

STUDI INTERAKSI SENYAWA BAKU PEMBANDING DARI ANDALAS SITAWA FITOLAB TERHADAP KLEBSIELLA PNEUMONIAE DENGAN IN SILICO

INTERACTION OF REFERENCE SUBSTANCES FROM ANDALAS SITAWA FITOLAB AGAINST KLEBSIELLA PNEUMONIAE BY IN SILICO

Purnawan Pontana Putra^{1*}, Annisa Fauzana¹, Nola Florida¹, Gio Vanny Yusuf¹, Henny Lucida¹

¹Fakultas Farmasi Universitas Andalas

*Corresponding Author Email : purnawanpp@phar.unand.ac.id

DOI : <http://dx.doi.org/10.47653/farm.v10i1.641>

ABSTRAK

Bakteri, virus dan *mycoplasma* dapat menyebabkan pneumonia. *Klebsiella pneumoniae* adalah penyebab umum infeksi resisten antimikroba pada pasien rawat inap. Mikroba ini secara alami resisten terhadap penisilin. Bakteri *Klebsiella pneumoniae* mudah menginfeksi dan memperparah kondisi pasien yang terkena COVID-19. Bakteri ini juga telah resisten terhadap sebagian besar antibiotik. Tujuan penelitian ini adalah melakukan *molecular docking* untuk memprediksi interaksi antara *klebsiella pneumoniae* dan senyawa bahan alam yang terdapat pada *database* Andalas Sitawa Fitolab yaitu *Alpha Mangostin*, *Andrographolide*, *Asiaticoside*, *Catechin*, *Curcumin*, *Deoxyelephantopin*, *Ethyl methoxycinnamate*, *Hydroxychavicol*, *Piperine* dan *Plumbagin*. Perangkat lunak yang digunakan dalam simulasi adalah Autodock Vina. Optimasi geometri dilakukan dengan MMFF94 untuk senyawa bahan alam. Hasil docking menunjukkan senyawa yang memiliki energi bebas gibbs terbaik adalah *Asiaticoside* dengan energi -10.22 (kcal/mol). *Asiaticoside* memiliki interaksi ikatan hidrogen pada asam amino Asn79, Arg151 selanjutnya ikatan Van der Waals pada Ile152, Met156, dan Ser156. Ikatan *Pi-Alkyl* pada asam amino Tyr125, His195 dan ikatan *Alkyl* pada asam amino Arg155. Simulasi dinamika molekul senyawa *Asiaticoside* dengan protein fluktuasi terbesar pada residu asam amino 245-248 adalah *Leucine*, *Tyrosine*, *Phenylalanine*, dan *Glutamine* dengan rentang fluktuasi 3,2169-3,2525 nm

Kata Kunci: *In silico*, Docking, Dinamika Molekul, *Klebsiella pneumoniae*

ABSTRACT

Bacteria, viruses and mycoplasma can cause pneumonia. Klebsiella pneumoniae is a common cause of antimicrobial-resistant infections in hospitalized patients. This microbe is naturally resistant to penicillin. Klebsiella pneumoniae bacteria are capable of infecting and exacerbating patients with COVID-19. These bacteria have become resistant to antibiotics. The molecular docking method was used to predict the interaction between Klebsiella pneumoniae and Reference Substances from the database Andalas Sitawa Fitolab such as Alpha Mangostin, Andrographolide, Asiaticoside, Catechin, Curcumin, Deoxyelephantopin, Ethyl methoxycinnamate, Hydroxychavicol, Piperine and Plumbagin. The software used in the simulation is Autodock Vina. Geometry optimization was used with MMFF94 for optimized ten compounds from Andalas Sitawa Fitolab. The best Gibbs free energy compound is Asiaticoside, with a free energy of -10.22 (kcal/mol). Asiaticoside interacts with amino acids through hydrogen bonds on amino acids Asn79 and Arg151, then Van der Waals interactions with Ile152, Met156, and Ser156. Another interaction of the amino acid with Asiaticoside was through Pi-Alkyl such as Tyr125, His195 and interaction with alkyl in amino acid Arg155. Molecular dynamics simulation of Asiaticoside compounds with the most significant protein fluctuations in amino acid residues of 245-248, resulted in Leucine, Tyrosine, Phenylalanine, and Glutamine, with fluctuations in the range of 3.2169-3.2525 nm

Keywords: *In silico*, Molecular Docking, Molecular Dynamics, *Klebsiella pneumoniae*

PENDAHULUAN

Klebsiella pneumoniae adalah bakteri patogen yang banyak menyebabkan *multidrug resistant*. Umumnya bakteri ini ditemui pada infeksi nosokomial di rumah sakit, bakteri patogen ini masuk pada jenis bakteri gram negatif (Navon-Venezia et al., 2017). Bakteri ini juga ditemukan pada pasien COVID-19 yang harus di intubasi (Sulayyim et al., 2022). Pendekatan komputasi diperlukan untuk mempercepat penemuan terapi pengobatan baru salah satunya adalah *multiepitope vaccine* untuk desain vaksin *Klebsiella pneumoniae* (Cuscino et al., 2022).

Pencarian kandidat obat baru dengan metode *in silico* dimulai dengan tahap *virtual screening*, *homology modeling*, *molecular docking* sampai tahap perhitungan pergerakan molekul dengan metode simulasi dinamika molekul dan perhitungan *free energy* melalui pendekatan *Molecular Mechanics-Poisson-Boltzmann Surface Area* (MM-PBSA) (Panda et al., 2020). MurF adalah enzim yang memegang peranan penting dalam mekanisme aksi bakteri gram negatif dan positif, beberapa target untuk analisis secara komputasi terhadap bakteri ini adalah pada MurF *binding pocket* asam amino *Histidine* 281 dan *Asparagine* 282 (Sivaramakrishnan et al., 2012). Pendekatan *in silico* dapat digunakan untuk menghitung *Minimum Inhibitory Concentrations* (MIC) pada *Klebsiella pneumoniae* dengan pendekatan *machine learning* (Nguyen et al., 2018).

Pada *database* Andalas Sitawa Fitolab terdapat 10 senyawa baku pembanding yang telah diketahui kemurniannya dan memiliki sertifikat analisis. Analisis secara *in silico* dari senyawa bahan alam yang terdapat dalam *database* Andalas Sitawa Fitolab menunjukkan hanya satu senyawa yaitu *Asiaticoside* yang tidak termasuk kriteria obat yang baik untuk absorpsi per-oral menurut aturan *Lipinski rule of five* (Putra et al., 2020). Namun belum ada prediksi interaksi dan kajian *in silico* *Klebsiella pneumoniae* terhadap senyawa dari *database* Andalas Sitawa Fitolab sehingga perlu dilakukan kajian untuk melihat potensi pengembangan senyawa-senyawa tersebut sebagai calon senyawa antimikroba. Tujuan penelitian ini adalah untuk memprediksi energi ikatan dan interaksi yang terjadi antara senyawa dari *database* terhadap protein *UDP-diacylglucosamine pyrophosphohydrolase LpxH Klebsiella pneumoniae* dengan pendekatan *in silico*.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian ini menggunakan metode *in silico* dimulai dari prediksi interaksi *network* protein, analisis *molecular docking* dengan perhitungan *free energy*, dan prediksi interaksi. Dilanjutkan perhitungan dinamika molekul dengan menggunakan *Groningen Machine for Chemical Simulations* (GROMACS). Dianalisis pergerakan atom dan fluktuasi tiap residu.

Alat

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah komputer dengan spesifikasi *Central Processing Unit* (CPU) AMD Ryzen 5 3600. *Graphics Processing Unit* (GPU) 1660 Super Gigabyte. RAM 16 GB Team Grup. *Operation System* yang digunakan dalam penelitian ini adalah Windows 10 dan Linux Ubuntu 2022. Perangkat lunak yang digunakan yaitu STITCH Version 5.0, AutoDock Vina Versi 1.2.3, Avogadro 1.2, GROMACS Version 2022.2, Biovia Discovery Studio 2021, Grace 5.1.22.

Bahan

Senyawa baku pembanding yang digunakan dalam penelitian ini adalah *database* 10 senyawa yang terdapat pada website Andalas Sitawa Fitolab <https://andalasfitolab.com/home/about/> terdiri dari 10 senyawa yaitu *Alpha Mangostin*, *Andrographolide*, *Asiaticoside*, *Curcumin*, *Catechin*, *Deoxyelephantopin*, *Ethyl p-methoxycinnamate*, *Hydroxychavicol*, *Piperine*, dan *Plumbagin*.

Metode

1. Analisis *Network* dan *Molecular Docking*

Dilakukan analisis interaksi senyawa dan hubungan antara protein menggunakan perangkat lunak STITCH. Perangkat lunak ini berbasis webserver <http://stitch.embl.de/> (Kuhn et al., 2008). Protein yang diperoleh adalah dengan kode protein data bank 6PIB yaitu *UDP-diacylglucosamine pyrophosphohydrolase LpxH* (Cho et al., 2020). Senyawa aktif yang diperoleh dari *database* Andalas Sitawa Fitolab <https://andalasfitolab.com/home/about/>.

Preparasi 10 senyawa dari *database* dengan menggunakan perangkat lunak Avogadro dilanjutkan dengan optimasi Geometri menggunakan metode *Molecular Mechanics* yaitu *Merck Molecular Force Field* (MMFF94) (Halgren, 1996). Perangkat

lunak yang digunakan untuk simulasi docking yaitu Autodock Vina Versi 1.2.3 (Eberhardt et al., 2021)(Trott & Olson, 2009)(Putra, 2022). Grid box yang digunakan yaitu dengan *center_x* = -11.026, *center_y* = -36.565, *center_z* = -4.881, *size_x* = 40, *size_y* = 40 dan *size_z* = 40. Dilakukan redocking untuk menghitung RMSD. Analisis interaksi asam amino menggunakan perangkat lunak Biovia Discovery Studio 2021.

2. Simulasi Dinamika Molekul

Protein yang digunakan dalam penelitian kali ini adalah protein *UDP-diacylglucosamine pyrophosphohydrolase LpxH* dengan kode pdb 6pib (Cho et al., 2020). Preparasi Input file dan *homology modelling* yang digunakan dalam metode ini menggunakan CHARMM-GUI (Lee et al., 2016). Dilakukan ionisasi dengan KCl dengan konsentrasi 0.15 M. System size yang digunakan yaitu dengan model *Rectangle dengan system Size XYZ* yaitu 79. *Sistem periodic Bondary Condition*

dengan *Particle-Mesh Ewald* (PME) dan *Fast Fourier Transform* (FFT). Medan gaya CHARMM36M untuk protein dan ligan (Jing Huang et al., 2016) dan Model air TIP3P (Mark & Nilsson, 2001), dilakukan *Hydrogen mass repartitioning* (Gao et al., 2021). Proses Equilibraasi dengan NVT ensambel dan simulasi produksi dengan *NPT Ensemble* dengan suhu 310 K. Simulasi menggunakan perangkat lunak Gromacs 2022.2 dengan total waktu 20 ns (Abraham et al., 2015)(Putra & Junaidin, 2022).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Analisis STITCH dilakukan untuk melihat prediksi interaksi senyawa dan protein. Analisis ini dapat dijadikan prediksi kandidat reseptor target. Pada Tabel 1, dapat dilihat sepuluh senyawa tidak memiliki target spesifik pada protein atau reseptor dari *Klebsiella pneumoniae*. Semakin tinggi Score pada STITCH maka diprediksi menjadi target potensial.

Tabel 1. Prediksi target protein atau reseptor yang potensial

Senyawa	Predicted Functional Partner	Score
Alpha Mangostin	<i>matrix metallopeptidase 2</i>	0,800
	<i>caspase 7, apoptosis-related cysteine peptidase (336 aa)</i>	0,700
	<i>poly (ADP-ribose) polymerase 1</i>	0,700
	<i>caspase 8, apoptosis-related cysteine peptidase (538 aa)</i>	0,700
	<i>caspase 9, apoptosis-related cysteine peptidase (416 aa)</i>	0,700
	<i>v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1</i>	0,700
	<i>chemokine (C-C motif) receptor 9</i>	0,921
	<i>melanin-concentrating hormone receptor 1</i>	0,921
	<i>chemokine (C-C motif) receptor 5</i>	0,921
	<i>opioid receptor, mu 1 (438 aa)</i>	0,921
Andrographolide	<i>neuropeptide Y receptor Y2</i>	0,921
	<i>angiotensin II receptor, type 2</i>	0,921
	<i>5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 1D</i>	0,921
	<i>dopamine receptor D2</i>	0,921
	<i>adrenergic receptor, alpha 2b</i>	0,921
	<i>opioid receptor-like 1</i>	0,921

Senyawa	Predicted Functional Partner	Score
<i>Asiaticoside</i>	<i>cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19</i>	0,938
	<i>SMAD family member 7</i>	0,829
	<i>brain-derived neurotrophic factor (329 aa)</i>	0,800
	<i>vascular endothelial growth factor A (412 aa)</i>	0,800
	<i>matrix metalloproteinase 1 (interstitial collagenase)</i>	0,800
	<i>microphthalmia-associated transcription factor (520 aa)</i>	0,800
	<i>chemokine (C-C motif) ligand 2)</i>	0,800
	<i>cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4</i>	0,700
	<i>epidermal growth factor receptor (1210 aa)</i>	0,987
	<i>cyclin D1</i>	0,967
	<i>v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1; (AKT1)</i>	0,967
	<i>heme oxygenase (decycling) 1</i>	0,966
	<i>prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase)</i>	0,964
<i>Curcumin</i>	<i>tumor protein p53</i>	0,962
	<i>signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor)</i>	0,959
	<i>caspase 3, apoptosis-related cysteine peptidase</i>	0,959
	<i>peroxisome proliferator-activated receptor gamma (505 aa)</i>	0,957
	<i>matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B)</i>	0,956
	<i>Leucoanthocyanidin reductase 1 (346 aa)</i>	0,966
<i>Catechin</i>	<i>Putative uncharacterized protein (358 aa)</i>	0,867
	<i>Putative uncharacterized protein; This enzyme is required for electron transfer from NADP to cytochrome P450 (By similarity) (705 aa)</i>	0,644
	<i>Cytosine-specific methyltransferase (460 aa)</i>	0,596

Senyawa	Predicted Functional Partner	Score
<i>Deoxyelephantopin</i>	<i>cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4</i>	0,7000
<i>Ethyl p-methoxycinnamate</i>	None	
<i>Hydroxychavicol</i>	<i>short chain acyl-CoA synthetase, anaerobic; Catalyzes the esterification</i>	0,598
	<i>transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1</i>	0,918
	<i>ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1</i>	0,859
	<i>transient receptor potential cation channel subfamily V member 1</i>	0,848
	<i>matrix metalloproteinase 13 (collagenase 3); Degrades collagen type I.</i>	0,815
<i>Piperine</i>	<i>phospholipase A2, group IVA (cytosolic, calcium-dependent</i>	0,800
	<i>cytochrome P450, family 7, subfamily A, polypeptide 1</i>	0,800
	<i>v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2</i>	0,800
	<i>interleukin 6 (interferon, beta 2)</i>	0,725
	<i>tumor necrosis factor (233 aa)</i>	0,725
	<i>cAMP responsive element binding protein 1</i>	0,700
	<i>v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1</i>	0,942
	<i>mitogen-activated protein kinase 8</i>	0,850
	<i>chemokine (C-X-C motif) receptor 4</i>	0,828
	<i>superoxide dismutase 1, soluble</i>	0,826
<i>Plumbagin</i>	<i>v-src sarcoma (Schmidt-Ruppin A-2) viral oncogene homolog (avian)</i>	0,800
	<i>solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter), member 4; Insulin-regulated facilitative glucose transporter (509 aa)</i>	0,800
	<i>nuclear factor (erythroid-derived 2)</i>	0,800
	<i>nuclear receptor subfamily 0, group B, member 2</i>	0,800
	<i>dihydroorotate dehydrogenase (quinone)</i>	0,800
	<i>cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21, Cip1)</i>	0,786

Re-Docking dilakukan untuk membandingkan kemampuan software docking dan hasil kristalografi. Jika diperoleh RMSD <2 maka hasil docking tersebut dianggap mirip dengan hasil kristalografi. Dari hasil redocking diperoleh hasil RMSD yaitu

sebesar 0.32 Ångström . Dari hasil Docking (Tabel 2) diperoleh senyawa Asiaticoside memiliki nilai *free energy* paling minimal yaitu -10,22 kcal/mol. Selanjutnya Asiaticoside dianalisis dinamika molekulnya untuk melihat RMSD dan RMSF

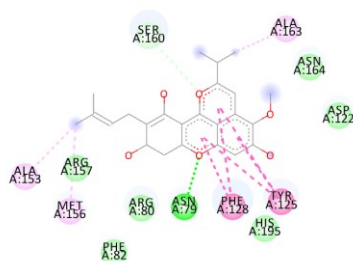
Tabel 2. Perhitungan Energi Bebas Gibbs

No	Senyawa	Free Energy (kcal/mol)
1	<i>Alpha Mangostin</i>	-8,144
2	<i>Andrographolide</i>	-9,076
3	<i>Asiaticoside</i>	-10,22
4	<i>Catechin</i>	-9,004
5	<i>Curcumin</i>	-7,988
6	<i>Deoxyelephantopin</i>	-6,396
7	<i>Ethyl methoxycinnamate</i>	-6,941
8	<i>Hydroxychavicol</i>	-6,849
9	<i>Piperine</i>	-8,608
10	<i>Plumbagin</i>	-6,562

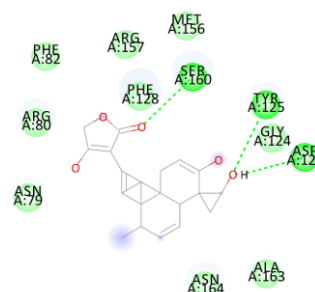
Senyawa *alpha mangostin* memiliki ikatan hidrogen terhadap asam amino Asn79. Dari segi struktur asparagin memiliki kecenderungan ikatan hidrogen karena gugus amida dapat menjadi donor dan akseptor ikatan hidrogen. Selain ikatan hidrogen terdapat juga ikatan *Pi-Pi Stacked* pada asam amino Phe128 dan Tyr125. *Pi-Pi Stacked* adalah ikatan non kovalen dan sangat mempengaruhi aspek pengantaran obat seperti *Protein Delivery Sistem*, *Cell Delivery sistem*, *Nucleic acid*, dan *prodrug system* (Zhuang et al., 2019). Terdapat juga ikatan *Alkyl-Alkyl* antara asam amino dan Ala153, Met156 dan Ala163.

Hasil docking *Adrographolide* memiliki ikatan pada asam amino Aspartat 122, Tirosin

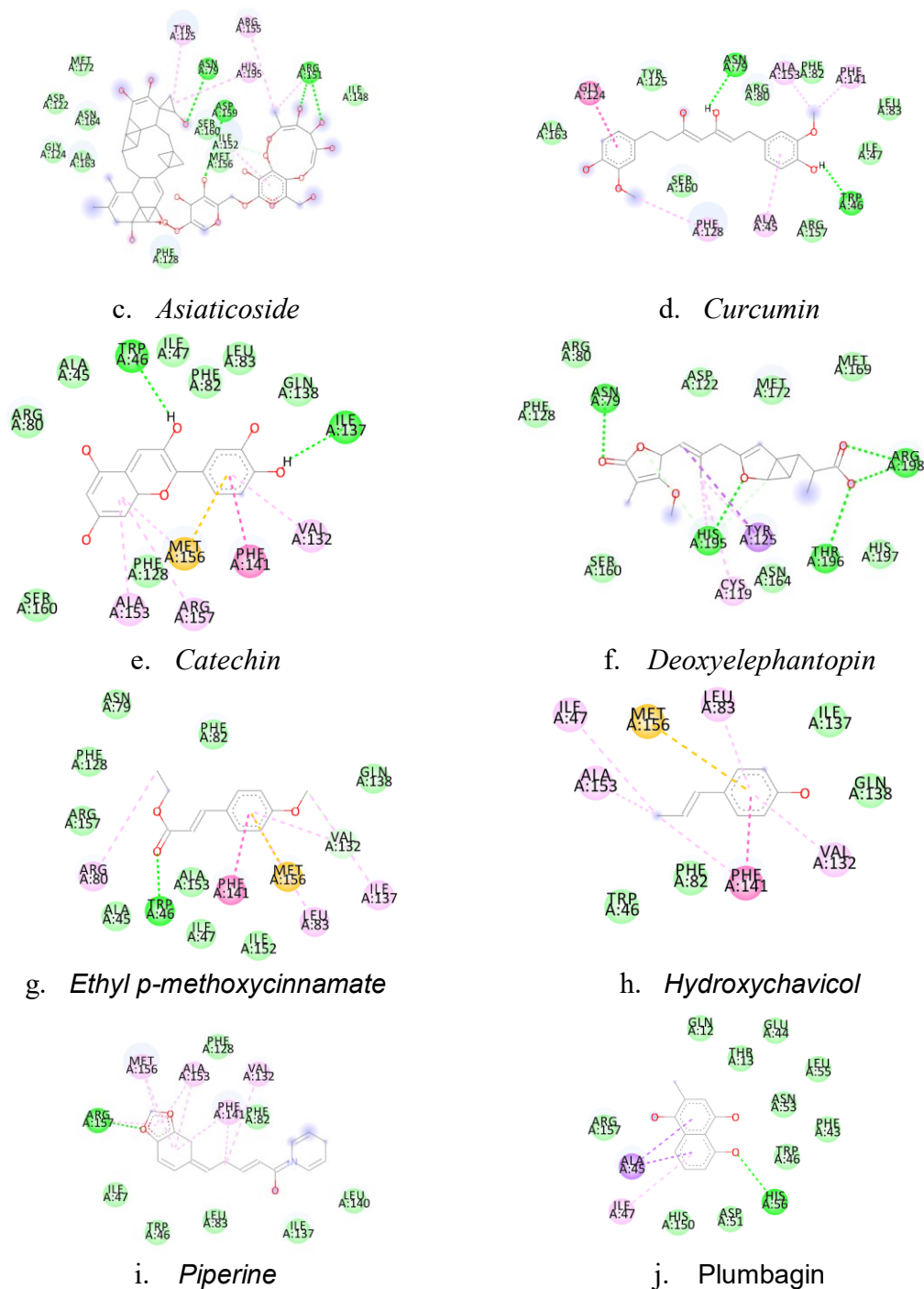
125 dan Serin 160. *Andrographolide* memiliki kemampuan sebagai antibiotik terhadap pneumonia dan dapat bersinergi dengan pengobatan antibiotik lainnya (Zhang et al., 2019). *Asiaticoside* memiliki interaksi yaitu dua ikatan hidrogen pada asam amino Asn79, Arg151, tiga ikatan van der waals yaitu pada Ile152, Met156, dan Ser156. Dua ikatan *Pi-Alkyl* pada asam amino Tyr125, His195 dan satu *Alkyl* pada Arg155. *Asiaticoside* diprediksi dengan menggunakan *network pharmacology* dan *molecular docking* dapat menjadi obat kandidat COVID-19 yang mempengaruhi kekebalan atau peradangan terutama pasien yang mengalami pneumonia (Jia Huang et al., 2022).



a. *Alpha Mangostin*



b. *Andrographolide*



Gambar 1. Interaksi senyawa dengan reseptor *Klebsiella pneumoniae*

Tabel 3. Interaksi asam amino dan senyawa

Senyawa	Jenis Interaksi
<i>Alpha Mangostin</i>	Ikatan Hidrogen: Asn79 <i>Pi-Pi Stacked</i> : Phe128, Tyr125 Alkyl: Ala153, Met156, dan Ala163
<i>Andrographolide</i>	Ikatan Hidrogen: Asp122, Tyr125 dan Ser160
<i>Asiaticoside</i>	Ikatan Hidrogen: Asn79, Arg151

Senyawa	Jenis Interaksi
	Ikatan Van der Waals: Ile152, Met156, Dan Ser156 Pi-Alkyl: Tyr125, His195 Alkyl: Arg155 Ikatan Hidrogen: Asn79, Trp46
<i>Curcumin</i>	Alkyl: Ala153, Phe141 Pi-Alkyl: Ala45 Amide-Pi Stacked: Gly124
<i>Catechin</i>	Ikatan Hidrogen: Trp46, Ile137 Ikatan Pi-Alkyl: Ala153, Arg157, Val 132 Ikatan Pi-Sulfur: Met156
<i>Deoxyelephantopin</i>	Ikatan Hidrogen: Arg198, Thr196, His195, Asn79 Pi-Sigma: Tyr125 Alkyl: CYS119
<i>Ethyl p-methoxycinnamate</i>	Ikatan Hidrogen: Trp46 Pi-Pi Stacked: Phe141 Pi-Alkyl: Leu83 Alkyl: Ile137, ARG180 Pi-Sulfur: Met156 Pi-Pi Stacked: Phe141
<i>Hydroxychavicol</i>	Pi-Alkyl: Val132, Leu83 Pi-Sulfur: Met156 Alkyl: Ala153 dan Ile47
<i>Piperine</i>	Pi-Alkyl: Met156, Ala153 Phe141 Alkyl: Val132, Phe141
<i>Plumbagin</i>	Ikatan Hidrogen: His56 Pi-Sigma: Ala45 Pi-Alkyl: Ile47

Pada senyawa *Curcumin* hasil docking menunjukkan terdapat dua Ikatan Hidrogen yaitu pada asam amino Asn79, Trp46 Satu ikatan alkyl pada asam amino Ala153, Phe141. Satu ikatan Pi-Alkyl pada Ala45 dan satu ikatan Amide-Pi Stacked yaitu pada Gly124 (Tabel 3). Interaksi Pi-Alkyl merupakan interaksi antara gugus aromatik dan gugus alkyl. Interaksi Amide-Pi Stacked merupakan interaksi Pi pada amida, biasanya interaksi ini adalah tipe favorable interaction (Waters et al., 2020). Curcumin memiliki potensi untuk dikembangkan dalam pengobatan terhadap infeksi *Klebsiella pneumoniae* (Karami-Zarandi et al., 2022). Senyawa *Catechin* memiliki dua ikatan hidrogen yaitu pada asam amino Trp46 dan Ile137. Terdapat tiga ikatan Pi-Alkyl pada Ala153, Arg157 dan Val132 serta satu ikatan Pi-Sulfur pada Met156. Semua interaksi antara senyawa dan reseptor dapat dilihat pada Gambar 1.

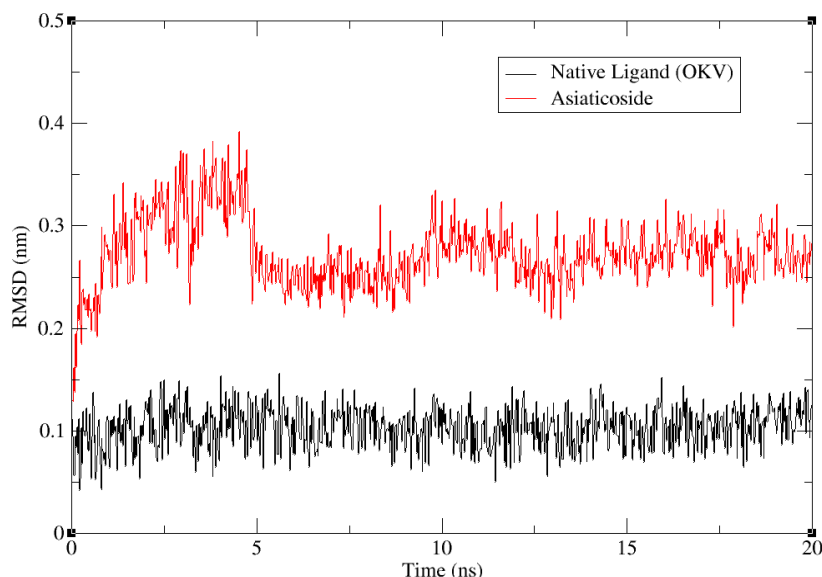
Pada senyawa *Deoxyelephantopin* terdapat empat ikatan hidrogen pada asam amino Arg198, Thr196, His195 dan Asn79. Terdapat satu ikatan Pi-Sigma pada asam amino Tyr125. Serta satu ikatan Alkyl pada asam amino Cys119.

Senyawa *Ethyl methoxycinnamate* terdapat satu ikatan hidrogen pada Trp46, satu ikatan Pi-Pi Stacked pada Phe141. Satu ikatan Pi-Alkyl pada Leu83. Dua ikatan Alkyl pada Ile137, Arg180. Satu ikatan Pi-Sulfur pada Met156. Pada *Hydroxychavicol* terdapat satu interaksi Pi-Pi Stacked pada asam amino Phe141. Dua ikatan Pi-Alkyl pada Val132 dan Leu83. Satu ikatan Pi-Sulfur pada Met156. Serta dua ikatan Alkyl pada Ala153 dan Ile47. Pada *Piperine* terdapat tiga ikatan Pi-Alkyl pada asam amino Met156, Ala153 dan PHE141. Serta dua ikatan Alkyl pada Val132 dan Phe141. Pada senyawa *Plumbagin* terdapat satu ikatan hidrogen pada His56, satu

ikatan *Pi-Sigma* pada Ala45 serta satu ikatan *Pi-Alkyl* pada Ile47.

Pemodelan pemodelan homolog dilakukan menggunakan CHARMMGUI karena adanya missing residu pada asam amino 241 sampai 245. Pada Gambar 2 Hasil simulasi dinamika molekul *Asiaticoside* menunjukkan RMSD pada rentang 0,2-0,4 nm. Dalam

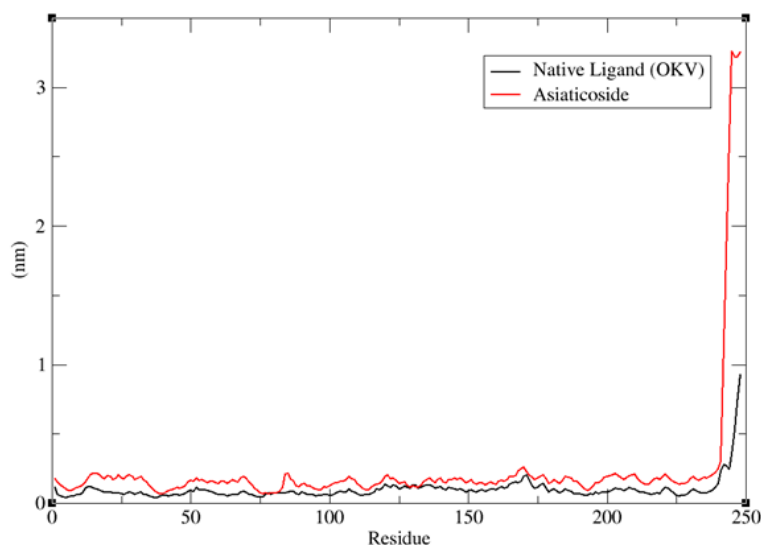
rentang 20 ns *Asiaticoside* stabil dalam periode tertentu. Namun jika dibandingkan dengan *Native ligand* (OKV) cenderung lebih stabil pada rentang 0,1 nm. *Root Mean Square Deviation* (RMSD) dalam simulasi dinamika molekul menunjukkan kemiripan gerakan atom dari kedua struktur molekul.



Gambar 2. Analisis RMSD *Native ligand* dibandingkan dengan *Asiaticoside*

Grafik perhitungan *Root-Mean-Square Fluctuation* (RMSF) dapat dilihat pada Gambar 3. RMSF merupakan nilai fleksibilitas residu, terlihat dari simulasi dinamika molekul antara *Asiaticoside* fluktuasi terbesar pada residu asam amino 245-248 yaitu *Leusine*, *Tyrosine*, *Phenylalanine*, *Glutamine* dengan rentang

fluktuasi 3,2169-3,2525 nm. Sedangkan pada simulasi Protein dan *Native ligand* nilai fluktuasi terbesar yaitu 246-248 yaitu asam amino *Leucine*, *Tyrosine*, *Phenylalanine* dengan rentang residu 0,5312-0,9228 nm. Dari struktur protein terlihat fluktuasi terbesar karena bentuk *loop* dari protein tersebut.



Gambar 3. Analisis RMSF *Native ligand* dibandingkan dengan *Asiaticoside*

KESIMPULAN

Analisis *network* terhadap senyawa pada *database* andalas sitawa fitolab tidak ditemukan protein spesifik. *Asiaticoside* memiliki energi bebas gibbs (*free energy*) paling minimal adalah yaitu -10.22 (kcal/mol). *Asiaticoside* memiliki interaksi Ikatan Hidrogen gaya Van der Waals dan Ikatan *Pi-Alkyl* pada asam amino Tyr125, His195 dan ikatan *Alkyl* pada asam amino Arg155. Simulasi dinamika molekul senyawa *Asiaticoside* dengan protein fluktuasi terbesar pada residu asam amino 245-248 yaitu *Leusine*, *Tyrosine*, *Phenylalanine*, dan *Glutamine* dengan rentang fluktuasi 3,2169-3,2525 nm

UCAPAN TERIMAKASIH

Terima kasih kepada LPPM Universitas Andalas atas dukungan dan pendanaan penelitian ini dengan nomor kontrak T/33/UN.16.17/PT.01.03/KO-RDP/2022.

DAFTAR PUSTAKA

Abraham, M. J., Murtola, T., Schulz, R., Páll, S., Smith, J. C., Hess, B., & Lindahl, E. 2015. Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*: 1–2, 19–25.

Cho, J., Lee, M., Skyler Cochrane, C., Webster, C. G., Fenton, B. A., Zhao, J., Hong, J., & Zhou, P. 2020. Structural basis of the UDP-diacetylglucosamine pyrophosphohydrolase LpxH inhibition by sulfonyl piperazine antibiotics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(8): 4109–4116.

Cuscino, N., Fatima, A., Di Pilato, V., Bulati, M., Alfano, C., Monaca, E., Di Mento, G., Di Carlo, D., Cardinale, F., Monaco, F., Rossolini, G. M., Khan, A. M., Conaldi, P. G., & Douradinha, B. 2022. Computational design and characterization of a multiepitope vaccine against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* strains, derived from antigens identified through reverse vaccinology. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 20:4446–4463.

Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. 2021. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8): 3891–3898.

Gao, Y., Lee, J., Smith, I. P. S., Lee, H., Kim, S., Qi, Y., Klauda, J. B., Widmalm, G., Khalid, S., & Im, W. 2021. CHARMM-GUI Supports Hydrogen Mass Repartitioning and Different Protonation States of Phosphates in Lipopolysaccharides. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(2): 831–839.

Halgren, T. A. 1996. Merck molecular force field. I. Basis, form, scope, parameterization, and performance of MMFF94. *Journal of Computational Chemistry*, 17(6): 490–519.

Huang, Jia, Zhou, X., Gong, Y., Chen, J., Yang, Y., & Liu, K. 2022. Network pharmacology and molecular docking analysis reveals the mechanism of asiaticoside on COVID-19. *Annals of Translational Medicine*, 10(4): 174–174.

Huang, Jing, Rauscher, S., Nawrocki, G., Ran, T., Feig, M., De Groot, B. L., Grubmüller, H., & MacKerell, A. D. 2016. CHARMM36m: An improved force field for folded and intrinsically disordered proteins. *Nature Methods*, 14(1): 71–73.

Karami-Zarandi, M., Ghale, H. E. G., & Ranjbar, R. 2022. Characterization of virulence factors and antibacterial activity of curcumin in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Future Microbiology*, 17(7): 529–540.

Kuhn, M., von Mering, C., Campillos, M., Jensen, L. J., & Bork, P. 2008. STITCH: Interaction networks of chemicals and proteins. *Nucleic Acids Research*, 36(1).

Lee, J., Cheng, X., Swails, J. M., Yeom, M. S., Eastman, P. K., Lemkul, J. A., Wei, S., Buckner, J., Jeong, J. C., Qi, Y., Jo, S., Pande, V. S., Case, D. A., Brooks, C. L., MacKerell, A. D., Klauda, J. B., & Im, W. (2016). CHARMM-GUI Input Generator for NAMD, GROMACS, AMBER, OpenMM, and CHARMM/OpenMM Simulations Using the CHARMM36 Additive Force Field. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 12(1): 405–413.

Mark, P., & Nilsson, L. 2001. Structure and dynamics of the TIP3P, SPC, and SPC/E water models at 298 K. *Journal of Physical Chemistry A*, 105(43): 9954–9960.

Navon-Venezia, S., Kondratyeva, K., & Carattoli, A. 2017. *Klebsiella pneumoniae*: A major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(3): 252–275.

Nguyen, M., Brettin, T., Long, S. W., Musser,

- J. M., Olsen, R. J., Olson, R., Shukla, M., Stevens, R. L., Xia, F., Yoo, H., & Davis, J. J. 2018. Developing an in silico minimum inhibitory concentration panel test for *Klebsiella pneumoniae*. *Scientific Reports*, 8(1).
- Panda, S. K., Saxena, S., & Guruprasad, L. 2020. Homology modeling, docking and structure-based virtual screening for new inhibitor identification of *Klebsiella pneumoniae* heptosyltransferase-III. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 38(7): 1887–1902.
- Putra, P. P. 2022. *Teori dan Tutorial Molecular Docking Menggunakan AutoDock Vina* (1st ed.). Wawasan Ilmu. ISBN: 978-623-5493-35-0.
- Putra, P. P., Fauzana, A., & Lucida, H. 2020. In Silico Analysis of Physical-Chemical Properties, Target Potential, and Toxicology of Pure Compounds from Natural Products. *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 7(3): 107.
- Putra, P. P., & Junaidin. 2022. *Simulasi dinamika molekuler protein-ligand, perhitungan MMPBSA dan MMGBSA menggunakan GROMACS* (1st ed.). Future Science. ISBN: 978-623-98383-3-1
- Sivaramakrishnan, V., Thiyagarajan, C., Kalaivanan, S., Selvakumar, R., Anusuyadevi, M., & Jayachandran, K. 2012. Homology modeling, molecular docking and electrostatic potential analysis of MurF ligase from *Klebsiella pneumoniae*. *Bioinformation*, 8(10): 466–473.
- Sulayyim, H. J. Al, Ismail, R., Hamid, A. Al, & Abdul Ghafar, N. 2022. Antibiotic Resistance during COVID-19: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19): 11931.
- Trott, O., & Olson, A. J. 2009. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, NA-NA.
- Waters, M. L., Krone, M. W., Travis, C. R., Lee, G. Y., Eckvahl, H. J., & Houk, K. N. 2020. More than π - π - π stacking: Contribution of amide- π and CH- π interactions to crotonyllysine binding by the AF9 YEATS domain. *Journal of the American Chemical Society*, 142(40): 17048–17056.
- Zhang, G., Jiang, C., Xie, N., Xu, Y., Liu, L., & Liu, N. 2019. Treatment with andrographolide sulfonate provides additional benefits to imipenem in a mouse model of *Klebsiella pneumoniae pneumoniae*. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 117.
- Zhuang, W. R., Wang, Y., Cui, P. F., Xing, L., Lee, J., Kim, D., Jiang, H. L., & Oh, Y. K. 2019. Applications of π - π stacking interactions in the design of drug-delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 294: 311–326.