

Komputasional Derivat Penisilin yang Tahan Asam dan Tahan Enzim Beta Laktamase

Computational Penicillin Derivative That is Resistant to Acid and Beta Laktamase Enzyme

Hari Purnomo^{1*}, Intan Setyorini K²

1. Lab. Kimia Medisinal Fakultas Farmasi UGM; 2. Mahasiswa S1 Fakultas Farmasi UGM
Corresponding author: Hari Purnomo: Email: hapepeha@yahoo.com

ABSTRAK

Penisilin adalah antibiotika yang masih banyak digunakan untuk mengatasi infeksi. Beberapa derivat penisilin diketahui mempunyai sifat tahan asam seperti penisilin V, ampisilin, amoksisilin dan metisilin. Derivat penisilin yang lain mempunyai sifat tahan terhadap enzim beta laktamase seperti metisilin, nafsilin dan kloksasilin. Kimia komputasi dapat menjelaskan mengapa hal tersebut dapat terjadi. Gugus yang bertanggung jawab terhadap proses terjadinya hidrolisa oleh asam dan peruraian oleh enzim dapat dihitung kerapatan elektronnya, sehingga dapat difahami mengapa derivat yang satu tahan asam dan yang lain tahan terhadap enzim beta laktamase. Penelitian dilakukan dengan mengoptimasi masing masing molekul menggunakan metoda semi empiris PM3, dengan gradien 0,01 dan menghitung kerapatan elektron pada karbonilnya. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa pada penisilin yang tahan asam, kerapatan elektron atom O karbonil amida sebesar -0,335 pada penisilin V, -0,333 pada metisilin, -0,316 pada ampisilin, -0,315 pada amoksisilin, keempatnya kurang nukleofil dibanding kerapatan elektron atom O amida pada benzyl penisilin yang tidak tahan asam sebesar -0,347. Untuk penisilin yang tahan enzim beta laktamase dapat disimpulkan bahwa kerapatan elektron atom C karbonil lactam pada nafsilin +0,272, kloksasilin +0,270, metisilin +0,269 kurang elektrofili dibanding penisilin yang tidak tahan enzim beta laktamase sebesar +0,280.

Kata kunci: penisilin, tahan asam, tahan enzim, komputasi

ABSTRACT

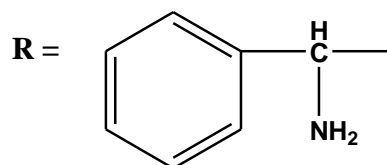
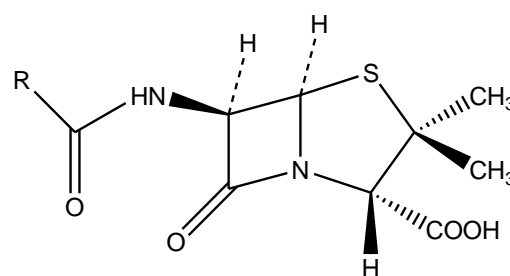
Penicillin is an antibiotic that is still widely used to treat infections. Some penicillin derivatives are known to have acid resistance properties such as penicillin V, ampicillin, amoxicillin and methicillin. Other penicillin derivatives have resistance to beta lactamase enzymes such as methicillin, nafsilin and cloxacillin. Computational chemistry can explain why this can occur. Groups responsible for the hydrolysis process by acids and decomposition by enzymes can be calculated elektron density, so it can be understood why derivatives that are acid resistant and others are resistant to the beta lactamase enzyme. The study was conducted by optimizing each molecule using the PM3 semi-empirical method, with a gradient of 0.01 and calculating the elektron density in the carbonyl. From the results of the study it can be concluded that the acid-resistant penicillin, elektron density of the O carbonyl amide at -0.335 in penicillin V, -0.333 in methicillin, -0.316 in ampicillin, -0.315 in amoxicillin, the four less nucleophiles than the elektron density of the O amide at Benzyl penicillin which is not acid resistant is -0,347. For penicillin which is resistant to beta laktamase, it can be concluded that the elektron density of C carbonyl lactam in nafsilin +

0.272, cloxacillin + 0.270, methicillin + 0.269 is less electrophile than penicillin which is not resistant to the beta laktamase enzyme +0.280.

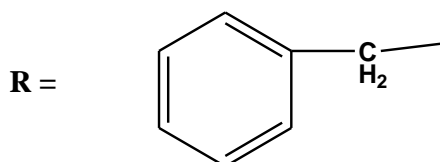
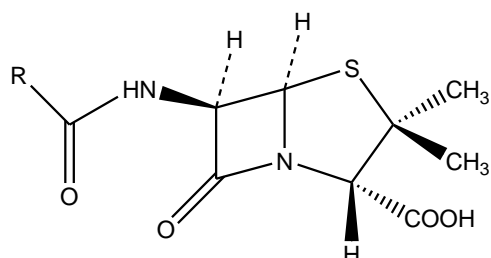
Keywords: penicillin, acid resistance, enzyme resistance, computation

PENDAHULUAN

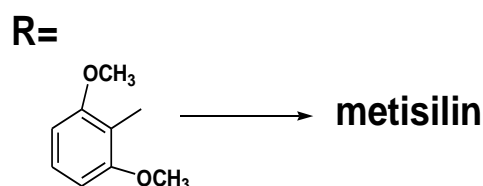
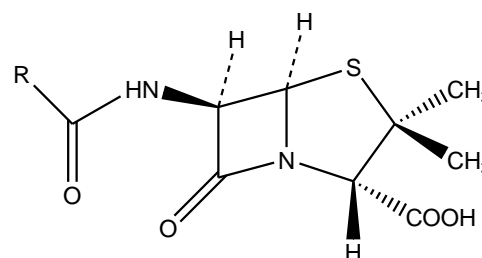
Penisilin adalah antibiotika yang masih banyak digunakan untuk mengatasi infeksi. Bensil Penisilin (Penisilin G) adalah penisilin yang tidak tahan asam dan tidak tahan enzim beta laktamase. Beberapa derivat penisilin diketahui mempunyai sifat tahan asam seperti penisilin V, ampisilin, amoksisilin dan metisilin.



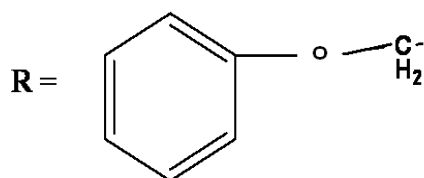
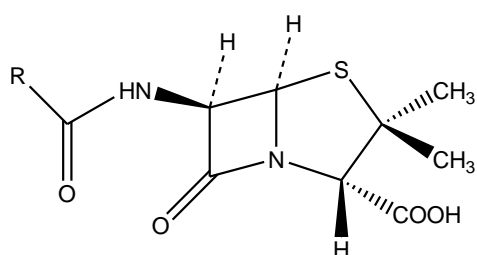
Struktur Ampisilin



Struktur Bensil Penisilin (Penisilin G)



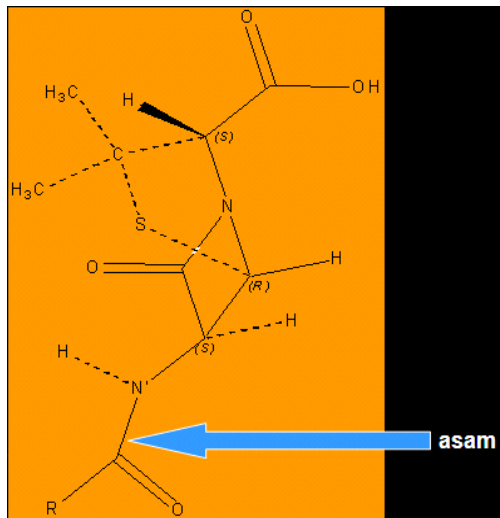
Struktur metisilin



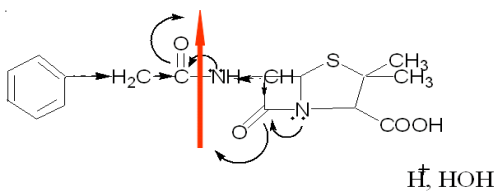
Struktur Penisilin V

Derivat penisilin yang lain mempunyai sifat tahan terhadap enzim beta laktamase seperti metisilin, nafsilin dan kloksasilin.

Penisilin G yang tidak tahan asam akan mengalami hidrolisa oleh asam sebagai berikut :

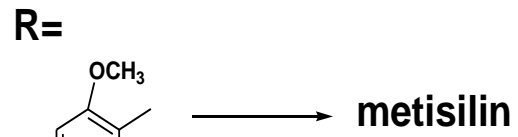
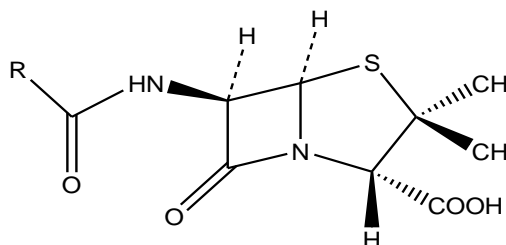


Mengikuti mekanisme :

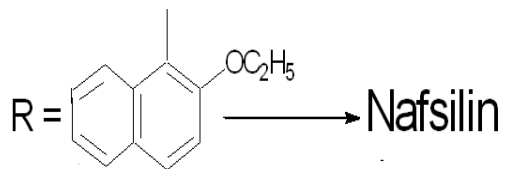
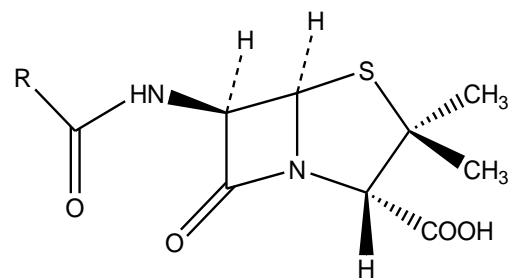


Dalam Suasana Asam: Nukleofil yang paling aktif akan menyerang proton: O karbonil yang paling nukleofil antara oksigen dari karbonil amida dan karbonil laktam.

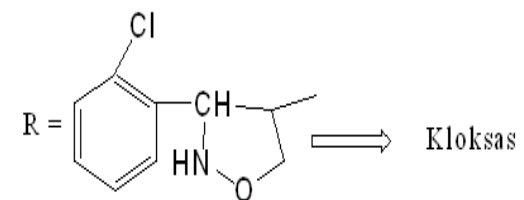
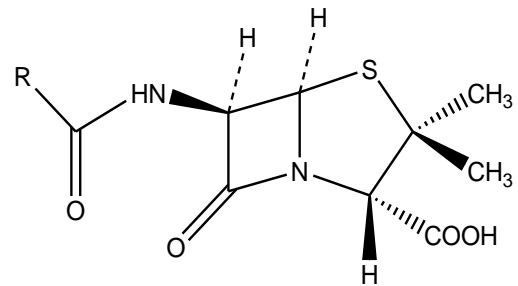
Derivat penisilin yang lain mempunyai sifat tahan terhadap enzim beta laktamase seperti metisilin , nafsilin dan kloksasilin.



Struktur metisilin

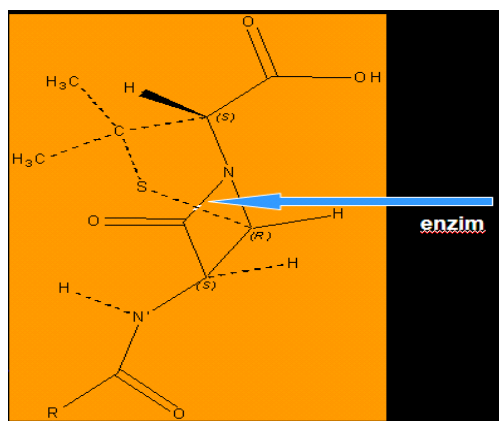


Struktur Nafsilin

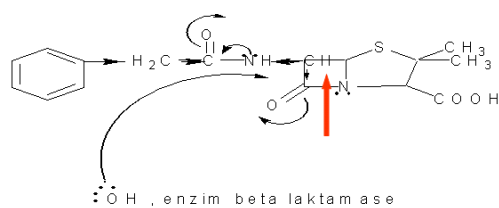


Struktur kloksasilin

Penisilin G yang tidak tahan enzim atau basa akan mengalami hidrolisa oleh enzim atau basa sebagai berikut :



Adapun mekanismenya sebagai berikut:



Dalam Suasana Basa (Enzim β laktamase): Elektron dari O atau N dari basa atau enzim akan menyerang karbon yang paling elektrofil. Disini ada dua karbon karbonil laktam dan karbonil amida. Dengan mengetahui karbon mana yang paling elektrofil maka akan dapat dijelaskan secara komputasional mengapa suatu derivate penisili tahan terhadap enzim beta laktamase.

METODOLOGI

Alat

Laptop dengan spesifikasi:

1. Windows 10 Pro 64 -bit (10.0, build 15063)
2. Asustek Computer, Intel (R) Core (TM)i3-6006U
3. CPU @ 2.00 GHz (4 CPUs) -2.0 GHz, Memory 4096MB RAM
4. HyperChem 8

Bahan

Struktur penisilin V, ampisilin, amoksisilin, metisilin, metisilin, nafsilin dan kloksasilin.

Cara Kerja

Perhitungan kerapatan elektron derivat penisilin

Dengan Program *HyperChem 8* gambar kerangka struktur dua dimensi derivat penisilin. Tambahkan atom Hidrogen untuk melengkapi strukturnya. Rubah struktur dua dimensi menjadi struktur tiga dimensi, edit letak atomnya jika diperlukan (cis atau trans). Optimasi geometrikan senyawa tersebut menggunakan metoda *Molecular Mechanic (MM⁺)* dengan algoritma *Polak- Ribeire*, isikan 0,01 pada *RMS (Root Mean Square) gradient of* sebagai batas konvergensi. Tekan *OK*. Tunggu sampai proses optimasi selesai (Ditandai dengan munculnya tanda *YES*). Setelah teroptimasi dengan *MM⁺*, lanjutkan dengan metode *AM1 (Austin Model 1)* untuk mengoptimasi geometri molekul penisilin tersebut. Gunakan algoritma *Polak- Ribeire*, isikan 0,01 pada *RMS gradient of* sebagai batas konvergensi. Tekan *OK*. Tunggu sampai proses optimasi selesai (Ditandai dengan munculnya tanda *YES*). Untuk menyimpan proses optimasi dalam *notepad*: klik *Star log* Simpan file dengan ekstensi. Log, kemudian klik *single point* dalam menu *compute*. Setelah selesai proses penyimpanan, tekan *Stop log* pada menu *File*. Buka direktori tempat menyimpan *File Log*. Terakhir, buka *File Notepad*, catat dan simpan nilai kerapatan elektron atom atom oksigen dan karbon pada gugus karbonil.

Analisa Data

Kerapatan elektron atom O karbonil amida menentukan apakah suatu derivat penisilin tahan terhadap asam atau tidak tahan terhadap asam, sedangkan kerapatan elektron karbon karbonil laktam menentukan apakah derivat penisilin tahan

Tabel I. Perbedaan kerapatan electron atom O pada penisilin tahan asam dan tidak tahan asam

Senyawa tidak tahan asam	Senyawa tahan asam	Kerapatan elektron atom O
Benzil Penisilin		-0,347
	Penisilin V	-0,335
	Ampisilin	-0,316
	Amoksisilin	-0,315
	metisilin	-0,333

Tabel II. Perbedaan kerapatan elektron atom C pada penisilin tahan enzim β laktamase dan tidak tahan enzim β laktamase

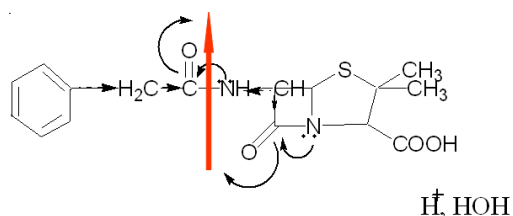
Senyawa tidak tahan enzim β laktamase	Senyawa tahan enzim β laktamase	Kerapatan elektron atom C
Benzil penisilin		+0,280
	Metisilin	+ 0,269 (< 0,280)
	Nafsilin	+ 0,272 (< 0,280)
	Kloksasilin	+0,270 (< 0,280)

terhadap enzim beta laktamase atau tidak tahan terhadap enzim beta laktamase.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pembahasan Tabel I

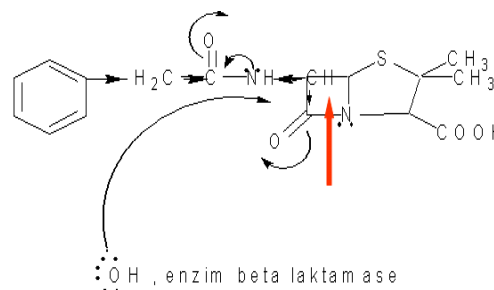
Mekanisme terjadinya peruraian penisilin yang tidak tahan asam sebagai berikut:



Atom oksigen akan mendonorkan pasangan elektron ke proton (asam), sehingga ikatan phi akan terdelokalisasi ke oksigen, akibatnya C karbonil amida akan bermuatan positif. Adanya muatan positif atom C tersebut akan memutuskan ikatan C-N. Sedangkan pada penisilin yang tahan asam (penisilin V, ampisilin, amoksisilin, metisilin) terlihat bahwa kerapatan elektron atom O karbonil amida kurang nukleofil dibandingkan pada bensil penisilin.

Pembahasan Tabel II

Terjadinya peruraian penisilin yang tidak tahan enzim β laktamase adalah sebagai berikut :



Dalam Suasana Basa (Enzim β laktamase): Elektron dari O atau N dari basa atau enzim akan menyerang karbon yang paling elektrofil. Disini ada dua karbon karbonil laktam dan karbonil amida. Berdasarkan kimia komputasi maka C karbonil lactam yang lebih elektrofil (*Hyperchem, PM3: +0,280 dibanding +0,260*), karena C karbonil laktam kurang mendapat induksi elektron dari sekitarnya dibanding C karbonil amida yang mendapat induksi elektron dari benzyl.

Dari hal tersebut diatas terlihat bahwa atom kunci untuk terjadinya peruraian oleh enzim β laktamase adalah atom C lactam. Dari table terlihat bahwa kerapatan elektron C lactam dari benzyl penisilin paling elektrofil disbanding penisilin yang tahan terhadap enzim β laktamase yaitu metisilin, nafsilin, dan kloksasilin. Dengan demikian kunci agar penisilin tahan terhadap enzim β laktamase adalah kerapatan elektron atom C lactam harus kurang elektrofil disbanding benzyl penisilin.

KESIMPULAN

Penisilin yang tahan asam, mempunyai kerapatan elektron atom O karbonil amida sebesar -0,335 pada penisilin V, -0,333 pada metisilin, -0,316 pada ampicilin, -0,315 pada amoksisilin, keempatnya kurang nukleofil dibanding kerapatan elektron atom O amida pada benzyl penisilin yang tidak tahan asam sebesar -0,347. Untuk penisilin yang tahan enzim beta laktamase dapat disimpulkan bahwa kerapatan elektron atom C karbonil lactam pada nafsilin +0,272, kloksasilin +0,270, metisilin +0,269 kurang elektrofil dibanding penisilin yang tidak tahan enzim beta laktamase sebesar +0,280.

DAFTAR PUSTAKA

- Krauss K, editor (1999). "Yale-New Haven Hospital Annual Report" (PDF). New Haven: Yale-New Haven Hospital.
- Mutschler, E., 1991, *Dinamika Obat*, diterjemahkan oleh Mathilda, B.W, dan Anna, S.R., Edisi 5, 9-12, 93, 572, Penerbit ITB Bandung.
- Madigan, MT; Martinko JM, Dunlap PV, Clark DP. *Brock Biology of Microorganisms* (12 ed.). San Francisco: Pearson Benjamin Cummings.p. 795. ISBN 9780321536150.
- Pelczar, Jr., MT; E.C.S. Chan. *Dasar-dasar Mikrobiologi* (1 ed.). Jakarta: UI Press. p. 517.
- Rossi S, editor, ed. (2006). *Australian Medicines Handbook*. Adelaide: Australian Medicines Handbook. ISBN 0-9757919-2-3.
- Saxon, W. (1999-06-09). "Anne Miller, 90, first patient who was saved by penicillin". *The New York Times*. Diarsipkan dari versi asli tanggal 2012-05-29.
- Siswandono dan Soekardjo B , 2000, *Kimia Medisinal'*, jilid 2, Airlangga University Press, Surabaya.
- Silverthorn, DU. (2004). *Human physiology: an integrated approach*. (3rd ed.).