–614.
- The UniProt Consortium. (2025). *UniProt: The Universal Protein Knowledgebase*. UniProt. <https://www.uniprot.org/>
- Weni, M., Safithri, M., & Seno, D. S. H. (2020). *Molecular Docking of Active Compounds Piper crocatum on The Alpha- Glucosidase Enzyme as Antidiabetic Penambatan Molekuler Senyawa Aktif Daun Sirih Merah (Piper Crocatum) terhadap Enzim Alfa-Glukosidase sebagai Antidiabetes*. 7(2).
- Wirasuta, I. M. A. G. S. D. R. A. P. Y. P. S. P. N. L. P. V. (2015). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Buah Lada Hitam (Piper nigrum L.) Terhadap Bakteri Propionibacterium acnes. *Jurnal Farmasi Udayana*, 40–43.
- Yeni, N. (2022). Homology Modeling Epitopes of Kirsten Rat Sarcoma (KRAS) G12D, G12V and 2 G12R as Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Vaccine Candidates. *Turkish Computational and Theoretical Chemistry*, September 2022.
- Yu, J., Han, W., Xu, Y., Shen, L., Zhao, H., Zhang, J., Xiao, Y., Guo, Y., & Yu, F. (2024). Biofilm-producing ability of methicillin-resistant Staphylococcus aureus clinically isolated in China. *BMC Microbiology*, 24(1), 1–9.
- Zhao, L., Zhu, Y., Wang, J., Wen, N., Wang, C., & Cheng, L. (2022). Mini review A brief review of protein – ligand interaction prediction. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 20, 2831–2838.