

SIMULASI DINAMIKA MOLEKULAR SENYAWA TURUNAN LINKOMICYN PADA PROTEIN 3IRH SEBAGAI ANTIBIOTIK PENGHAHMBAT RESISTENSI BAKTERI STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE MENGGUNAKAN APLIKASI GROMACS

RISMAN ALDIYANA PRATAMA¹, RUSWANTO²

¹Program Studi Farmasi, Universitas Perjuangan, Tasikmalaya

Prodi Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada, Tasikmalaya

Email: pratamarisman07@gmail.com

ABSTRAK

Pemodelan interaksi senyawa lincomicyln (LCM) turunan ke-2 dan protein pembawa dengan reseptor telah dilakukan menggunakan metode penambatan molekul dan dinamika molekul. Gromacs 5.14 digunakan pada simulasi ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi lincomicyln dengan turunannya sebagai anti bakteri untuk menghambat resistensi bakteri Streptococcus pneumoniae

Tahapan penelitian dilakukan dalam dua bagian besar secara berurutan. Tahapan pertama adalah simulasi penambatan molekul hingga diperoleh struktur senyawa obat yang paling baik. Kompleks dengan reseptor dan struktur terbaik tersebut kemudian disimulasikan dengan metode dinamika molekul dalam pelarut air pada tahapan yang kedua.

Tujuan penelitian : bertujuan untuk mengetahui aktivitas senyawa podophyllotoxin terhadap anti kanker menggunakan metode molekuler dinamik.

Kata kunci: LCM-2 , penambatan molekul, dinamika molekul

PENDAHULUAN

Antibiotik adalah jenis senyawa obat yang digunakan untuk mengobati infeksi oleh bakteri. Kendala yang dialami dalam pemakaian antibiotik adalah resistensi terhadap jenis tertentu dan ketidakstabilan struktur molekul antibiotik. Pengembangan antibiotik jenis baru perlu dilakukan untuk mengatasi masalah tersebut. Salah satu jenis antibiotik yang dapat dikembangkan lebih lanjut adalah antibiotik golongan makrolid.

Pneumonia merupakan peradangan paru yang disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri, virus, jamur dan protozoa. Pneumonia sendiri dapat terjadi dari masyarakat (pneumonia komunitas) dan dapat juga terjadi di rumah sakit (pneumonia nosokomial) . Pada tahun 2009 angka kejadian pneumonia di Indonesia sebesar 86% sedangkan di Jawa Tengah sebesar 26,76% . Populasi yang rentan terserang pneumonia adalah anak-anak usia kurang dari 2 tahun, usia lanjut lebih dari 65 tahun dan orang yang memiliki masalah kesehatan (malnutrisi, gangguan imunologi).

Walaupun antibiotik dipercaya dapat bekerja selektif untuk membunuh bakteri penyebab infeksi pada lebih 50 tahun terakhir ini tetapi ternyata ada kasus yang menunjukkan bahwa antibiotik tidak dapat lagi mengobati penyakit infeksi yang disebabkan bakteri patogen. Hal ini disebabkan karena telah terjadi resistensi bakteri patogen terhadap antibiotik yang menjadikan efek terapi tidak dapat tercapai (Kuswandi, 2011).

Untuk mencapai efek farmakologi yang baik selain membuat percobaan basah pada setiap senyawa yang di uji, adapun penunjang lainnya dengan menggunakan sistem berbasis komputasi hal ini dapat membantu bagaimana aktifitas obat di dalam tubuh

terhadap reseptor yang ada. Metode ini dilakukan dengan sistem aplikasi autodock ataupun molekular dinamik. Saat ini, desain dan penemuan obat telah banyak dilakukan dengan bantuan computer (Mardianingrum, 2019; Ruswanto, 2018; Ruswanto, 2013; Ruswanto, 2015; Ruswanto, 2017).

Komputer menjadi sarana penting bagi kehidupan masyarakat, terutama dalam bidang kimia. Sekarang ini cukup banyak aplikasi-aplikasi kimia non-komersial tersedia dalam versi windows maupun linux. Aplikasi-aplikasi tersebut sangat bermanfaat tidak hanya dalam memvisualisasikan struktur molekul tapi juga untuk melakukan simulasi dinamika molekuler. Dinamika Molekuler merupakan suatu metode simulasi dengan media komputer yang memungkinkan untuk merepresentasikan interaksi molekul-molekul atom dalam jangka waktu tertentu.

Teknik ini berdasarkan pada persamaan hukum newton dan hukum mekanika klasik. aGromacs merupakan salah satu aplikasi yang dapat melakukan simulasi dinamika molekuler berdasarkan persamaan hukum newton. Gromacs pertama kali dikenalkan oleh Universitas Groningen sebagai mesin simulasi dinamika molekular.

METODOLOGI PERCOBAAN

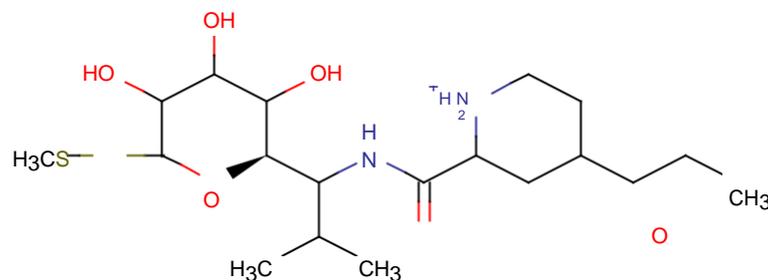
TERIDIRI DARI

Alat(DISAMAIN JUGA BOLEH)

Peralatan yang digunakan berupaperangkat keras dan lunak. Perangkat keras yang digunakan berupa personal computer dengan spesifikasi Intel® Core™ i5-8400 CPU @ 2.80GHz, 8.00 GB of RAM 64-bit Operating System serta perangkat lunak yang digunakan seperti *GROMACS*, *MarvinSketch*, *MMV*, *VMD*, *Grace*.

Bahan

Gambar 1. Linkomicyn



N-(2-methyl-1-((2*R*)-3,4,5-trihydroxy-6-(methylthio)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propyl)-4-propylpiperidine-2-carboxamide

Simulasi Dinamika Molekular

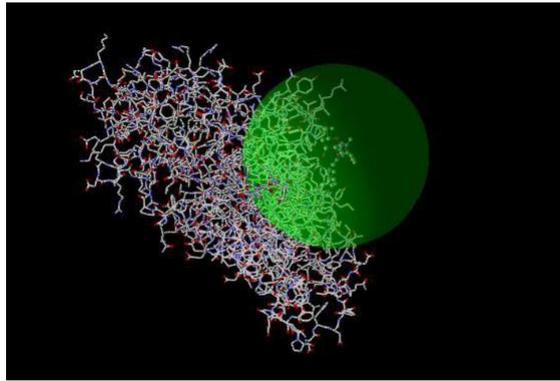
- Pemisahan ligan dan protein dengan MMV
Buka file kompleks.pdb di MMV kemudian pisahkan antara Ligan dan Prorein (yang tealah pengomplekan audock)
- Preparasi Topologi Ligand dan Protein
Pada tahap ini scip yang di gunakan pada terminal lynux dengan memuat atau menggunakan pdb2gmx dan gedit
- build kompleks
Dengam mengubah format menjadi .gro dan menggunakan **editconf** hal ini di lakukan untuk penggabungan unx.gro dengan prot_prosessed.gro menjadi (komplex.gro)

- penyiapan box dan solvasi
\$ gmx editconf -f complex.gro -o newbox.gro -bt dodecahedron -d 1.0
\$ gmx solvate -cp newbox.gro -cs spc216.gro -p topol.top -o solv.gro
- penambahan ion
Copy paste-kan file .mdp
\$ gmx grompp -f ions.mdp -c solv.gro -p topol.top -o ions.tpr
\$ gmx genion -s ions.tpr -o solv_ions.gro -p topol.top -pname NA -nname CL -neutral
- **Minimasi Energi**
Dengan menggunakan scrip **grom** dan **mdrun**
- **Ekuilibrasi**
Dengan menggunakan skrip **make_ndx** dan **genrestr**
- **Simulasi Produksi**
 1. \$ gmx grompp -f md.mdp -c npt.gro -t npt.cpt -p topol.top -n index.ndx -o md_0_10.tpr
 2. \$ gmx mdrun -deffnm md_0_10
- **Analisis MD**
\$ gmx trjconv -s md_0_10.tpr -f md_0_10.xtc -o analisis.xtc -center -pbc mol -ur compact Pilih "1 (protein)" untuk centering, dan "0 (System)" untuk output
Analisis RMSD
\$ gmx rms -s md_0_10.tpr -f analisis.xtc -o rmsd.svg -tu ns Pilih "4 (backbone)"
Analisis RMSF
\$ gmx rmsf -s md_0_10.tpr -f analisis.xtc -o rmsf.svg Pilih "4 (backbone)"
\$ gmx editconf -f md_0_10.gro -o analisis.pdb

HASIL DAN PEMBAHASAN

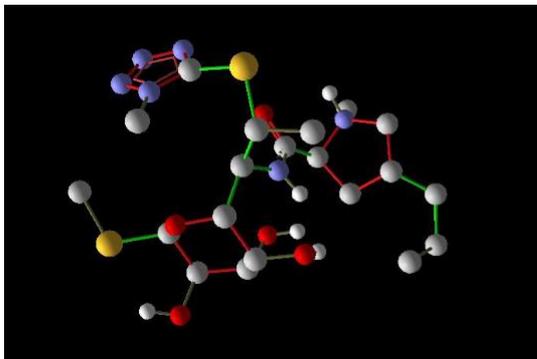
Pada percobaan ini dilakukan visualisasi dengan menggunakan metode molekuler dinamik. Molekular dinamik merupakan metode pengoprasian secara komputasi dengan menitikberatkan pada visualisasi struktur molekul obat juga untuk melakukan simulasi dinamika molekuler. Dinamika Molekuler merupakan suatu metode simulasi dengan media komputer yang memungkinkan untuk merepresentasikan interaksi molekulmolekul atom dalam jangka waktu tertentu.

Pada percobaan ini ligan yang di gunakan merupakan antibiotik golongan klindamicy yaitu Linkomicyn turunan ke-2 (LCM-2). Sebelum dilakukan proses visualisasi dengan metode MD ini. Ligan dan protein yang di gunakan harus dalam keadaan kompleks dimana telah melewati pengomplesan pada metode sebelumnya dengan menggunakan metode autodock. Dapat di lihat hasil pengompleksan pada gamabar di bawah ini :

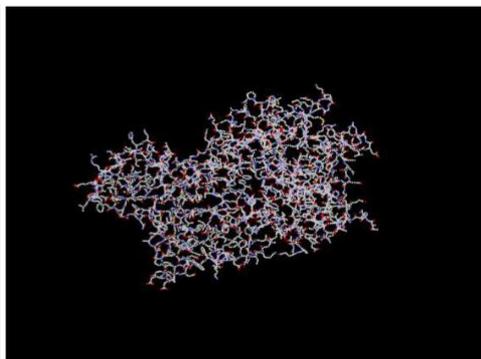


2b.kompleksan autodock

Pada file komplek ini dilakukan pemisahan dengan aplikasi penunjang seperti Molergrro Molecular Viewer (MMV). Setelah di lakukan pemisahan di lanjut dengan penyimpanan file dengan forlmat “.pdb” berikut gambar hasil pemisahan dengan menggunakan MMV :



3b.ligan



3c.protein

Pada permulaan dengan menggunakan MMV pada saat menginmport lakukan sama halnya seperti saat awal dilakukan preparasi yakni hanya meninggalkan ligan dan protein kita.

Kemudian tahap utama dari percobaan ini yakni melakukan proses penambatan gromacs. Tahap pertama yaitu mengubah file .pdb ke .gro, hal ini dilakukan karena aplikasi GROMACS hanya dapat membaca file .pdb sebagai .gro dan dilakukan

pengkompleksan antar protein dan ligan menja dibentuk 1 sistem yangkemudian divisualisasikan dengan molekular dinamik dan di analisis.

Pada percobaan ini didapat hasil hanya sampai pada saat tahap penambahan ion saja yakni dengan penulisan scrip pada linux ” \$ gmx genion -s ions.tpr -o solv_ions.gro -p topol.top -pname NA -nname CL -neutral” hal yang di dapat pada tahap ini ternyata mengalami malfungsi atau analisis error. Dapat di ketahui penyebab error pada tahapan ini yakni ketidakcocokan liga dengan protein yang ada.

```

$? published by the Free Software Foundation; either version 2.1
of the License, or (at your option) any later version.

GROMACS:      gmx editconf, version 2018.1
Executable:   /usr/bin/gmx
Data prefix:  /usr
Working dir:  /media/rendy/CE23-C9EE/ktmed it akhir/lsna
Command line:
gmx editconf -f complex.gro -o newbox.gro -bt dodecahedron -d 1.0

-----
Program:      gmx editconf, version 2018.1
Source file:  src/gromacs/commandline/cmdlineparser.cpp (line 276)
Function:     void gmx::CommandLineParser::parse(int*, char**)

Error in user input:
Invalid command-line options
In command-line option -f
File 'complex.gro' does not exist or is not accessible.
The file could not be opened.
Reason: No such file or directory
(call to fopen() returned error code 2)

For more information and tips for troubleshooting, please check the GROMACS
website at http://www.gromacs.org/Documentation/Errors
-----

```

Setiap protein memiliki jumlah dan urutan asam amino yang spesifik. Struktur dan sifat asam amino bergantung pada sekuens asam amino dalam polipeptida, perubahan asam amino dalam rantai akan menghasilkan protein baru dengan struktur dan fungsi berbeda. Sedangkan ketika berinteraksi dengan protein-ligan interaksi non-kovalen reversibel antara dua molekul biologis (makro). Dalam interaksi non-kovalen tidak ada pembagian elektron seperti dalam interaksi kovalen atau ikatan. Ikatan non-kovalen dapat bergantung pada ikatan hidrogen, gaya hidrofobik, gaya van der Waals, interaksi π - π , interaksi elektrostatik di mana tidak ada elektron yang dibagi di antara dua atau lebih molekul yang terlibat.

Protein merupakan gagasan utama dalam keberhasilan terjadinya efek farmakologi yang diinginkan. Secara sederhana protein merupakan molekul makro yang memiliki sifat amfipol, maka dapat dikatakan sebuah ligan akan berinteraksi dengan reseptor dengan baik apabila telah mencapai atau bergabung secara kompleks dengan protein yang sesuai.

Pada percobaan dengan metode autodock di dapat bahwa aktifitas LCM yang terbaik pada turunan ke-2 dengan dasar nilai bindingside yang cukup tinggi

SENYAWA	RUN	MEAN BINDING ENRGY	LOWEST BINDING ENRGY
induk	10	-3.35	-4,45
T-1	-	-	-
T-2	4	-5.89	-5.89
T-3	7	-4.20	-4.20
T-4	-	-	-
T-5	9	-4.31	-4.31

Molekular dinamik senyawa linkomicyn tidak bisa dijadikan sebagai molekuler dinamik karena pada proses penyiapan topologi, antara ligan senyawa dengan protein tidak dapat digabungkan. Hal ini menjadi kendala pada proses selanjutnya.

KESIMPULAN

Dari percobaan ini didapat bahwa hal yang paling menunggang untuk mencapai keberhasilan suatu obat mencapai efek farmakologi selain khasiat yaitu kesesuaian protein pembawa pada ligan obat. Pada metode molekular dinamik ini kita bisa mengetahui suatu aktifitas obat apakah obat kita baik atau tidak terutama kesetabilan dalam bentuk kompleks nya.

Suatu ikatan protein sangat menunjang keberhasilan obat hal ini seperti yang kita ketahui protein merupakan molekul yang berperan sentral dalam menghasilkan efek farmakologi obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Kuswandi. Percobaan VIII: Asam-Amino dan Protein
- Lindahl, Erik.Parallel Molecular Dynamics:Gromacs. 2 agustus 2006
- Ruswanto, Siswandono, Richa M, Tita N dan Tresna L.(2017). Molecular Docking of 1-Benzoyl-3-Methylthiourea as Anti Cancer Candidate and Its Absorption, Distribution, and Toxicity Prediction, *J. Pharm. Sci & Res.*, Vol. 9(5), pp. 680-684.
- Ruswanto, Mardhiaha, Mardianingrum, R., and Novitriani, K. (2015). Sintesis dan Studi In Silico Senyawa 3-Nitro-N'-[(Pyridin-4-Yl) Carbonyl] Benzohydrazide sebagai Kandidat Antituberkulosis, *Chimica et Natura Acta* 3(2), 54-61.
- Ruswanto, Taufik H. (2013). Desain dan pemodelan molekul turunan 1,3-dibenzoil tiourea sebagai inhibitor chk1 secara in silico. *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada*. 9, 14-21.
- Ruswanto, R., Nofianti, T., Mardianingrum, R., and Lestari, T. (2018). Desain dan Studi In Silico Senyawa Turunan Kuwanon-H sebagai Kandidat Obat Anti-HIV, . *J. Kim. Val.* 4, 57-66.
- Ruswanto, Mardianingrum, R., Nofianti, T., and Rahayuningsih, N. (2017). Synthesis and Molecular Docking of Isonicotinohydrazide Derivatives as Anti-tuberculosis Candidates, *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, Vol. 15(3): 367-371, DOI: <https://doi.org/10.11113/mjfas.v15n3.1030>.
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., Tuslinah, L., & Nurmalik, D. (2018). In silico study of the active compounds in bitter melon (*Momordica charantia* L) as antidiabetic medication. *Pharmaciana*, 8(2), 77-194. <https://doi.org/10.12928/pharmaciana.v8i2.8993>
- Ruswanto, R., Mardianingrum, R., Lestari, T., Nofianti, T., & Siswandono, S. (2018). 1-(4-Hexylbenzoyl)-3-methylthiourea. *MolBank*, 2018(3), 2-6. <https://doi.org/10.3390/M1005>
- Mardianingrum, R., Nuraisah, A., & Ruswanto . (2019). Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Antimalaria Senyawa Turunan Quinoline-pyrazolopyridine, *Journal of Pharmacopolium*, 1(3), 136-142.
- Ruswanto, R., Mustaqim, I., & Tuslinah, L. (2018). Kuersetin : Penghambat Uridin 5-Monofosfat Sintase sebagai Kandidat Antikanker, *ALCHEMY Jurnal Penelitian Kimia*, Vol. 14(2) 2018, 236-252. <https://doi.org/10.20961/alchemy.14.2.14396.236-254>
- Witoelar, Aree.Perancangan dan Analisa Simulasi Dinamika Molekul Ensemble Mikrokanonikal dan Kanonikal dengan Potensial Lennard Jones. Laporan tugas akhir.2002
- Warmada, I Wayan. **Grace: salah satu program grafik 2-dimensi berbasis GUI di lingkungan Linux.** Lab.Geokomputasi, Jurusan Teknik Geologi, FT UGM