



Kitosan sebagai Bahan Dasar *Drug Delivery*: Studi Interaksi antara Segmen Dimer Kitosan dengan Dipeptida Ac-AD-NH₂ dan Ac-PV-NH₂ secara Komputasi *AB-Initio*

Imelda F. Saragih^a, Parsaoran Siahaan^{a*}

^a Physical Chemistry Laboratory, Chemistry Department, Faculty of Sciences and Mathematics, Diponegoro University, Jalan Prof. Soedarto, Tembalang, Semarang

* Corresponding author: siahaan.parsaoran@live.undip.ac.id

Article Info	Abstract
<p>Keywords: drug delivery, peptide kaherin, tight junctions, quantum ab initio, ADT-6</p>	<p>A research on optimization and interaction between dipeptide molecules and chitosan dimers has been conducted. This study aims to study the opening of intercellular junctions performed by modulating the peptides composing khaderin. Inter cell junctions are composed of khaderins attached to cell membranes or called trans-membranes. The peptides used are derived from the ADT-6(Ac-ADTPPV-NH₂) sequence Ac-AD-NH₂ and Ac-PV-NH₂. This research was conducted by quantum ab initio method on the theory level and base set of HF/6-31 G (d, p). The results showed a more potent interaction potential energy with dimer chitosan with Ac-AD-NH₂ configuration 1 of -78.1168 kJ mol⁻¹ Å while the chitosan dimer interaction with Ac-AD-NH₂ configuration 2 was -68,6297 kJ mol⁻¹. The chitin dimer segment with Ac-PV-NH₂ configuration 1 has an interaction potential energy of -21,6289 kJ mol⁻¹ while the chitosan dimer segment with Ac-PV-NH₂ configuration 2 has an interaction potential energy of -57,6373 kJ mol⁻¹. Conclusion was a more stable interaction between the chitin dimer segment with the Ac-AD-NH₂ and Ac-PV-NH₂ peptides occurring in configurations 1 and 2. In the future application, this interaction energy can be used to predict the release of peptides from chitosan.</p>
<p>Kata Kunci: drug delivery, peptida kaherin, tight junction, kuantum ab initio, ADT-6</p>	<p>Abstrak</p> <p>Telah dilakukan penelitian tentang optimasi dan interaksi antara molekul dipeptida dan dimer kitosan. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari pembukaan pada junction antar sel yang dilakukan dengan cara memodulasi peptida penyusun khaderinnya. Junction antar sel tersusun atas khaderin-khaderin yang terikat pada membran sel atau disebut dengan istilah trans-membran. Peptida yang digunakan berasal dari sekuens ADT-6 (Ac-ADTPPV-NH₂) yaitu Ac-AD-NH₂ dan Ac-PV-NH₂. Penelitian ini dilakukan dengan metode kuantum ab initio pada tingkat teori dan basis set HF/6-31 G(d,p). Hasil penelitian menunjukkan energi potensial interaksi yang lebih stabil yaitu interaksi dimer kitosan dengan Ac-AD-NH₂ konfigurasi 1 sebesar -78,1168 kJ mol⁻¹ Å sedangkan interaksi dimer kitosan dengan Ac-AD-NH₂ konfigurasi 2 sebesar -68,6297 kJ mol⁻¹. Segmen dimer kitosan dengan Ac-PV-NH₂ konfigurasi 1 yang memiliki energi potensial interaksi sebesar -21,6289 kJ mol⁻¹ sedangkan segmen dimer kitosan dengan Ac-PV-NH₂ konfigurasi 2 yang memiliki energi potensial interaksi sebesar -57,6373 kJ mol⁻¹. Kesimpulan adalah interaksi yang lebih stabil antara segmen dimer kitosan dengan peptida Ac-AD-NH₂ dan Ac-PV-NH₂ terjadi pada konfigurasi 1 dan 2. Aplikasi ke depannya, energi interaksi ini dapat digunakan untuk memprediksikan pelepasan peptida dari kitosan.</p>

1. Pendahuluan

Metode pemberian obat yang ditargetkan telah dieksplorasi untuk meningkatkan khasiat obat dan efek samping yang lebih rendah dengan mengarahkan obat untuk jenis sel tertentu. Sampai saat ini, banyak strategi telah diselidiki untuk mencapai tujuan ini, dan beberapa strategi ini bergantung pada perbedaan antara komposisi seluler dari sel-sel yang ditargetkan. Area permukaan yang kecil pada ruang paraseluler menyebabkan obat yang dibawa sangat terbatas pada *tight junction*. Ukuran pori atau saluran paraseluler [1] umumnya sangat kecil hanya molekul dengan radius lebih kecil dari 12 Å yang dapat melalui jalur paraseluler tersebut [2].

Dalam pembentukan *junction* antar sel, molekul-molekul kadherin pada satu sel akan berinteraksi dengan molekul-molekul kadherin pada sel yang berada di dekatnya [3]. Kadherin dapat ditemukan didalam jaringan epitel, kulit dan otak dimana terikat dengan dinding membran sel. Kadherin yang terdapat pada jaringan epitel disebut dengan istilah EC-1 sedangkan yang terdapat pada kulit disebut NC-1. Keutuhan dari pada kadherin ini dipengaruhi oleh Ca^{+} sebagai pengikat atau perekat. Sampai saat ini belum jelas benar bagaimana mekanisme dan struktur kompleks kadherin yang terbentuk pada *junction* antar sel tersebut. Modulasi terhadap interaksi molekul-molekul kadherin pada sel-sel yang bersebelahan, diharapkan akan dapat menjadi jalan untuk mengatur keketatan *tight junction* antar sel [4]. Hasil penelitian Sinaga *dkk.* [5] mengatakan bahwa yang dapat memodulasi dari pada kadherin yaitu peptida yang mengandung sekuen HAV (histidin-alanin-valin). Pemikiran inilah yang mendasari upaya modulasi fungsi kadherin sebagai salah satu usaha untuk meningkatkan transpor paraseluler dan porositasnya.

Berdasarkan hasil uji coba Sinaga *dkk.* [5], dimana menggunakan peptida ADT-10, ADT-6, HAV-10 dan HAV-6 mengungkapkan bahwa salah satu situs pengikatan (*binding-sites*) pada kadherin adalah sekuens yang mengandung HAV. Dugaan ini melahirkan pemikiran untuk melakukan optimasi ADT-6 yang tersusun atas asam amino alanin (A), aspartat (D), treonin (T), prolin (P), prolin (P), dan valin (V). ADT-6 merupakan rantai terpendek dan yang mendekati susunan dari pada kadherin sehingga dibentuk peptida yaitu Ac-AD-NH₂ dan Ac-PV-NH₂. Dibutuhkan suatu rancangan penghantar agar dipeptida ini dapat sampai pada kadherin yaitu dikenal dengan istilah *drug delivery*. Keunggulan dari sistem *drug delivery* yaitu membantu pengiriman peptida kadherin pada target dan memperlambat waktu tinggal pada tempat absorpsi sehingga meningkatkan efek kinerja dari pada peptida kadherin. Keunggulan lainnya yaitu melindungi peptida kadherin dari degradasi dari lingkungan selama pengangkutan [6].

Kitosan memegang peran penting dalam *drug delivery*, karena sifat kitosan biodegradabel, non-toksik dan karakteristik kitosan aman bagi tubuh. Struktur kitosan memiliki gugus -OH dan NH₂ yang menghasilkan ikatan hidrogen intraseluler dan interseluler [7]. Kitosan nanopartikel mempunyai banyak keuntungan sebagai

drug delivery dikarenakan sifat stabilitasnya yang baik, sederhana dan memiliki banyak gugus aktif yang berperan pengikat dalam proses enkapsulasi.

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan energi interaksi antara segmen dimer kitosan dengan dipeptida Ac-AD-NH₂ dan Ac-PV-NH₂ dengan dua konfigurasi dengan posisi yang berbeda. Untuk dapat menentukan energi interaksi dilakukan perhitungan komputasi *ab initio* pada basis set RHF/6-31G (d,p).

2. Metode Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah seperangkat komputer dengan sistem operasi Windows XP 2007, *Software Gaussian*, *Software Chemcraft*. Perhitungan komputasi dilakukan menggunakan metode perhitungan mekanika kuantum *ab initio* pada tingkat teori dan basis set HF/6-31G(d,p).

Prosedur Penelitian

Perhitungan dimulai dengan pembuatan matriks-Z sebagai data input untuk elakukan optimasi. Pada penyusunan matriks-Z diperlukan parameter panjang ikatan, sudut ikatan, dan sudut dihedral.

Optimasi Geometri Peptida

Optimasi geometri dimulai dengan penentuan struktur awal yang dinyatakan dalam matriks-Z sebagai data input. Optimasi geometri berfungsi untuk mengetahui posisi yang paling stabil pada Peptida Ac-AD-NH₂ dan Peptida Ac-PV-NH₂. Perintah yang digunakan adalah "opt".

Optimasi Geometri Asosiasi Molekul Berpasangan

Optimasi geometri asosiasi molekul berpasangan dilakukan dengan cara membuat matriks-Z yang menginteraksikan molekul peptida hasil optimasi dengan dimer kitosan dengan posisi interaksi yang berbeda. Perintah optimasi yang digunakan adalah perintah "opt".

Perhitungan Energi Vibrasi Untuk Mendapatkan Spektre Infrared.

Perhitungan frekuensi vibrasi dilakukan dengan menambahkan perintah "freq" pada data input. Hasil perhitungan berupa data frekuensi vibrasi molekul dan dapat ditampilkan spectra infrarednya.

Perhitungan Energi dengan Variasi Jarak Interaksi

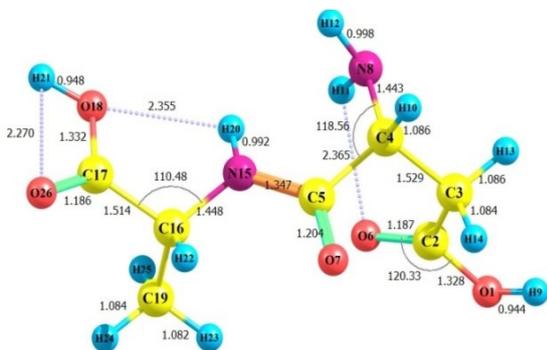
Dari data energi interaksi yang didapatkan dibuat grafik antara energi interaksi (R) dengan R (variasi jarak antara molekul). Perintah yang digunakan adalah "scan", dengan interval jarak dari 1,0 Å-7,0 Å.

3. Hasil Dan Pembahasan

Optimasi Geometri Peptida Ac-AD-NH₂

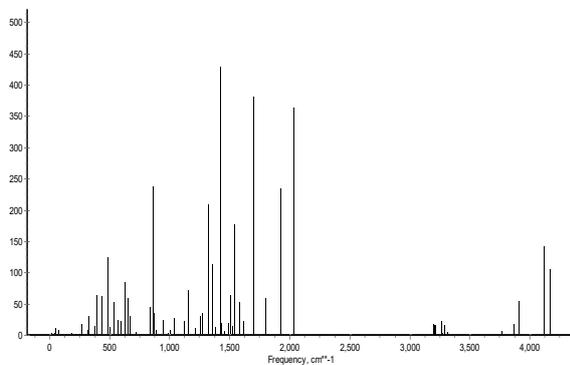
Hasil optimasi geometri molekul AD menunjukkan bahwa peptida AD memiliki energi sebesar $-1,8888 \times 10^6$ kJ mol⁻¹ dan momen dipole sebesar 3,5784. Momen dipole merupakan ukuran kuantitatif kepolaran dari suatu ikatan, yang merupakan hasil kali dari muatan atom dan

jarak antar atom [8]. Momen dipol Ac-AD-NH₂ lebih besar daripada momen dipol asam amino aspartat dan lebih kecil dari asam amino alanin. Meskipun molekul yang digunakan merupakan geometri hasil optimasi, namun setelah ikatan peptida terbentuk antara alanin-aspartat terjadi perubahan dari jarak, sudut dan dihedral yang sudah dioptimasi sebelumnya. Salah satunya yaitu pada daerah terjadinya ikatan peptida, dimana awalnya jarak N-C 1,4591 Å setelah berikatan berubah menjadi 1,448 Å. Hasil ini menunjukkan bahwa terjadi pemendekan panjang ikatan yang diakibatkan pada atom N dan C memiliki daya tarik-menarik yang sangat kuat.



Gambar 1. Geometri optimasi peptida Ac-AD-NH₂ E = - 1,8887 10⁶ kJ mol⁻¹

Hasil analisis IR dipeptida Ac-AD-NH₂ pada daerah 4.000 cm⁻¹ muncul dua puncak yang menunjukkan adanya vibrasi H-O ulur simetri (4.180,60 cm⁻¹) dari gugus OH aspartat dan satu lagi merupakan H-O ulur asimetri (4.125,25 cm⁻¹) dari gugus OH alanin. Hasil analisis IR lainnya dapat dilihat pada tabel 1.



Gambar 2. Spektrum IR dipeptida AD hasil perhitungan RHF/6-31G (d,p)

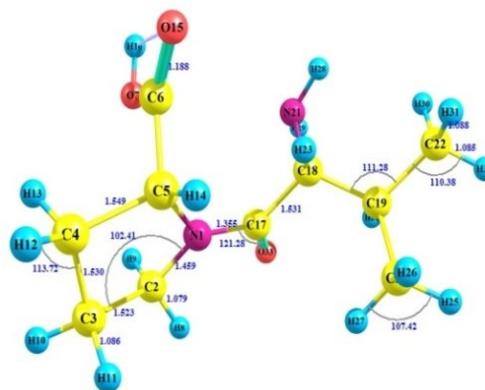
Tabel 1: Vibrasi atom peptida AD hasil perhitungan RHF/6-31G (d,p)

Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)	Keterangan
4,180,60	H-O ulur simetri
4,125,25	H-O ulur asimetri
3,921,27	H-N ulur asimetri
3,317,57	H-C ulur asimetri
1,929,42	C=O ulur asimetri

Optimasi Geometri Dipeptida Ac-PV-NH₂

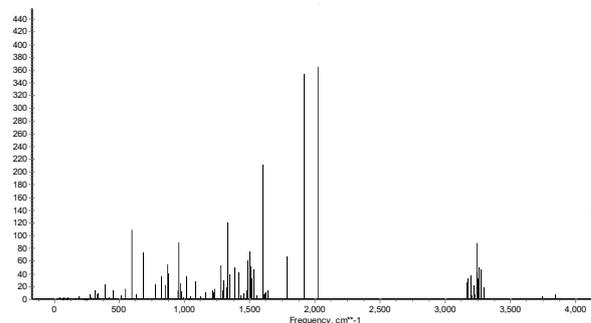
Hasil optimasi geometri dipeptida PV menunjukkan bahwa peptida ini memiliki energi optimasi sebesar

sebesar -1,8975 10⁶ kJ mol⁻¹ dengan momen dipol sebesar 2,9715, dengan panjang ikatan dipeptida yang terbentuk sebesar 1,355 Å pada N₁-C₁₇. Perubahan sudut yang terjadi disekitar daerah pembentuk ikatan dipeptida. Sebelum berikatan sudut N-C-C (prolin) adalah 127,11° berubah menjadi 119,76° dimana perubahan ini disebabkan adanya pergerakan molekul untuk mencari titik optimasi sehingga mengubah setiap molekul disekitarnya. Gambar hasil optimasi dapat dilihat pada gambar 3:



Gambar 3. Geometri optimasi peptida Ac PV-NH₂ E = - 1,897 10⁶ kJ mol⁻¹

Hasil analisis IR dapat menunjukkan adanya interaksi antara atom setelah optimasi, dimana setiap ikatan memiliki nilai vibrasi yang berbeda. Pada panjang gelombang 3.853,52 cm⁻¹ menghasilkan jenis vibrasi ulur asimetri pada N-H dari gugus NH₂ sedangkan pada panjang gelombang 3.749,54 cm⁻¹ menghasilkan jenis vibrasi ulur simetri N-H pada gugus NH₂. Hasil spektra IR lebih lengkap dapat dilihat pada tabel 2. Pada hasil spektra hanya muncul satu peak untuk gugus OH (H-O) yaitu pada panjang gelombang 4.139,10 cm⁻¹. Hasil analisis menunjukkan bahwa pada daerah 4.000 cm⁻¹ hanya muncul satu peak, sedangkan pada dipeptida AD muncul dua peak. Hal ini menunjukkan bahwa pada dipeptida PV hanya memiliki satu gugus COOH sedangkan pada AD memiliki dua gugus COOH, sehingga pada dipeptida PV hanya muncul satu peak.



Gambar 4. Spektrum IR Ac-PV-NH₂ hasil perhitungan RHF/6-31G (d,p)

Tabel 2: Vibrasi atom peptida PV hasil perhitungan RHF/6-31G (d,p)

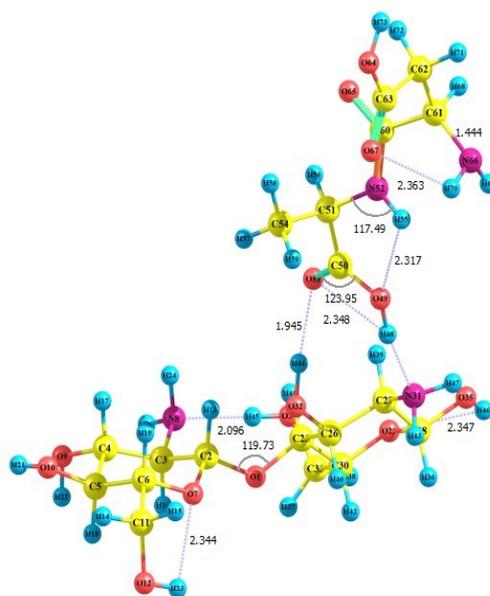
Bilangan Gelombang / cm	Keterangan
4.139,10	H-O ulur simetri
3.853,52	H-N ulur asimetri
3.749,54	H-N ulur simetri
3.308,52	H-C ulur asimetri
3.284,14	H-C ulur simetri
3.208,08	H-C tekuk ke dalam bidang
3.177,12	H-C tekuk ke luar bidang

Optimasi Geometri interaksi Dimer Kitosan dengan Dipeptida Ac-AD-NH₂

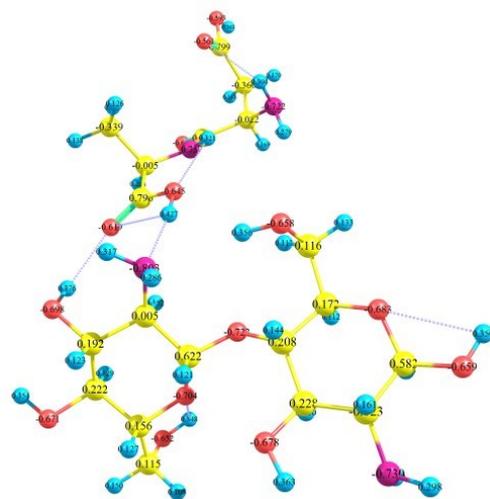
Tahap awal pekerjaan optimasi geometri segmen dimer kitosan dengan dipeptida Ac-AD-NH₂ dilakukan dengan membuat input matriks-Z. Interaksi antarmolekul antara segmen dimer kitosan dengan dipeptida Ac-AD-NH₂ dapat terjadi pada berbagai konfigurasi, dimana segmen dimer kitosan memiliki banyak gugus aktif yang memungkinkan terjadi interaksi. Pada penelitian ini melakukan dua konfigurasi dengan posisi interaksi yang berbeda untuk mengetahui perbandingan struktur dan energi disetiap konfigurasi. Input matrik-Z optimasi geometri segmen dipeptida dengan dipeptida Ac-AD-NH₂ dilakukan dengan menginteraksikan antara atom N38 dari segmen dimer kitosan dengan atom H48 dari peptida AD dimana posisi interaksi berada dibawah kanan. Sedangkan konfigurasi 2 menginteraksikan N8 dari segmen dimer kitosan dan H48 dari dipeptida AD dengan posisi interaksi di kiri atas.

Hasil optimasi yang diperoleh yaitu sebesar -5,268 10⁶ kJ mol⁻¹ dan energi interaksi molekul -78,116 kJ mol⁻¹ dengan panjang ikatan sebesar 1,876 Å (gambar 5), sedangkan pada konfigurasi 2 diperoleh hasil optimasi yaitu sebesar -5,2679 10⁶ kJ mol⁻¹ dan energi asosiasinya yaitu sebesar -68,630 kJ mol⁻¹ dengan panjang ikatan sebesar 1,939 Å (gambar 6) Jenis ikatan yang terjadi merupakan jenis ikatan hidrogen sedang. Tanda negatif menunjukkan bahwa energi tersebut sudah berada pada keadaan optimasi.

Perubahan orientasi atom-atomyang terjadi pada molekul dipeptida AD dimana panjang ikatan H21-O18 sebesar 0,9484 Å, sudut yang terbentuk H21-O18-C1 sebesar 108,4157° dan dihedral tersusun atas 4 atom yaitu H21-O18-C17-O26 sebesar 0,1403°. Setelah berinteraksi, perubahan yang terjadi adalah panjang ikatan H48-O49 sebesar 0,9732 Å, sudut yang terbentuk H48-O49-C50 sebesar 112,3217° dan dihedral tersusun atas 4 atom yaitu H48-O49-C50-C51 sebesar 179,9400°. Perubahan ini terjadi karena adanya penataan ulang saat dilakukan optimasi interaksi kitosan dan dipeptida.

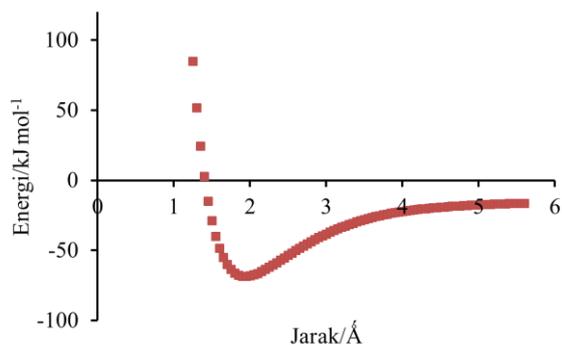


Gambar 5. Geometri optimasi molekul dimer kitosan dengan peptida Ac-AD-NH₂ konfigurasi 1 E_{interaksi} = -78,1168 kJ mol⁻¹

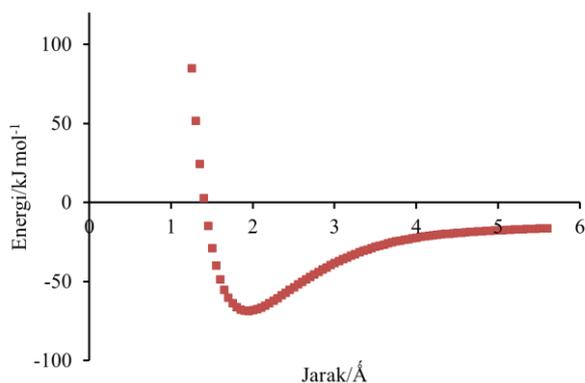


Gambar 6. Geometri optimasi molekul dimer kitosan dengan peptida Ac-AD-NH₂ konfigurasi 2. E_{interaksi} = -68,3964 kJ.mol⁻¹

Variasi jarak interaksi dimer kitosan dengan peptida Ac-AD-NH₂ dilakukan untuk menggambarkan proses pelepasan peptidan denga kitosan. Perhitungan jarak interaksi dilakukan pada 0,5-7,0 Å dengan selisih dua titik sebesar 0,05 Å. Selama kedua atom masih terpisah maka tarik-menarik lebih kuat daripada tolak-menolak sehingga energi potensialnya turun (menjadi negatif) [8]. Semakin dekat interaksi maka akan terjadi tolak-menolak yang mengakibatkan energi interaksi mencapai maksimum bernilai positif yang berarti belum stabil. Gambar grafik hubungan energi interaksi dengan jarak interaksi dapat dilihat pada gambar 7 dan gambar 8.

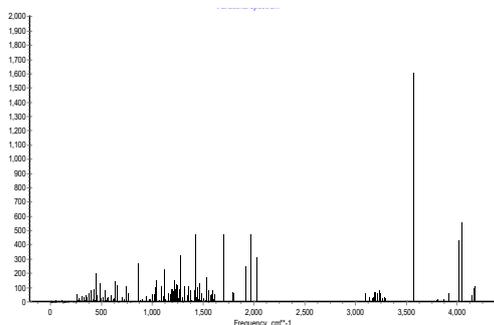


Gambar 7. Grafik energi potensial interaksi asosiasi molekul dimer kitosan dengan peptida Ac-AD-NH₂ konfigurasi 1 perhitungan *ab initio* HF/6-31G (d,p)

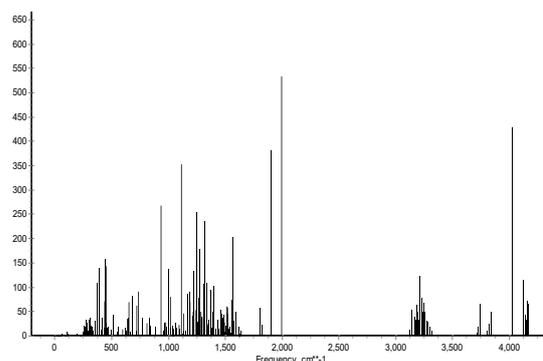


Gambar 8. Grafik hubungan energi interaksi dengan jarak interaksi dimer kitosan..AD konfigurasi 2

Spektrum IR menunjukkan intensitas gerakan vibrasi yang terjadi pada kedua konfigurasi sangat berbeda. Vibrasi molekul dimer kitosan dan dipeptida pada konfigurasi 1 terlihat pada daerah $\pm 4.055,07 \text{ cm}^{-1}$ dan $\pm 3.576,68 \text{ cm}^{-1}$ sedangkan pada konfigurasi 2 terlihat pada daerah $\pm 4.105,82 \text{ cm}^{-1}$ dan $\pm 3.775,41 \text{ cm}^{-1}$. Pada konfigurasi 1 daerah panjang gelombang 3.769,55 cm^{-1} terjadi tekuk ulur H-N pada gugus NH₂, sedangkan pada konfigurasi 2 pada daerah 3.770,34 cm^{-1} . Perbedaan ini diakibatkan adanya perubahan jarak dan sudut antarmolekul pada peptida itu sendiri. Contoh lain dapat dilihat pada tabel 3, tabel 4.



Gambar 9. Spektrum IR interaksi dimer kitosan dengan dipeptida Ac-AD-NH₂ konfigurasi 1.



Gambar 10. Spektrum IR interaksi dimer kitosan dengan dipeptida Ac-AD-NH₂ konfigurasi 2.

Tabel 3: Daerah bilangan gelombang pada spektrum IR interaksi segmen dimer kitosan dengan Ac-AD-NH₂ konfigurasi 1.

Bilangan Gelombang / cm	Keterangan
4.181,22	H-O ulur asimetri
3.875,29	H-N tekuk ke dalam bidang
3.769,55	H-N tekuk ke luar bidang
3.299,09	H-C tekuk ke dalam bidang
3.269,99	H-C tekuk ke luar bidang

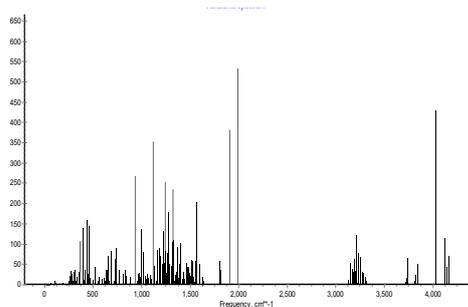
Tabel 4: Daerah bilangan gelombang pada spektrum IR interaksi segmen dimer kitosan dengan Ac-AD-NH₂ konfigurasi 2 hasil perhitungan RHF/6-31G(d,p)

Bilangan Gelombang cm ⁻¹	Keterangan
4.169,12	H-O ulur asimetri
3.834,06	H-N ulur asimetri
3.770,34	H-N ulur simetri
3.300,31	H-C ulur asimetri
3.215,01	H-C ulur simetri

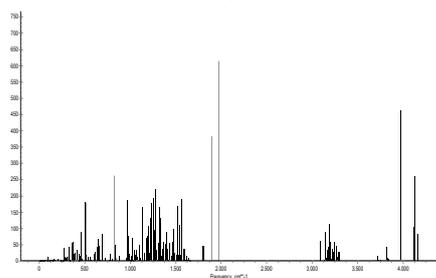
Kesimpulan yang dapat diperoleh dari hasil analisis interaksi dimer kitosan dengan dipeptida Ac-AD-NH₂ yaitu yang paling stabil terjadi pada konfigurasi 1 dengan energi asosiasi sebesar $-78,1168 \text{ kJ mol}^{-1}$ pada jarak interaksi 1,8756 Å. Hasil dari perhitungan dua konfigurasi menunjukkan bahwa beda posisi interaksi maka akan menghasilkan energi dan panjang interaksi yang berbeda juga.

Optimasi Geometri Dimer Kitosan dengan dipeptida Ac-PV-NH₂

Segmen dimer kitosan memiliki struktur linier yang mempunyai gugus -OH dan -NH₂, gugus tersebut merupakan situs aktif dari molekul kitosan. Sama halnya dengan dipeptida yang memiliki gugus aktif -OH dan -NH₂ sehingga memungkinkan terjadinya beberapa posisi interaksi antara kedua molekul tersebut. Ikatan hidrogen adalah salah satu tinjauan penting pada penentuan konformasi dan interaksi molekul. Ikatan hidrogen yang terjadi melibatkan atom H dengan atom O dan N karena atom H berperan sebagai δ^+ dan atom O maupun N



Gambar 15. Spektrum IR interaksi dimer kitosan dengan dipeptida Ac-PV-NH₂ konfigurasi 1



Gambar 16. Spektrum IR interaksi dimer kitosan dengan dipeptida Ac-PV-NH₂ konfigurasi 2

Tabel 6: Daerah bilangan gelombang pada spektrum IR interaksi segmen dimer kitosan dengan Ac-PV-NH₂ konfigurasi 2 hasil perhitungan RHF/6-31G(d,p)

Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)	Keterangan
4.169,93	H-O ulur asimetri
4.166,97	H-O ulur simetri
3.850,51	H-N ulur asimetri
3.750,05	H-N ulur simetri
3.329,47	H-C ulur asimetri
3.207,01	H-C ulur simetri
2.000,50	C=O ulur simetri
1.915,60	C=O ulur asimetri

Tabel 5: Daerah bilangan gelombang pada spektrum IR interaksi segmen dimer kitosan dengan Ac-PV-NH₂ konfigurasi 1 hasil perhitungan RHF/6-31G(d,p)

Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)	Keterangan
4.171,51	H-O ulur asimetri
4.131,67	H-O ulur simetri
3.833,34	H-N ulur simetri
3.757,50	H-N ulur asimetri
3.302,34	H-C ulur asimetri
3.298,70	H-C ulur asimetri

Kesimpulan yang didapat yaitu konfigurasi 2 lebih stabil dibandingkan konfigurasi 1. Semakin panjang jarak interaksinya maka energi asosiasi yang diperoleh juga semakin kecil.

Konfigurasi	Jarak Interaksi (Å)	Energi Interaksi (kJ mol ⁻¹)
Konf 1	O48...H47 2,375	-21,6289
Konf 2	O48...H12 2,257	-57,6373

4. Kesimpulan

Energi potensial interaksi yang lebih stabil yaitu interaksi dimer kitosan dengan dipeptida Ac-AD-NH₂ konfigurasi 1 sebesar -78,1168 kJ mol⁻¹ dengan jarak interaksi 1,8756 Å sedangkan interaksi dimer kitosan dengan dipeptida Ac-AD-NH₂ konfigurasi 2 sebesar -68,6297 kJ mol⁻¹ dengan jarak interaksi 1,9392 Å. Segmen dimer kitosan dengan dipeptida Ac-PV-NH₂ konfigurasi 1 yang memiliki energi potensial interaksi sebesar -21,6289 kJ mol⁻¹ dengan jarak interaksi 2,373 Å sedangkan segmen dimer kitosan dengan dipeptida Ac-PV-NH₂ konfigurasi 2 yang memiliki energi potensial interaksi sebesar -57,6373 kJ mol⁻¹ dengan jarak interaksi 2,099 Å. Energi interaksi yang dapat digunakan untuk memprediksikan pelepasan peptida dari kitosan. Interaksi yang terjadi merupakan interaksi ikatan hidrogen sedang.

5. Daftar Pustaka

- [1] Andrea Hartsock, W. James Nelson, Adherens and tight junctions: Structure, function and connections to the actin cytoskeleton, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1778, 3, (2008) 660-669 <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.07.012>
- [2] B Gumbiner, Structure, biochemistry, and assembly of epithelial tight junctions, *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 253, 6, (1987) C749-C758 <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.1987.253.6.C749>
- [3] Paul Kiptoo, Ernawati Sinaga, Anna M Calcagno, Hong Zhao, Naoki Kobayashi, Usman SF Tambunan, Teruna J Siahaan, Enhancement of drug absorption through the blood- brain barrier and inhibition of intercellular tight junction resealing by E-cadherin peptides, *Molecular pharmaceuticals*, 8, 1, (2010) 239-249 <http://dx.doi.org/10.1021/mp100293m>
- [4] Helen Chasiotis, Dennis Kolosov, Phuong Bui, Scott P. Kelly, Tight junctions, tight junction proteins and paracellular permeability across the gill epithelium of fishes: A review, *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 184, 3, (2012) 269-281 <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2012.05.020>
- [5] Ernawati Sinaga, Seetharama DS Jois, Mike Avery, Irwan Makagiarsar, Usman SF Tambunan, Teruna J Siahaan, Modulasi Junction Antar Sel Menggunakan Peptida Kadherin Upaya Meningkatkan Penghantaran Obat, *Makara Journal of Science*, (2010) <http://dx.doi.org/10.7454/mss.v8i1.394>
- [6] Stephanie Bosselmann, Robert O Williams III, Has nanotechnology led to improved therapeutic outcomes?, *Drug development and industrial pharmacy*, 38, 2, (2012) 158-170 <http://dx.doi.org/10.3109/03639045.2011.597764>
- [7] H. Gocho, H. Shimizu, A. Tanioka, T. J. Chou, T. Nakajima, Effect of polymer chain end on sorption isotherm of water by chitosan, *Carbohydrate Polymers*, 41, 1, (2000) 87-90 [http://dx.doi.org/10.1016/S0144-8617\(99\)00113-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0144-8617(99)00113-7)
- [8] Raymond Chang, Chemistry, Jhon Wiley & Sons, Ltd, England, 2005.