



## Studi Interaksi antara Segmen Dimer Kitosan dengan Peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> dan Ac-TP-NH<sub>2</sub> secara Komputasi Ab-Initio

Diky Yopianto<sup>a</sup>, Marta J. Sipangkar<sup>a</sup>, Rikno Budiyanto<sup>a</sup>, Parsaoran Siahaan<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Chemistry Department, Faculty of Sciences and Mathematics, Diponegoro University, Jalan Prof. Soedarto, Tembalang, Semarang

\* Corresponding author: [siahaan.parsaoran@live.undip.ac.id](mailto:siahaan.parsaoran@live.undip.ac.id)

### Article Info

**Keywords:**  
drug delivery,  
peptide, ab initio  
quantum, ADT-C1

**Kata Kunci:**  
drug delivery,  
peptida, kuantum  
ab initio, ADTC1

### Abstract

The binding energy between chitosan and ADTC1 is a most important factor in drug delivery system of chitosan matrix. The two functional groups of -OH and -NH<sub>2</sub> of chitosan monomer interacted with functional groups of -Ac dan -NH<sub>2</sub> of amino acid of A, C, T, dan P in ADTC1 peptide which results in the binding energy. The interaction between Ac-CA-NH<sub>2</sub> and Ac-TP-NH<sub>2</sub> peptide and chitosan dimer was studied. The purpose of this study to determine the energy of interaction between Ac-CA-NH<sub>2</sub> and Ac-TP-NH<sub>2</sub> peptide with chitosan dimer segment. The energy of interactions were calculated by ab initio quantum method at the level of theory and basis set HF/ 6-31G(d,p). The interaction energy of configuration-1 and configuration-2 between chitosan dimer segment with Ac-CA-NH<sub>2</sub> peptide were -26.144 kJ mol<sup>-1</sup> and -66.5296 kJ mol<sup>-1</sup>, respectively, with the average length of H-bonding was 2.010 Å. Meanwhile, the interaction energy of configuration-1 and configuration-2 between chitosan dimer segment with Ac-TP-NH<sub>2</sub> peptide were -41.5616 kJ mol<sup>-1</sup> and -54.7272 kJ mol<sup>-1</sup>, respectively, and the average length of H-bonding was 2.053 Å. The conclusion was that the chitosan dimer segment has a moderate and different affinity of H-bonding with Ac-CA-NH<sub>2</sub> and Ac-TP-NH<sub>2</sub> peptide which was predicted as a basic principle of system delivery of ADTC1 and Chitosan.

### Abstrak

Salah satu faktor yang mempengaruhi sistem *drug delivery* dengan kitosan adalah kekuatan *binding* antara kitosan dengan ADTC1. Interaksi antara molekul kitosan dengan ADTC1 adalah melalui gugus -OH dan -NH<sub>2</sub> pada monomer kitosan dengan gugus -Ac dan -NH<sub>2</sub> pada monomer asam amino A, C, T, dan P pada peptida ADTC1. Telah dipelajari interaksi antara molekul Ac-CA-NH<sub>2</sub> dan Ac-TP-NH<sub>2</sub> penyusun peptida ADTC1 (Ac-CADTPPVC-NH<sub>2</sub>) dengan dimer kitosan. Konfigurasi interaksi yang lebih disukai atau lebih stabil dapat diperkirakan melalui interaksi komponen penyusun kitosan dan komponen penyusun peptida ADTC1 tersebut. Penelitian dibatasi pada dimer kitosan dan peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> dan Ac-TP-NH<sub>2</sub>. Tujuan penelitian adalah untuk menentukan energi interaksi antara peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> dan Ac-TP-NH<sub>2</sub> dengan segmen dimer kitosan. Penelitian dilakukan dengan metode kuantum *ab initio* pada tingkat teori dan basis set HF/6-31 G(d,p). Hasilnya adalah energi interaksi konfigurasi-1 dan konfigurasi-2 antara dimer kitosan dengan peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> masing-masing adalah -26,144 kJ mol<sup>-1</sup> dan -66,5296 kJ mol<sup>-1</sup> dengan panjang ikatan-H yang terbentuk rata-rata 2,010 Å. Sedangkan energi interaksi konfigurasi-1 dan konfigurasi-2 antara dimer kitosan dengan peptida Ac-TP-NH<sub>2</sub> masing-masing adalah sebesar -41,5616 kJ mol<sup>-1</sup> dan -54,7272 kJ mol<sup>-1</sup> dengan panjang ikatan-H yang terbentuk rata-rata 2,053 Å. Kesimpulannya adalah energi interaksi cukup besar sehingga kitosan dapat menjadi sistem *delivery* bagi ADTC1, dan terdapat berbagai konfigurasi dengan energi interaksi yang berbeda yang diduga sebagai dasar pelepasan secara berkala peptida ADTC1 pada sistem *delivery* matrik kitosan.

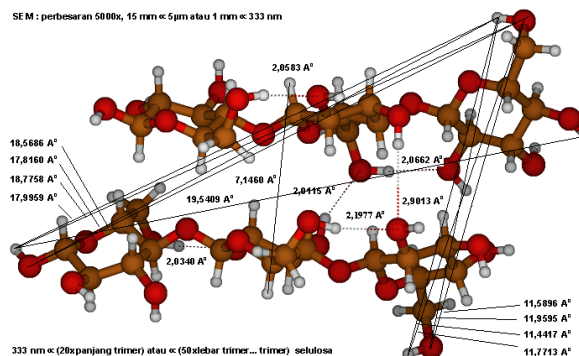
1. Pendahuluan

Interaksi antarmolekul adalah konsep paling penting untuk memahami dan bahkan memprediksi sifat-sifat fisik sistem-sistem makroskopik. Perbedaan titik didih dan titik leleh zat adalah akibat perbedaan interaksi antarmolekul. Titik didih air yang tinggi (100 °C pada 1 atm) adalah disebabkan oleh ikatan-H antara molekul H<sub>2</sub>O...H<sub>2</sub>O. Hasil perhitungan komputasi *ab initio* pada tingkat teori dan basis set HF/3-21G\*\* dan HF/6-31G\*\* dalam keadaan fasa gas masing-masing adalah -23,098 kJ/mol dan -23,183 kJ/mol. Dimetil eter dengan titik didih -25 °C (1 atm) mempunyai energi interaksi -7,539 kJ/mol (HF/6-31G\*\*) [1]. Energi interaksi ikatan-H pada molekul-molekul kecil H<sub>2</sub>O...H<sub>2</sub>O dan CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>3</sub>...CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>3</sub> masing-masing dapat dikelompokkan pada ikatan-H kuat dan ikatan-H sedang [2]. Bahkan energi interaksi antarmolekul,  $\epsilon$ , dapat mempengaruhi modulus bulk material seperti modulus Bulk,  $K = 6,3nN_A\epsilon/V_0$ , [3]. Struktur dan dinamika gerak difusi rotasi molekul juga mempengaruhi interaksi antarmolekul yang menyebabkan senyawa organik seperti benzena dan turunannya yang mempunyai massa yang hampir sama tetapi mempunyai titik leleh yang berbeda [4], dan waktu relaksasi  $T_r$  yang berbeda [5]. Pemahaman di atas telah mendorong penelitian interaksi molekul pada sistem-sistem yang lebih besar seperti DNA, polimer kitosan dan peptida/protein. Interaksi antarmolekul menjadi dasar yang menyebabkan terjadinya perbedaan sifat-sifat fisik polimer. Faktor yang mempengaruhi interaksi antarmolekul adalah muatan parsial sisi aktif. Muatan sisi aktif mempengaruhi energi interaksi yang sangat berperan menentukan kestabilan sistem yang berinteraksi. Kestabilan adalah faktor penting bila kitosan digunakan sebagai *drug delivery*.

Efek muatan pada kestabilan terjadi pada DNA. Tolakan antar gugus fosfat yang bermuatan negatif telah menyebabkan ketidakstabilan pada DNA. Penambahan kation pada jumlah tertentu dapat meningkatkan kestabilan DNA. Fakta lain adalah ikatan-H antara kolesterol dengan fosfolipid dapat mengatur kestabilan dan fleksibilitas fosfolipid. Sistem DNA dan fosfolipid adalah menunjukkan pentingnya pemodelan molekul dan interaksi antarmolekul [3]. Muatan sisi aktif yang penting pada interaksi antarmolekul adalah parameter yang perlu ditentukan pada supramolekul [1]. Muatan menentukan struktur dan fungsi *molecular assembly* [6,7] dan katalis skala nano [8].

Kitosan dapat digunakan sebagai *drug delivery* adalah karena kemampuannya menyediakan sisi aktif pada rantainya untuk berinteraksi dengan molekul lain. Interaksi antara rantai kitosan dengan peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> atau Ac-TP-NH<sub>2</sub> adalah berkompetisi dengan interaksi antara rantai kitosan dengan rantai kitosan. Sifat-sifat interaksi (*self-assembly*) rantai kitosan dapat dipahami dari sifat-sifat interaksi pada rantai selulosa, yaitu ditentukan oleh interaksi antarmolekul antar rantai melalui ikatan-H, Gambar 1 [9]. Interaksi pada selulosa dan kitosan sangat kuat karena kekuatan interaksi bersifat kooperatif yaitu penjumlahan ikatan-H antar rantai [10]. Ikatan-H terjadi antara sisi aktif kedua

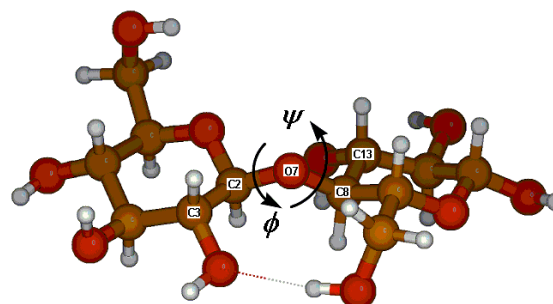
molekul yang berinteraksi. Sisi aktif yang berinteraksi antara molekul Ac-CA-NH<sub>2</sub> atau Ac-TP-NH<sub>2</sub> dengan rantai kitosan adalah bermuatan positif atau negatif



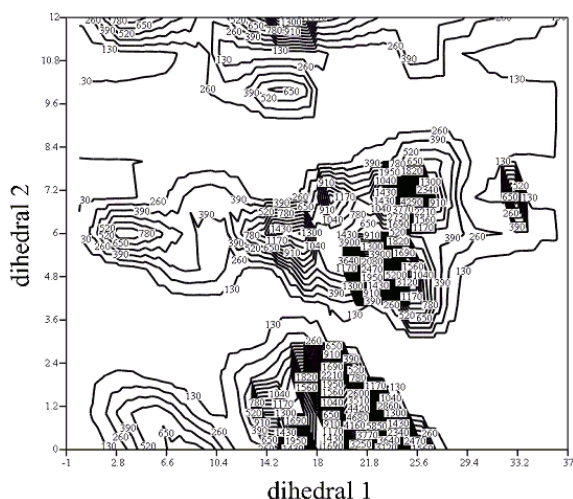
Gambar 1. Geometri molekul dan ikatan-H antar rantai polimer selulosa [9]

Interaksi antarmolekul antar rantai polimer selulosa melalui ikatan-H, Gambar 1, selain dipengaruhi oleh rotasi rantai utama pada ikatan  $\beta$ -1,4-glikosida, juga dapat dipengaruhi oleh mobilitas gugus lokal -CH<sub>2</sub>OH, Gambar 2. Ikatan-H antara gugus -OH yang terikat pada C3 dengan H yang terikat pada -CH<sub>2</sub>OH dapat dipengaruhi oleh rotasi pada gugus lokal -CH<sub>2</sub>OH itu sendiri. Rotasi ikatan peptida juga dapat terjadi pada molekul Ac-CA-NH<sub>2</sub> atau Ac-TP-NH<sub>2</sub> yang dapat mempengaruhi interaksi dengan kitosan. Rotasi rantai utama dan gugus lokal pada polimer, misalnya karena pengaruh temperatur ( $E_k = 3kT^2/2$ ), akan mempengaruhi gaya-gaya interaksi antarmolekul dan akhirnya pada sifat-sifat dan karakteristik sistem [11].

Interaksi antarmolekul antara kitosan dengan molekul Ac-CA-NH<sub>2</sub> atau Ac-TP-NH<sub>2</sub> diperkirakan akan dipengaruhi rotasi rantai utama peptida sama halnya seperti pada ikatan  $\beta$ -1,4-glikosida yaitu rotasi dua sudut dihedral C3-C2-O7-C8 ( $\phi$ ) dan C13-C8-O7-C2 ( $\psi$ ), Gambar 2, dan dapat digambar kan dengan kontur permukaan energi potensial (PES) fungsi dua sudut dihedral, Gambar 3, menunjukkan perubahan energi dengan perubahan kedua sudut dihedral C3-C2-O7-C8 ( $\phi$ ) dan C13-C8-O7-C2 ( $\psi$ ), yang dikenal dengan Ramachandran plot [3].



Gambar 2. Rotasi rantai utama ikatan  $\beta$ -1,4-glikosida atau rotasi sudut dihedral C3-C2-O7-C8 ( $\phi$ ) dan C13-C8-O7-C2 ( $\psi$ ), [12].



**Gambar 3.** Kontur permukaan energi potensial (PES) rotasi rantai utama pada ikatan β-1,4-glikosida atau rotasi sudut dihedral C3-C2-O7-C8 ( $\phi$ ) dan C13-C8-O7-C2 ( $\psi$ ), [12].

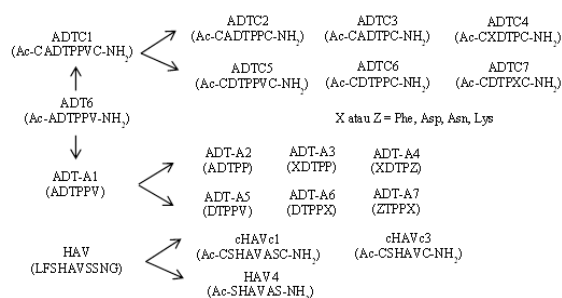
Mengapa dimer kitosan? *Drug Delivery System* adalah sistem pembawa zat/obat terdiri dari matrik pembawa dan zat/obat yang dibawa. Sistem ini dapat mengatur pelepasan zat/obat secara terkontrol [13] ke tujuan yang ditargetkan (sel target) dan melindungi zat/obat dari lingkungan yang dapat mendegradasinya. Untuk meningkatkan jumlah zat dalam *Drug Delivery System* dapat dilakukan dengan proses enkapsulasi dengan menambahkan zat *crosslink* [14]. *Drug Delivery System* dapat menggunakan berbagai material sebagai matrik seperti polimer alam atau sintetik, lipid, dan surfaktan, yang dapat langsung menghantarkan zat/obat ke target secara spesifik [15,16]. Pembawa yang paling umum digunakan dalam *drug delivery system* adalah kitosan. Kitosan merupakan biopolimer yang diperoleh melalui proses deasetilasi basa kitin. Kitosan mempunyai sifat tidak larut dalam air, mudah terurai oleh bakteri, tidak beracun serta pada struktur kitosan terdapat banyak gugus aktif yang dapat berinteraksi dengan molekul lain, sehingga dapat diaplikasikan sebagai *drug delivery* [17,16].

*Drug Delivery System* adalah upaya untuk mengatasi masalah penghantaran dengan mengubah molekul obat menjadi *prodrug* yang lebih mudah ditransportkan (*transportable*) [18]. Dalam sistem penghantaran obat, partikel matrik yang berperan sebagai pembawa (*carrier*) diusahakan berukuran nano. Proses pembuatan sistem adalah dengan cara melarutkan, mengenkapsulasi atau menempelkan obat di dalam matrik [19]. Partikel nano polimer seperti kitosan dapat digunakan sebagai sistem penghantaran obat karena memiliki kemampuan menyebarkan obat, protein atau peptida di dalam organ tubuh dalam waktu tertentu.

Mengapa peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> atau Ac-TP-NH<sub>2</sub>? Kedua jenis peptida adalah urutan dua asam amino yang terdapat pada peptida ADTC1 (Ac-CADTPPVC-NH<sub>2</sub>). Peptida ADT1 adalah peptida sintetik yang mampu meningkatkan porositas BBB. *Blood Brain Barrier* atau lebih dikenal dengan sigkatan BBB adalah struktur membran yang berperan untuk melindungi otak dari

bahan-bahan kimia dalam darah, namun fungsi metabolik masih dapat dilakukan. BBB terdiri dari sel-sel endothelial, disegel oleh *tight junction*, tersusun sangat rapat di kapiler otak, dan membentuk ikatan yang rapat dan kuat sehingga membatasi difusi interseluler [20,21]. Kerapatan BBB yang tinggi membatasi lewatnya zat-zat dari aliran darah dibandingkan sel-sel endotelial kapiler tubuh lainnya [22]. Kerapatan BBB yang tinggi juga berfungsi melindungi Sistem Saraf Pusat (SSP), mempertahankan homeostasis lingkungan mikro otak, serta sebagai membran permeabel selektif yang menjaga SSP dari kerusakan [20]. Tingkat kerapatan BBB yang tinggi menyebabkan pengobatan otak menjadi sulit. Peptida sintetik ADT telah mampu meningkatkan porositas BBB. Permasalahannya adalah mekanisme interaksi antarmolekul antara peptida ADT dengan BBB belum banyak diketahui dan diteliti.

BBB adalah interaksi antarmolekul antara *E-cadherin* dengan *E-cadherin*. Satu rantai molekul *E-cadherin* adalah polimer protein yang terdiri dari lima domain yaitu EC-1, EC-2, EC-3, EC-4, dan EC-5. Domain ekstraselular pertama (EC-1) adalah domain *E-cadherin* yang memediasi adhesi sel-sel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa daerah *bulge* dan *groove* EC-1 adalah yang bertanggung jawab atas interaksi trans antara dua rantai polimer peptida *E-cadherin*. ADTC1 (Ac-CADTPPVC-NH<sub>2</sub>) adalah salah satu peptida dari dua kelompok besar peptida ADT-6 dan HAV-6, Gambar 4, yang dirancang berdasarkan daerah *groove* dan *groove* EC-1 [23]. Hasil penelitian menunjukan bahwa turunan peptida ADT-6 dan HAV-6, dan salah satunya adalah ADTC1 (Ac-CADTPPVC-NH<sub>2</sub>), dapat mengganggu ikatan homofilik antara *E-cadherin* yang mengakibatkan meningkatkan permeabilitas paraselular pada sel epitel [24]. Modulasi integritas persimpangan interseluler oleh peptida *cadherin* tergantung pada jenis sel epitel: *Madin-Darby canine kidney (MDCK)* monolayer sel lebih sensitif untuk efek HAV-6 dari sel Caco-2.



**Gambar 4.** Diagram turunan peptida ADT6 dan peptida HAV [25,26]

Mekanisme interaksi antara ADTC1 (Ac-CADTPPVC-NH<sub>2</sub>) dengan *E-cadherin* yang belum diketahui dengan pasti telah mendorong dilakukannya penelitian baik secara eksperimen NMR maupun dengan komputasi. Bersamaan dengan penelitian studi interaksi antara ADTC1 (Ac-CADTPPVC-NH<sub>2</sub>) dengan *E-cadherin* juga dilakukan penelitian studi interaksi antara kitosan dengan peptida peptida ADTC1 (Ac-CADTPPVC-NH<sub>2</sub>). Studi interaksi antarmolekul pada sistem *drug delivery* telah banyak dilakukan dengan metode komputasi [27].

Ukuran molekul pada metode komputasi sangat mempengaruhi lamanya perhitungan. Dimer kitosan sebagai unit terkecil polimer kitosan dapat dianggap mewakili molekul polimer kitosan. Interaksi kitosan dengan ADTC1 (Ac-CADTPPVC-NH<sub>2</sub>) dapat terjadi melalui asam amino penyusunnya, dan pada penelitian ini akan diteliti peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> atau Ac-TP-NH<sub>2</sub>. Berdasarkan penelitian sebelumnya interaksi molekul peptida Ac-AD-NH<sub>2</sub> dan Ac-PV-NH<sub>2</sub> dan segmen dimer kitosan secara molekular telah diketahui interaksi yang lebih stabil dari 2 konfigurasi pada posisi yang berbeda. Pada penelitian ini juga akan dilakukan perhitungan energi interaksi untuk beberapa konfigurasi [28].

Interaksi antara segmen dimer kitosan dengan peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> dan Ac-TP-NH<sub>2</sub> yang merupakan sekuens dari peptida ADTC1 dapat ditingkatkan dengan simulasi molekul berbasis energi potensial. ADTC1 tersusun dari beberapa unit asam amino yaitu Alanin (A), Cistein (C), Aspartat (D), Treonin (T), Prolin (P), dan Valin (V) bergabung dengan ikatan peptida membentuk senyawa Ac-CADTPPVC-NH<sub>2</sub>.

Tujuan penelitian adalah untuk menentukan energi interaksi antara dimer peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> dan Ac-TP-NH<sub>2</sub> dan mengetahui beberapa konfigurasi interaksi yang disukai dengan segmen dimer kitosan.

## 2. Metodologi Penelitian

Penentuan energi interaksi dilakukan dengan komputasi metode mekanika kuantum *ab initio* pada teori dan basis set RHF/6-31G\*\* [28]. Perhitungan dilakukan dengan seperangkat komputer sistem operasi Windows XP 2007, software NWCHEM [29], gaussian, chemcraft, notepad++, gaus view, GROMACS [30].

### Optimasi Geometri Molekul Tunggal

Optimasi geometri molekul tunggal dimulai dengan penentuan struktur awal molekul dengan matriks-Z dan dibuat menjadi bagian data input. Kemudian dilakukan optimasi geometri terhadap struktur awal molekul peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> (disingkat CA), Ac-TP-NH<sub>2</sub> (disingkat TP) dan dimer kitosan (disingkat DK). Perintah optimasi yang digunakan adalah perintah "opt". Energi hasil optimasi disebut  $E_{CA}$ ,  $E_{TP}$ , dan  $E_{DK}$  masing-masing untuk molekul tunggal Ac-CA-NH<sub>2</sub>, Ac-TP-NH<sub>2</sub>, dan dimer kitosan.

### Optimasi Geometri Molekul Berasosiasi

Optimasi geometri molekul berasosiasi dilakukan dengan cara menginteraksikan molekul hasil optimasi geometri molekul tunggal. Optimasi geometri molekul berasosiasi yang dilakukan meliputi asosiasi dimer kitosan...Ac-CA-NH<sub>2</sub> dan dimer kitosan...Ac-TP-NH<sub>2</sub>. Energi hasil optimasi disebut  $E_{DK...CA}$  dan  $E_{DK...TP}$  masing-masing untuk molekul asosiasi DK...CA dan DK...TP.

### Perhitungan Energi Vibrasi Untuk Mendapatkan Spektra Inframerah (IR).

Perhitungan frekuensi vibrasi dilakukan dengan menambahkan perintah "freq" pada data input. Hasil perhitungan berupa data frekuensi vibrasi molekul dan dapat ditampilkan spektra inframerah [31].

### Perhitungan Energi dengan Variasi Jarak Interaksi

Perhitungan energi sebagai variasi jarak dilakukan dengan menambahkan perintah "scan" pada data input molekul berasosiasi teroptimasi. Energi interaksi,  $E_{int}$ , adalah selisih energi molekul setelah berasosiasi dengan penjumlahan energi molekul tunggal, dan dihitung dengan persamaan:

$$E_{int}(R) = E_{DK...CA}(R) - (E_{DK} + E_{CA}) \dots(1)$$

$$E_{int}(R) = E_{DK...TP}(R) - (E_{DK} + E_{CA}) \dots(2)$$

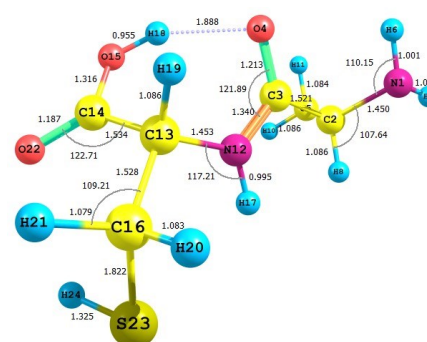
Grafik hubungan antara energi interaksi,  $E_{int}(R)$ , dengan jarak antarmolekul, R, pada range 1Å sampai 7Å dibuat dari data energi.

## 3. Hasil dan Pembahasan

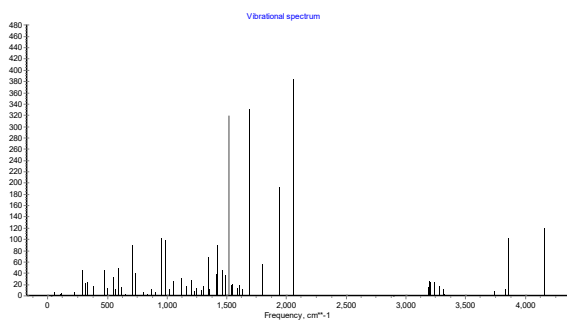
Interaksi antarmolekul atau ikatan non-kovalen adalah konsep dasar yang telah dikenal sejak lama untuk menjelaskan berbagai fenomena sifat-sifat makroskopik atau *bulk* dalam bidang kimia. Berbagai jenis interaksi antarmolekul adalah ikatan dipol...dipol, dipol...ion, dipol...dipol terinduksi, ikatan van der Waals, ikatan-H, gaya London, dan efek hidrofobik dan hidrofilik [3, 10]. Ikatan-H adalah jenis interaksi antarmolekul yang banyak terjadi pada senyawa organik, termasuk peptida dan polimer. Pada sistem *drug delivery* yang menggunakan konsep pelepasan terkontrol atau *time release* adalah berdasarkan variasi kekuatan ikatan-H yang terdapat pada sistem. Jeffrey [2] telah mengelompokkan ikatan-H menjadi tiga bagian berdasarkan kekuatannya yaitu ikatan-H lemah, sedang, dan kuat, masing-masing dengan energi lebih kecil dari 20 kJmol<sup>-1</sup>, antara 20-140 kJmol<sup>-1</sup>, dan lebih besar dari 140 kJmol<sup>-1</sup>.

### Geometri Optimasi Peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub>

Hasil optimasi geometri peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> menunjukkan bahwa energi molekulnya adalah -2,534,2767.10<sup>6</sup> kJ/mol dengan momen dipol 4.4577 Debye. Panjang ikatan peptida, C<sub>3</sub>-N<sub>12</sub>, pada molekul Ac-CA-NH<sub>2</sub> adalah 1,340 Å. Rata-rata panjang ikatan O-H adalah 0,955 Å, ikatan C-H adalah 1,084 Å, dan ikatan N-H adalah 1,001 Å. Beberapa sudut ikatan dapat dilihat pada Gambar 5. Terdapat satu ikatan-H (H<sub>18</sub>...O<sub>4</sub>) antara asam amino A (alanin) dan C (sistein). Ikatan-H dapat menyebabkan rotasi ikatan rantai utama peptida atau polimer [5,11,12].



Gambar 5. Geometri optimasi peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> perhitungan pada tingkat teori dan basis set RHF/6-31G\*\*



Gambar 6. Spektra IR peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> perhitungan pada tingkat teori dan basis set RHF/6-31G\*\*.

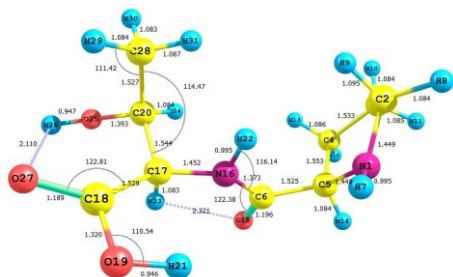
Spektra IR peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> menunjukkan adanya gugus-gugus spesifik. Vibrasi ulur O-H terjadi pada bilangan gelombang 4.165,04 cm<sup>-1</sup>. Puncak pada daerah bilangan gelombang antara 3.744,12 cm<sup>-1</sup> dan 3.867,35 cm<sup>-1</sup> menunjukkan vibrasi ulur N-H. Vibrasi ulur S-H terjadi pada gelombang pada bilangan gelombang 2.901,29 cm<sup>-1</sup>, dan daerah bilangan gelombang antara 1.695,33 cm<sup>-1</sup> dan 1.808,29 cm<sup>-1</sup> menunjukkan vibrasi tekuk H-N-H. Data-data vibrasi hasil perhitungan ikatan-ikatan pada peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> secara lengkap terdapat pada Tabel 1.

Tabel 1. Vibrasi ikatan pada peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> perhitungan pada tingkat teori dan basis set RHF/6-31G\*\*

No.	Jenis Vibrasi	Bilangan Gelombang/cm <sup>-1</sup>
1	Ulur O-H	4.165,04
2	Ulur N-H	3.744,12-3.867,35
3	Ulur C-H	3.193,87-3.323,39
4	Ulur S-H	2.901,29
5	Ulur C=O	1.947,87-2.063,57
6	Tekuk H-N-H	1.695,33-1.808,29

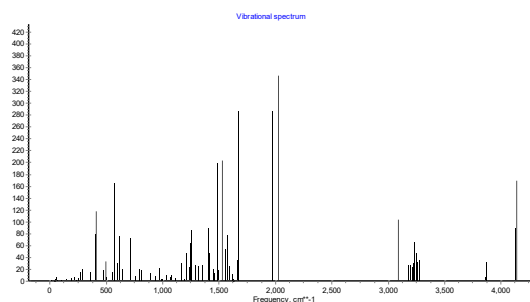
Geometri Optimasi Peptida Ac-TP-NH<sub>2</sub>

Hasil optimasi geometri peptida Ac-TP-NH<sub>2</sub> menunjukkan bahwa energi molekulnya adalah -1,991521 10<sup>6</sup> kJ/mol dengan momen dipol 6,1098 debye. Peptida Ac-TP-NH<sub>2</sub> lebih labil dan lebih polar dari pada peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub>. Panjang ikatan peptida, N<sub>16</sub>-C<sub>6</sub>, pada molekul Ac-TP-NH<sub>2</sub> adalah 1,373 Å. Panjang ikatan N<sub>16</sub>-C<sub>6</sub> lebih besar dari pada C<sub>3</sub>-N<sub>12</sub> pada molekul Ac-CA-NH<sub>2</sub> yaitu sebesar 1,340 Å. Panjang ikatan O<sub>19</sub>-H<sub>21</sub> adalah 0,946 Å, ikatan C-H 1,087 Å, dan ikatan N<sub>1</sub>-H<sub>7</sub> adalah 0,995 Å, Gambar 7.



Gambar 7. Geometri optimasi peptida Ac-TP-NH<sub>2</sub> perhitungan pada tingkat teori dan basis set RHF/6-31G\*\*.

Spektra IR Ac-TP-NH<sub>2</sub> menunjukkan intensitas dan frekuensi gerak vibrasi molekul saat mencapai keadaan optimasi. Vibrasi ulur gugus O-H dan C=O terlihat jelas yaitu masing-masing pada daerah bilangan gelombang 4.133,48-4.147,34 cm<sup>-1</sup> dan 1.937,89-2.028,77 cm<sup>-1</sup>. Vibrasi ulur ikatan N-H terlihat pada daerah bilangan gelombang 3.865,77-3.878,81 cm<sup>-1</sup>. Vibrasi tekuk H-N-H adalah pada bilangan gelombang 1.679,87 cm<sup>-1</sup>, Gambar 8. Data-data vibrasi hasil perhitungan ikatan-ikatan pada peptida Ac-TP-NH<sub>2</sub> secara lengkap terdapat pada Tabel 2.



Gambar 8. Spektra IR peptida Ac-TP-NH<sub>2</sub> perhitungan pada tingkat teori dan basis set RHF/6-31G\*\*.

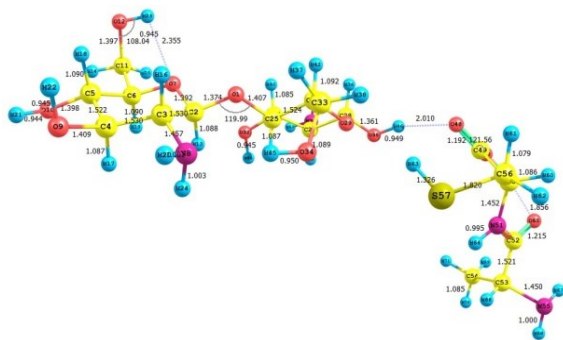
Tabel 2. Vibrasi ikatan pada peptida Ac-TP-NH<sub>2</sub> perhitungan pada tingkat teori dan basis set RHF/6-31G\*\*

No.	Jenis Vibrasi	Bilangan Gelombang/cm <sup>-1</sup>
1	Ulur O-H	4.133,48-4.147,34
2	Ulur N-H	3.865,77-3.878,81
3	Ulur C-H	3.093,27-3.286,17
4	Ulur C=O	1.937,89-2.028,77
5	Tekuk H-N-H	1.679,87

Geometri Optimasi Asosiasi DK...CA (Dimer Kitosan...Peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub>)

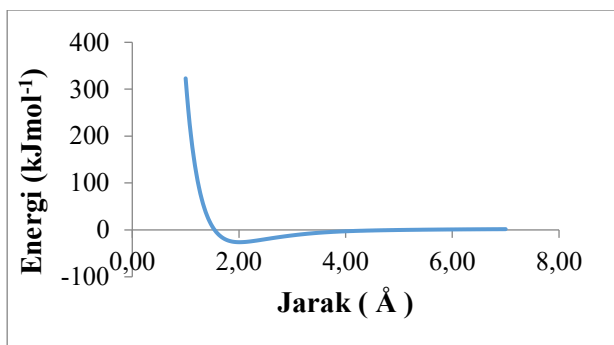
Energi molekul asosiasi DK...CA konfigurasi-1 adalah -5.818.10<sup>6</sup> kJmol<sup>-1</sup>, dan dengan persamaan-1, energi interaksi adalah -26,144 kJmol<sup>-1</sup>, termasuk kategori kekuatan ikatan-H sedang. Panjang ikatan-H asosiasi adalah 2,010 Å. Tanda negatif pada molekul hasil optimasi menyatakan molekul stabil, sedangkan tanda negatif pada energi interaksi adalah energi *binding* atau tarik menarik.

Pada molekul berinteraksi atau asosiasi terjadi perubahan panjang ikatan, sudut ikatan, dihedral, dan muatan parsial dibandingkan dengan molekul dalam keadaan bebas atau molekul tunggal. Muatan parsial atom O<sub>48</sub> berubah dari sebesar -0,554 sebelum berinteraksi menjadi -0,593 setelah berinteraksi, Gambar 9.



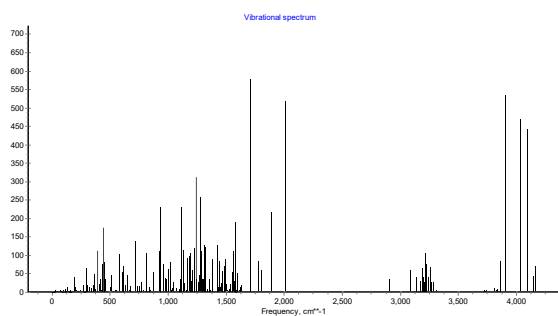
**Gambar 9.** Geometri optimasi molekul asosiasi DK...CA konfigurasi-1 perhitungan pada tingkat teori dan basis set RHF/6-31G\*\*.  $E_{int} = -26,1442 \text{ kJ mol}^{-1}$

Hasil perhitungan bahwa terjadi interaksi antara dimer kitosan dengan peptida Ac-CA-NH<sub>2</sub> dengan energi interaksi sebesar  $-26,1442 \text{ kJmol}^{-1}$  dengan jarak interaksi  $2,010 \text{ \AA}$ . Gambar 10 adalah kurva energi potensial (PES) hubungan energi interaksi asosiasi DK...CA dengan jarak pada range jarak interaksi antara  $0,5-7,0 \text{ \AA}$ . Energi interaksi berkurang setelah dicapai energi kestabilan pada jarak  $2,010 \text{ \AA}$ .



**Gambar 10.** Kurva energi potensial (PES) interaksi asosiasi DK...CA konfigurasi-1 perhitungan pada tingkat teori dan basis set HF/6-31G\*\*.

Spektra IR molekul tunggal dan asosiasi DK...CA konfigurasi-, Gambar 11, sangat berbeda. Vibrasi ulur O-H pada molekul asosiasi DK...CA terlihat pada daerah  $3.913,93-4.170,00 \text{ cm}^{-1}$ , tekuk H-H-N pada daerah  $1709,59-1.810,69 \text{ cm}^{-1}$ . Perbedaan spektra adalah disebabkan adanya interaksi antara H dan O yang mengakibatkan perubahan jarak dan sudut antar molekul pada peptida. Data-data vibrasi asosiasi DK...CA secara lengkap terdapat pada Tabel 3.



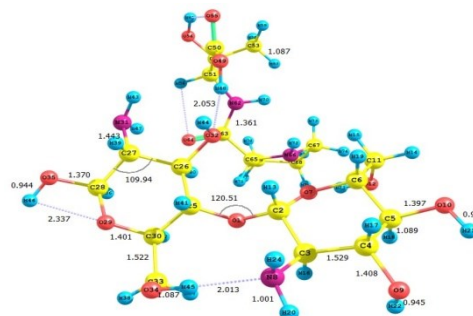
**Gambar 11.** Spektra IR interaksi asosiasi DK...CA konfigurasi-1 perhitungan pada tingkat teori dan basis set RHF/6-31G\*\*.

**Tabel 3.** Daerah bilangan gelombang spektra IR interaksi asosiasi DK...CA konfigurasi-1 perhitungan pada tingkat teori dan basis set RHF/6-31G\*\*.

Jenis Vibrasi	Bilangan Gelombang/cm <sup>-1</sup>
Uluran O-H	3.913,93-4.170,00
Uluran N-H	3.726,93-3.865,71
Uluran C-H	3.096,41-3.315,88
Uluran S-H	2.907,89
Uluran C=O	1.890,02-2.013,94
Tekukan N-H	1709,59-1.810,69

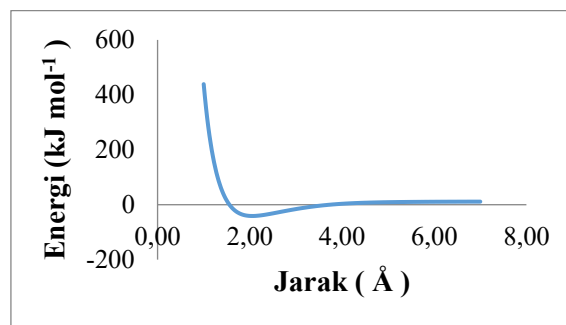
**Geometri Optimasi Asosiasi DK...TP (Dimer Kitosan...dipeptida Ac-TP-NH<sub>2</sub>)**

Energi interaksi yang paling stabil terjadi pada konfigurasi-1 yaitu  $E = -5,267186.10^6 \text{ kJmol}^{-1}$ , energi interaksi  $-41,5616 \text{ kJmol}^{-1}$  pada jarak  $2,053 \text{ \AA}$ . Panjang katan-H antara atom O32 dengan H48 adalah  $2,053 \text{ \AA}$  termasuk jenis ikatan hidrogen sedang.



**Gambar 12.** Geometri optimasi molekul asosiasi DK...TP konfigurasi-1 perhitungan pada tingkat teori dan tingkat teori dan basis set RHF/6-31G\*\*.  $E_{int} = -41,5616 \text{ kJmol}^{-1}$

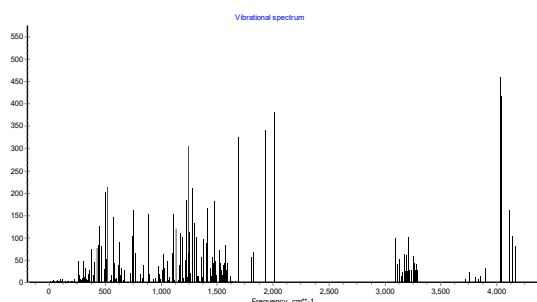
Gambar 13 adalah kurva energi potensial (PES) hubungan energi interaksi asosiasi DK...TP dengan variasi jarak  $0,5 \text{ \AA}$  hingga jarak interaksi  $7,0 \text{ \AA}$  dengan interval  $0,05 \text{ \AA}$ . Energi interaksi berkurang setelah dicapai energi kestabilan pada jarak  $2,053 \text{ \AA}$



**Gambar 13.** Grafik hubungan energy interaksi dengan jarak interaksi dimer kitosan dengan dipeptida Ac-TP-NH<sub>2</sub> konfigurasi 1.

Interaksi menyebabkan perubahan struktur molekul. Spektra IR puncak  $2000 \text{ cm}^{-1}$  merupakan daerah vibrasi untuk C=O pada daerah yang berinteraksi dengan dimer kitosan. Pada spektra konfigurasi-1 muncul satu peak pada daerah panjang gelombang  $1.939,37-2.017,36 \text{ cm}^{-1}$  sedangkan vibrasi N-H pada bilangan gelombang

3.725,02–3.898,68  $\text{cm}^{-1}$ , Gambar 14. Data-data vibrasi asosiasi DK...CA secara lengkap terdapat pada Tabel 4.



**Gambar 14.** Spektra IR interaksi asosiasi DK...TP-NH<sub>2</sub> konfigurasi-1 perhitungan pada tingkat teori dan basis set RHF/6-31G\*\*

**Tabel 4.** Daerah bilangan gelombang spektra IR interaksi asosiasi DK...TP konfigurasi-1 perhitungan pada tingkat teori dan basis set RHF/6-31G\*\*

Jenis Vibrasi	Bilangan Gelombang/ $\text{cm}^{-1}$
Uluran O-H	4.033,14–4.174,63
Uluran N-H	3.725,02–3.898,68
Uluran C-H	3.100,69–3.291,57
Uluran C=O	1.939,37–2.017,36
Tekukan N-H	1.697,04–1.830,16

Energi ikatan-H hasil perhitungan penelitian ini dan penelitian Saragih [28] diharapkan dapat menjelaskan mekanisme enkapsulasi kitosan terhadap BSA karena BSA adalah protein yang tersusun dari asam-asam amino [14,16,17]. Selulosa dan kitin dan kitosan mempunyai struktur rantai utama yang sama dan hanya berbeda pada gugus fungsi yang terikat pada C2 masing-masing –OH, –NH(COOH), dan –NH<sub>2</sub>. Hasil penelitian ini diharapkan juga dapat menjelaskan mekanisme pengaruh fosfat pada modulus Young tulang buatan berbasis matriks polimer kitin dan selulosa [27], dan bahkan untuk menjelaskan mekanisme peningkatan porositas BBB dengan peptida [23–26].

#### 4. Kesimpulan

Energi interaksi cukup besar yaitu dengan ikatan-H berkekuatan sedang sehingga kitosan dapat menjadi sistem *delivery* bagi ADTC1, dan terdapat berbagai konfigurasi dengan energi interaksi ikatan-H yang berbeda yang diduga sebagai dasar pelepasan secara berkala peptida ADTC1 pada sistem *delivery* matriks kitosan.

#### 5. Ucapan terima kasih

Terimakasih kepada Prof. Teruna J. Siahaan, Ph.D. (Departemen Kimia Farmasi Universitas Kansas, USA) yang telah memberikan masukan dan diskusi tentang penelitian *drug delivery* dan *drug targeting* pada sel dan sistem penghantaran obat. Terimakasih juga kepada Prof. Krzysztof Kuczera, Ph.D. (Departemen Kimia Universitas Kansas, USA) yang telah memberikan masukan dan diskusi tentang penelitian pemodelan komputasi molekul. Terimakasih kepada Kementerian Negara Riset

dan Teknologi Perguruan tinggi. Terimakasih kepada Fakultas Sains dan Matematika, yang telah mendanai penelitian ini pada tahun 2013.

#### 6. Daftar Pustaka

- [1] Siahaan, P., 2010, Kimia Supramolekul: Metode Kimia Komputasi, Bahan Ajar, tidak diterbitkan, Jurusan Kimia UNDIP, Semarang.
- [2] Jeffrey, G.A., 1997, An Introduction to Hydrogen Bonding, Oxford University Press, New York.
- [3] Atkins, P. and de Paula, J., (2006), Physical Chemistry, 8th ed., p.721–723, Oxford University Press, UK.
- [4] Deitz, V., and Andrews, D.H., 1933, The Symmetry of the Benzene Molecule, J. Chem. Phys., 1, 62–67.
- [5] Siahaan, P., 2008, Kajian Antaraksi Molekul Benzene Tersubstitusi melalui Studi Relaksasi  $T_1$  NMR <sup>13</sup>C dan Perhitungan Mekanika Kuantum *ab initio*.
- [6] Dethlefs, K.M. dan Hobza, P., (2000), Noncovalent Interactions: A Challenge for Experiment and Theory, Chem. Rev., Vol. 100, No. 1, 143–167.
- [7] Hobza, P., Zahradnik, R., dan Dethlefs, K.M., (2006), The World of Non-Covalent Interactions: 2006, Collect. Czech. Chem. Commun., Vol. 72, No. 4, 443–531.
- [8] Mansoori, G.E., (2005), “Principles of Nanotechnology: molecular-based study of condensed matter in small systems”, World Scientific, Singapore.
- [9] Siahaan, P., Windarti, T., (2009), Struktur Molekul-Mikro Material: Pengantar Kimia Supramolekul dan Kimia Nano, Badan Penerbit UNDIP Semarang.
- [10] Anslyn, E. V. and Dougherty, D.A., (2006), Modern Physical Organic Chemistry, p.175, University Science Books, USA.
- [11] Billmeyer, F.W., JR., (1984), *Textbook of Polymer Science*, 3<sup>rd</sup> ed., John Wiley & Sons, New York.
- [12] Siahaan, P. dan Hidayani, S.Z., (2015), “Panduan Praktikum Kimia Terpadu, Tugas Riset, dan Penelitian”, Bahan Ajar, tidak diterbitkan, Jurusan Kimia UNDIP, Semarang.
- [13] Patel, M. P., Patel, R. R., dan Patel, J. K., 2010, "Chitosan Mediated Targeted Drug Delivery System: A Review", Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences : A Publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Société Canadienne Des Sciences Pharmaceutiques, 13(4), 536–557.
- [14] Nastiti, P. S., 2015, "Pengaruh Berat Molekul Kitosan terhadap Efisiensi Enkapsulasi BSA ( Bovine Serum Albumin ) Menggunakan Agen Crosslink Na-TPP", *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi* 18(3), 104–109.
- [15] Ngwuluka, N. C., Ochekepe, N. A., dan Aruoma, O. I., 2014, "Naturapolyceutics: The Science of Utilizing Natural Polymers for Drug Delivery, *Polymers*, 6(5), 1312–1332.
- [16] Amanullah, B., dan Siahaan, P., 2015, "Pengaruh Berat Molekul Kitosan terhadap Efisiensi Enkapsulasi BSA ( Bovine Serum Albumin ) Menggunakan Agen Crosslink Asam", *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 18(2), 62–66.

- [17] Kusuma, S., dan Windarti, T, 2013, "Kitosan sebagai Bahan Dasar Drug Delivery : Studi Interaksi Segmen Dimer Kitosan dengan Vitamin C secara Komputasi Ab Initio dan Eksperimen", *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi* 16(2), 63–68.
- [18] Sinaga, E., Jois, S. D., Avery, M., Makagiarsar, I., Tambunan, U. S. F., dan Siahaan, T. J, 2010, "Modulasi Junction Antar Sel Menggunakan Peptida Kadherin Upaya Meningkatkan Penghantaran Obat", *MAKARA of Science Series*, 8(1).
- [19] Prow, T. W., Grice, J. E., Lin, L. L., Faye, R., Butler, M., Becker, W., Roberts, M. S, 2011, "Nanoparticles and Microparticles for Skin Drug Delivery, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(6), 470–491.
- [20] itau, E, N and C. R. J. C. Newton, 2005, Blood–brain barrier in falciparum Malaria, volume 10 no 3 pp 285–292 Laksitorini, M. D., 2012, Design of Cyclic-ADT Peptides to Improve Drug Delivery to the Brain via Inhibition of E-Cadherin Interactions at the Adherens Junction, Thesis, University of Kansas
- [21] Yu, M., 2012, Computational Modeling of Protein Dynamics with GROMACS and Java, *Master's Project*, Paper 267
- [22] Ngoc, H. On, Psul Kiptoo, Teruns J Siahaan, Donald W. Miller, 2014, Modulation of Blood-Brain Barrier Permeability in Mice Using Synthetic E-Cadherin Peptide
- [23] Sinaga, E., Jois, Seetharama D. S., Avery, M., Makagiarsar, Irwan T., Tambunan, Usman S. F., Audus, Kenneth L., Siahaan, T. J., 2002, Increasing Paracellular Porosity by E-Cadherin Peptides: Discovery of Bulge and Groove Regions in the EC1-Domain of E-Cadherin, *Pharmaceutical Research*, vol.19, No. 8
- [24] Kiptoo, P., Sinaga, E., Calcagno, A.M., Zhao, H., Kobayashi, N., Tambunan, U.S.F., Siahaan, T.J., 2011, Enhancement of Drug Absorption through the Blood Brain Barrier and Inhibition of Intercellular Tight Junction Resealing by E-cadherin Peptides, *Mol Pharm*, 8(1): 239–249.
- [25] Alaofi, A. L., 2015, Delivering Molecules to the Brain Using Blood-Brain Barrier Modulators: Mechanism of Action and Activity of Cyclic and Linear Peptides from E-cadherin, Disertasi, University of Kansas
- [26] Laksitorini, M. D., 2012, Design of Cyclic-ADT Peptides to Improve Drug Delivery to the Brain via Inhibition of E-Cadherin Interactions at the Adherens Junction, Thesis, University of Kansas
- [27] Rahmani, Ade dan Windarti, Tri dan Siahaan, P, 2011, "Studi Interaksi antara Segmen Dimer Kitin dengan Molekul Kalsium Fosfat Menggunakan Metode Ab Initio, *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi*, 14, 43–47.
- [28] Saragih, Imelda F, P. S, 2014, Kitosan sebagai Bahan Dasar Drug Delivery : Studi Interaksi antara Segmen Dimer Kitosan dengan Dipeptida Ac-AD-NH<sub>2</sub> dan Ac-PV-NH<sub>2</sub>, *Jurnal Kimia Sains dan Aplikasi* 17(2), 58–64.
- [29] Valiev, M., Bylaska, E. J., Govind, N., Kowalski, K., Straatsma, T. P., Van Dam, H. J. J., de Jong, W. A, 2010, "NWChem: A comprehensive and Scalable Open-Source Solution for Large Scale Molecular Simulations", *Computer Physics Communications*, 181(9), 1477–1489.
- [30] Paissoni, C., Spiliotopoulos, D., Musco, G., dan Spitaleri, A, 2015, "GMXPBSA 2.1: A GROMACS Tool to Perform MM/PBSA and Computational Alanine Scanning, *Computer Physics Communications*, 186, 105–107.
- [31] Foresman, J. B., & Frisch, A, 1996, Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods.pdf (second).