



Penambatan Molekul dan Simulasi Dinamika Molekular Kandungan Minyak Kayu Manis dan Minyak Serai Dapur sebagai Antibakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*

Caesart Leonardo Kaharudin, Afif Akmal Afkauni, Aditya Yuan Pramudyansyah, Niko Prasetyo*

Departemen Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Gadjah Mada
Sekip Utara, Bulaksumur, Yogyakarta 55281, Indonesia Telp: 0274-545188

*Corresponding author: nikop@mail.ugm.ac.id

DOI: 10.20961/alchemy.18.2.54997.140-147

Received 12 September 2021, Accepted 21 June 2022, Published 30 September 2022

Kata kunci:

antibiotik;
bahan alam;
MRSA;
penambatan
molekul.

ABSTRAK. Meluasnya penyebaran *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) yang kebal terhadap antibiotik β -laktam membuat penelitian untuk menemukan senyawa aktif yang memiliki potensi sebagai antibakteri MRSA menjadi penting. Salah satu penelitian yang dapat dilakukan adalah studi penambatan molekul. Studi penambatan molekul telah dilakukan menggunakan senyawa bahan alam dari minyak kayu manis dan minyak serai dapur dengan reseptor enzim *Penicillin Binding Protein 2a* (PBP2a). Studi ini memiliki tujuan untuk memprediksi kemampuan senyawa bahan alam dari kedua minyak atsiri tersebut sebagai antibakteri MRSA. Penambatan molekul dilakukan menggunakan perangkat lunak (*software*) AutoDock 4.2. Hasil penelitian menunjukkan bahwa senyawa dengan potensi sebagai antibakteri paling besar adalah trans- β -kariofilen dan geranyl asetat dengan energi ikat sebesar -6,12 dan -5,11 kkal/mol dan konstanta inhibisi sebesar 32,69 dan 180,41 μ M. Hasil penambatan molekul kemudian dilanjutkan dengan simulasi dinamika molekular. Hasil simulasi dinamika molekular menunjukkan bahwa kedua senyawa memiliki nilai *Root Mean Square Deviation* (RMSD) yang tinggi.

Keywords:

antibiotic;
natural product;
MRSA;
molecular docking.

ABSTRACT. *Molecular Docking and Molecular Dynamics Simulation of Cinnamon Oil and Kitchen Lemongrass Oil as Antibacterial Agent Against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus.* The spread of *Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) caused the research for its antibiotic to become more pressing than ever. One of the research that can be conducted is a molecular docking study. A molecular docking study of natural products from cinnamon and lemongrass oil with Penicillin Binding Protein 2a (PBP2a) enzyme was conducted. This study aims to predict the ability of each natural product to become an MRSA antibiotic. The molecular docking was conducted with AutoDock 4.2 software. The result shows that β -caryophyllene and geranyl acetate have the most potential to become MRSA antibiotics with binding energies of -6.12 kcal/mol and -5.11 kcal/mol and inhibition constants of 32.69 μ M and 180.41 μ M, respectively. The results of molecular docking were validated using molecular dynamic simulation. Molecular dynamic simulation shows that both complexes have a high root mean square deviation (RMSD) value.

PENDAHULUAN

Bakteri *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) adalah varian dari spesies bakteri *Staphylococcus aureus* (Craft *et al.*, 2019; Okwu *et al.*, 2019). Varian ini kebal terhadap antibiotik β -laktam yang biasa digunakan untuk mengobati infeksi oleh *Staphylococcus aureus* (Chao *et al.*, 2008). Kekebalan ini didapat dari gen *mecA* yang mengekspresikan enzim *Penicillin Binding Protein 2a* (PBP2a) yang tidak bisa diinhibisi oleh antibiotik β -laktam (Fuda *et al.*, 2004). PBP2a adalah enzim penting yang berperan sebagai katalis proses *crosslinking* peptidoglikan dalam sintesis dinding sel bakteri (Ersoy *et al.*, 2021).

Penelitian lebih lanjut dilakukan untuk mencari kandidat antibiotik baru bagi MRSA. Melalui penelitian (Chao *et al.*, 2008; Uzair *et al.*, 2017; Zouhir *et al.*, 2016) diketahui bahwa minyak kayu manis dan minyak serai dapur memiliki kemampuan untuk menghambat pertumbuhan koloni MRSA. Namun, senyawa aktif dan mekanisme kerjanya belum diketahui. Minyak kayu manis mengandung trans-sinamaldehida, eugenol, trans- β -kariofilen, dan linalool, sedangkan minyak serai dapur mengandung geranial, neral, geraniol, dan geranyl asetat

(Anggraeni *et al.*, 2018; Mukarram *et al.*, 2021). Profil minyak kayu manis dan minyak serai dapur dapat dilihat di Tabel 1.

Tabel 1. Profil minyak kayu manis dan minyak serai dapur.

Minyak Atsiri	Komposisi	Persentase Kandungan (%)	Tanaman Asal	Diameter Zona Inhibisi (mm)
Minyak kayu manis	Trans-sinamaldehida	40,2 – 64,6	<i>Cinnamomum zeylanicum</i>	19±0,032 (Uzair <i>et al.</i> , 2017) 60 (Chao <i>et al.</i> , 2008)
	Eugenol	5,4 – 39,7		
	Trans-β-kariofilen	3,2 – 6,5		
	Linalool	3,1 – 6,2		
Minyak serai dapur	Geranial	39,5 – 46	<i>Cymbopogon flexuosus</i>	12±0,051 (Uzair <i>et al.</i> , 2017) >83 (Chao <i>et al.</i> , 2008)
	Neral	29,5 – 34,9		
	Geraniol	4,9 – 8,4		
	Geranil asetat	2,5 – 6,4		

Salah satu penelitian yang dapat dilakukan untuk mengetahui aktivitas antibiotik senyawa minyak kayu manis dan serai dapur adalah dengan penambatan molekul. Penambatan molekul adalah uji *in vitro* berupa simulasi interaksi molekul ligan dengan protein reseptornya (Alavi and Karimi, 2022; Grela *et al.*, 2018; Motiejūnas and Wade, 2007; Torres and de la Fuente-Nunez, 2019). Penelitian ini menggunakan senyawa yang dalam dua minyak atsiri, yaitu minyak atsiri kayu manis dan serai dapur sebagai ligan dan enzim PBP2a sebagai reseptornya. Selain itu, juga dilakukan simulasi molekular untuk mengetahui kestabilan kompleks yang terbentuk.

METODE PENELITIAN

Penambatan molekul dilakukan secara bertahap selama bulan Juli 2021 secara daring. Simulasi dinamika molekular dilakukan secara luring di *Austrian-Indonesian Center for Computational Chemistry* (AIC) melalui *remote access* selama Agustus 2021. Penelitian yang dilakukan adalah penelitian *in silico*. Alat yang digunakan adalah komputer di laboratorium AIC dengan spesifikasi Intel Core i7 9700 @ 3.7 GHz, RAM 16 GB, dan HDD 2 TB. *Software* yang digunakan adalah Open Babel GUI, AutoDock 4.2 (Morris *et al.*, 2009), BIOVIA DS Visualizer, GROMACS 2018.1 (Berendsen *et al.*, 1995; Kutzner *et al.*, 2019; Pronk *et al.*, 2013), dan QTGRACE sedangkan situs yang digunakan adalah Protein Database Bank dan PubChem.

Struktur protein PBP2a awal dari *Staphylococcus aureus* didapatkan dari situs Protein Data Bank dengan id: 5m18 (Mahasenan *et al.*, 2017), sementara berkas struktur molekul ligan didapatkan dari situs PubChem. Struktur ligan kemudian diubah ke dalam bentuk tiga dimensi menggunakan perangkat lunak Open Babel GUI. Persiapan penambatan molekul dan penambatan molekulnya dilakukan menggunakan *software* AutoDock Tools. Kemudian, proses penambatan dilaksanakan dengan menggunakan parameter pencarian *Genetic Algorithm* dengan 30 kali *running* dan besar populasi sebesar 300.

Dua senyawa dengan energi ikat dan konstanta inhibisi paling tinggi lalu diuji kembali dengan simulasi dinamika molekular. Simulasi dinamika molekular dilakukan dengan tiga tahap. Simulasi dinamika molekular diawali dengan membuat topologi kompleks dan minimasinya. Setelah itu, kompleks diekuilibrasikan pada ensembel NVT (molekul tetap, volume tetap, dan suhu tetap) dan NPT (molekul tetap, tekanan tetap, dan suhu tetap). Lalu dilakukan simulasi dinamika molekular selama 5 ns. Medan gaya yang digunakan dalam simulasi dinamika molekular adalah CHARMM36 (Huang *et al.*, 2017). Server CGENFF digunakan untuk membuat medan gaya dengan format CHARMM untuk protein dan ligan (Vanommeslaeghe *et al.*, 2009). Hasil penambatan molekul divisualisasikan dengan situs BIOVIA DS Visualizer. Hal ini dilakukan untuk melihat interaksi yang terjadi antara ligan dengan protein PBP2a. Data *Root Mean Squared Deviation* (RMSD) yang didapat dari simulasi dinamika molekular diplotkan dengan *software* QTGRACE.

Simulasi dinamika molekular dilakukan dengan menggunakan paket *software* GROMACS 2018. Hasil penambatan molekul dengan energi ikatan yang paling stabil digunakan dalam pembuatan model simulasi dinamika

molekular. Sistem simulasi diatur dengan membuat kotak simulasi yang terdiri dari konformasi ligan yang telah disolvasi menggunakan pelarut air dengan dimensi $8,97 \text{ \AA} \times 7,87 \text{ \AA} \times 15,05 \text{ \AA}$. Sistem simulasi ini menggunakan 32.257 molekul air untuk β -kariofilen dan 32.254 molekul air untuk geranil asetat dengan model air SPC/E untuk kedua senyawa ligan (Berendsen *et al.*, 1987). Sistem kemudian dinetralkan dengan tiga ion Cl^- untuk kedua sistem kompleks dan dihitung menggunakan metode *Particle Mesh Ewald* (PME) (Wennberg *et al.*, 2015).

Suhu sistem kompleks dipertahankan pada suhu 298,15 K menggunakan algoritma *V-Rescale* (Bussi *et al.*, 2007). Tekanan sistem simulasi juga dijaga pada tekanan 1 atm menggunakan barostat Berendsen (Berendsen *et al.*, 1984). Struktur protein, ligan, dan air juga dijaga konstan menggunakan algoritma LINCS (Hess *et al.*, 1997) sehingga *time step* yang digunakan sebesar 2 fs. Keadaan akhir kompleks didapatkan dengan menyelesaikan persamaan gerak Newton yang dilakukan menggunakan algoritma integrasi *Velocity Verlet* (Allen *et al.*, 1989).

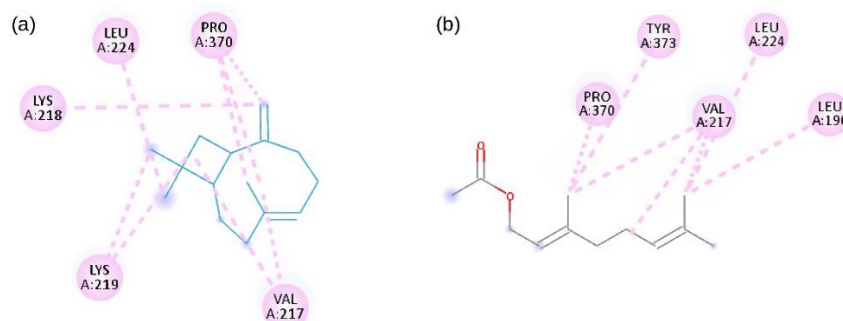
HASIL DAN PEMBAHASAN

Penambatan Molekul

Penambatan molekul menghasilkan energi ikat dan konstanta inhibisi dari tiap-tiap kompleks PBP2a-ligan. Hasil penambatan molekul menunjukkan bahwa senyawa trans- β -kariofilen senyawa dengan energi ikat dan konstanta inhibisi terendah. Hal ini mengindikasikan bahwa senyawa tersebut memiliki kemampuan sebagai inhibitor paling baik di antara senyawa lain. Berdasarkan hasil penambatan molekul, maka senyawa dari minyak kayu manis yang memiliki kemampuan sebagai inhibitor paling baik adalah trans- β -kariofilen sedangkan dari minyak serai dapur adalah geranil asetat. Keduanya memiliki interaksi alkil-alkil terhadap protein PBP2a dengan tambahan interaksi pi-alkil pada geranil asetat. Jika dibandingkan dengan ligan asli (*native ligand*), maka energi ikat keduanya lebih rendah walaupun konstanta inhibisinya lebih tinggi. Maka, dapat disimpulkan bahwa ikatan kedua senyawa dengan PBP2a lebih stabil dari ligan asli namun kemampuan inhibisinya tidak sebaik ligan asli. Gambar 1 menunjukkan interaksi yang terjadi antara ligan β -kariofilen dan geranil asetat dengan protein PBP2a. Data energi ikat dan konstanta inhibisi hasil penambatan molekul dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Data energi ikat dan konstanta inhibisi hasil penambatan molekul.

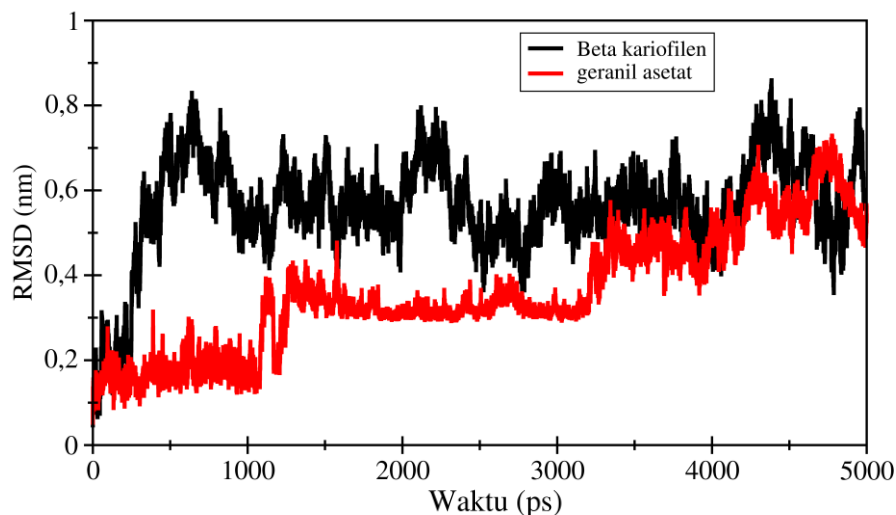
Senyawa	Energi Ikat (kcal/mol)	Konstanta Inhibisi (μM)
Ligan asli	-2,40	17,45
Geraniol	-4,89	262,36
Geranial	-4,57	446,32
Neral	-4,65	388,82
Trans-sinamaldehyda	-4,66	383,33
Trans- β -kariofilen	-6,12	32,69
Linalool	-4,36	638,94
Geranil asetat	-5,11	180,41
Eugenol	-4,92	246,62



Gambar 1. Interaksi trans- β -kariofilen(a) dan geranil asetat (b) dengan PBP2a.

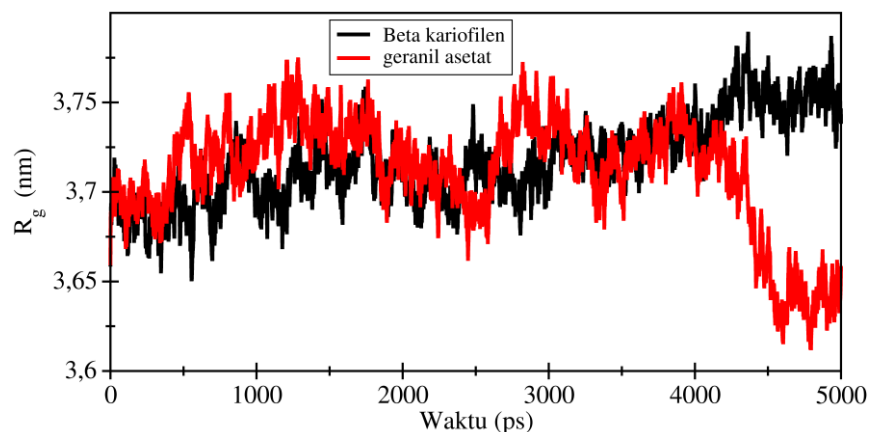
Simulasi Dinamika Molekular

Simulasi dinamika molekular menghasilkan data berupa perubahan RMSD (*Root Mean Squared Deviation*). RMSD adalah indikasi dari perubahan konformasi kompleks ligan-protein (Jiang *et al.*, 2019). Semakin rendah nilai RMSD maka semakin stabil proteinnya (Aier *et al.*, 2016; Alhadrami *et al.*, 2020; Nanjundaswamy *et al.*, 2021). Grafik RMSD kedua senyawa disajikan pada Gambar 2. RMSD trans- β -kariofilen berada pada kisaran 0,1 sampai 0,7 nm dengan kecenderungan meningkat. RMSD paling tinggi berada di waktu 4 – 5 ns. Kenaikan RMSD secara drastis pertama kali terjadi pada 1 ns, dengan kenaikan dari 0,2 nm menjadi 0,4 nm. Lalu, RMSD stabil sebelum menanjak sampai puncaknya pada 0,7 nm di waktu 4000 – 5000 ps dan turun kembali. Berdasarkan kenaikan tersebut, dapat disimpulkan bahwa kurang lebih ada tiga konformasi ligan, yaitu pada 0 – 1000 ps, 1000 – 3000 ps, dan 3000 – 5000 ps. Nilai RMSD geranil asetat berada pada kisaran 0,1 sampai 0,5 nm. Berbeda dengan grafik RMSD β -kariofilen yang cenderung meningkat, grafik RMSD geranil asetat memiliki banyak titik belok yang menandakan bahwa konformasi proteinnya berubah-ubah. Nilai RMSD naik dari 0,1 nm hingga 0,4 nm pada waktu 0 – 1000 ps. Lalu, stabil pada 0,4 nm selama 1000 – 2000 ps sebelum turun hingga mencapai titik terendahnya pada 0,1 nm di waktu 2500 ps. Kemudian, RMSD naik kembali pada 3000 – 5000 ps dan mencapai puncaknya pada 0,5 nm ketika waktu 4500 ps. Hal ini menandakan bahwa perubahan konformasi pada kedua senyawa terjadi cukup besar. Kestabilan konformasi protein dapat dipastikan secara jelas dengan melakukan simulasi dinamika molekular pada jangka waktu yang lebih lama (Nanjundaswamy *et al.*, 2021; Verma *et al.*, 2021).



Gambar 2. Grafik perubahan RMSD selama simulasi dinamika molekular kompleks PBP2a - trans- β -kariofilen (garis hitam) dan PBP2a - geranil asetat (garis merah) selama waktu sampling 5000 ps dari simulasi dinamika molekular.

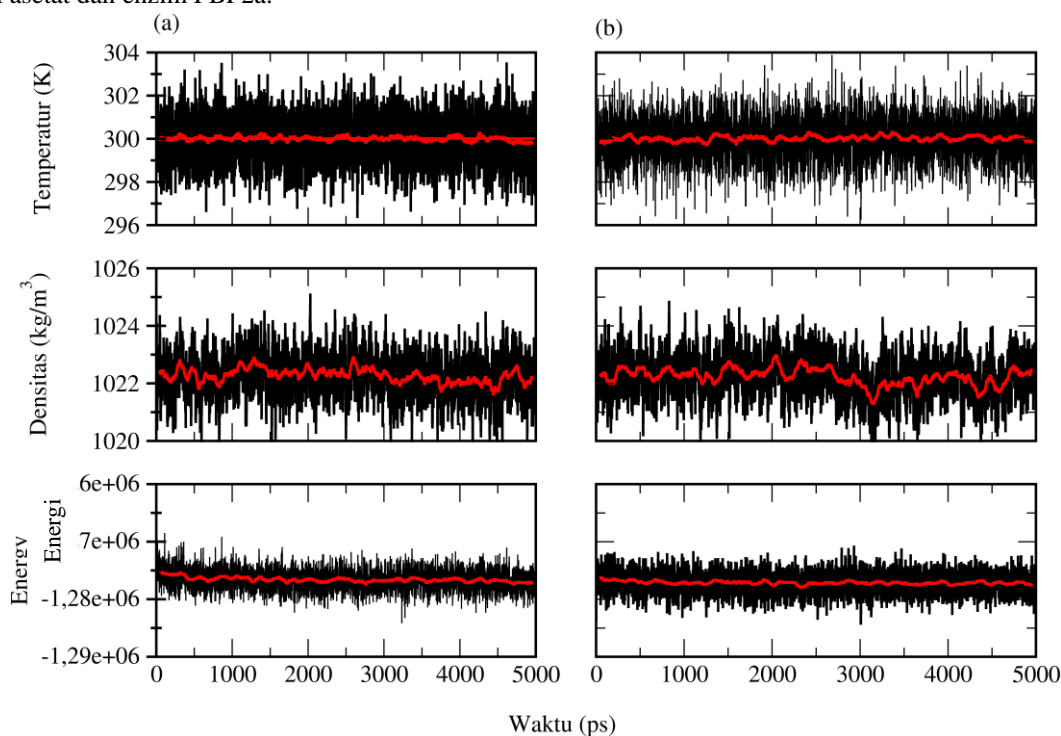
Analisis terhadap radius girasi protein dilakukan juga selain RMSD. Radius girasi protein adalah jarak distribusi atom protein dari sumbu utamanya (Agrahari *et al.*, 2018). Radius girasi dalam simulasi dinamika molekular memberi informasi tentang perubahan ukuran protein selama simulasi (Jiang *et al.*, 2019). Oleh karena itu, semakin besar radius girasi maka semakin besar pula proteinnya. Gambar 3 menunjukkan perubahan radius girasi protein selama simulasi dinamika molekular kompleks dengan ligan β -kariofilen dan geranil asetat. Perubahan ukuran PBP2a dengan ligan trans- β -kariofilen selama simulasi dinamika molekular terjadi dua kali. Radius girasi meningkat sampai 500 ps lalu menurun hingga paling rendah sebesar 3,65 nm. Radius girasinya meningkat kembali sampai 5000 ps dengan nilai radius girasi paling tinggi sebesar 3,78 nm. Radius girasi pada simulasi dinamika molekular dengan ligan geranil asetat mengalami fluktuasi dari awal simulasi hingga 1000 ps.



Gambar 3. Grafik radius girasi kompleks enzim PBP2a dengan ligan trans- β -kariofilen (garis hitam) dan kompleks enzim PBP2a dengan ligan geraniil asetat (garis merah).

Dalam rentang waktu ini nilai radius girasi meningkat hingga 3,72 nm dan nilai minimumnya adalah 3,6 nm. Kemudian, hingga 5000 ps radius girasi meningkat dengan nilai puncak sebesar 3,76 nm. Nilai radius girasi ini sejalan dengan hasil analisis RMSD yang menunjukkan bahwa kompleks yang terjadi antara protein dengan ligan bersifat dinamis selama waktu sampling data simulasi dinamika molekular. Proses dinamis ini yang tidak teramati ketika menggunakan penambatan molekular. Fluktuasi interaksi antara protein-ligan berperan penting dalam menentukan kemampuan ligan sebagai inhibitor enzim (Bux *et al.*, 2021).

Data yang disampling dalam simulasi dinamika molekular harus merupakan data kondisi sistem yang berada dalam kondisi yang telah terkuilibraasi dengan benar. Oleh karena itu, perubahan energi, suhu dan densitas selama simulasi dinamika molekular berlangsung harus dipantau. **Gambar 4** menunjukkan perubahan energi total, densitas dan temperatur selama tahapan sampling data simulasi dinamika molekular untuk kompleks β -kariofilen dengan geraniil asetat dan enzim PBP2a.



Gambar 4. (a) Grafik perubahan energi total, suhu, dan densitas kompleks enzim PBP2a -ligan trans- β -kariofilen dan (b) kompleks enzim PBP2a ligan geraniil asetat.

Proses sampling data simulasi dilakukan apabila sistem telah terekuilibrasi atau tidak ada perubahan yang signifikan dalam perubahan energi, suhu dan densitas. Untuk β -kariofilen, densitas protein selama simulasi memiliki rata-rata sebesar $1022,274 \pm 0,747 \text{ kg/m}^3$, sedangkan suhu dan energi total selama simulasi berturut-turut memiliki rata-rata sebesar $300,005 \pm 1,003561 \text{ K}$ dan $-1276583 \pm 1788,628 \text{ kJ/mol}$. Untuk geranil asetat, densitas protein selama simulasi memiliki rata-rata sebesar $1024,364 \pm 1,087 \text{ kg/m}^3$, sedangkan suhu dan energi total selama simulasi berturut-turut memiliki rata-rata sebesar $298,067 \pm 1,536 \text{ K}$ dan $-1283047 \pm 4833,163 \text{ kJ/mol}$. Maka, dapat disimpulkan bahwa sistem simulasi telah terekuilibrasi dengan baik sebelum memasuki fasa sampling data.

KESIMPULAN

Senyawa dengan kemampuan paling baik sebagai inhibitor untuk enzim PBP2a dari senyawa yang terkandung dalam minyak kayu manis adalah trans- β -kariofilen dengan energi ikat sebesar $-6,12 \text{ kkal/mol}$ dan konstanta inhibisi sebesar $32,69 \mu\text{M}$ sedangkan dari minyak serai dapur adalah geranil asetat dengan energi ikat sebesar $-5,11 \text{ kkal/mol}$ dan konstanta inhibisi sebesar $180,41 \mu\text{M}$. Interaksi yang terjadi antara protein dengan ligan adalah alkil-alkil dan pi-alkil. Hasil simulasi dinamika molekular menunjukkan bahwa kompleks PBP2a dengan ligan bersifat dinamis. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan dengan memodifikasi senyawa trans- β -kariofilen menjadi turunannya untuk meningkatkan interaksi protein dengan ligan. Simulasi dinamika molekular juga dapat dilakukan dengan waktu lebih lama untuk informasi lebih lanjut terkait dengan perubahan konformasi kompleks ligan-protein. Selain itu, perlu dilakukan perhitungan energi bebas ikatan antara protein-ligan untuk menjelaskan secara kuantitatif kekuatan interaksi antara β -kariofilen dan geranil asetat dengan enzim PBP2a.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktorat Jenderal Pembelajaran dan Kemahasiswaan yang telah menghibahkan dana penelitian. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada *Austrian-Indonesian Center (AIC) for Computational Chemistry* di Departemen Kimia Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Gadjah Mada yang menyediakan fasilitas komputer untuk melaksanakan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Agrahari, A.K., Sneha, P., George Priya Doss, C., Siva, R., and Zayed, H., 2018. A Profound Computational Study to Prioritize the Disease-Causing Mutations in PRPS1 Gene. *Metabolic Brain Disease* 33, 589–600. doi: 10.1007/s11011-017-0121-2.
- Aier, I., Varadwaj, P.K., and Raj, U., 2016. Structural Insights into Conformational Stability of Both Wild-Type and Mutant EZH2 Receptor. *Scientific Reports* 6, 34984. doi: 10.1038/srep34984.
- Alavi, M., and Karimi, N., 2022. Antibacterial, Hemoglobin/Albumin-Interaction, and Molecular Docking Properties of Phytogetic AgNPs Functionalized by Three Antibiotics of Penicillin, Amoxicillin, and Tetracycline. *Microbial Pathogenesis* 164, 105427. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105427.
- Alhadrami, H.A., Hamed, A.A., Hassan, H.M., Belbahri, L., Rateb, M.E., and Sayed, A.M., 2020. Flavonoids as Potential anti-MRSA Agents through Modulation of PBP2a: A Computational and Experimental Study. *Antibiotics* 9, 562. doi: 10.3390/antibiotics9090562.
- Allen, M.P., Tildesley, D.J., and Banavar, J.R., 1989. Computer Simulation of Liquids. *Physics Today* 42, 105–106. doi: 10.1063/1.2810937.
- Anggraeni, N.I., Hidayat, I.W., Rachman, S.D., and Ersanda, 2018. Bioactivity of Essential Oil from Lemongrass (*Cymbopogon citratus* Stapf) as Antioxidant Agent. in: *AIP Conference Proceedings* 1927, pp. 030007. doi: 10.1063/1.5021200.
- Berendsen, H.J.C., Grigera, J.R., and Straatsma, T.P., 1987. The Missing Term in Effective Pair Potentials. *The Journal of Physical Chemistry* 91, 6269–6271. doi: 10.1021/j100308a038.
- Berendsen, H.J.C., Postma, J.P.M., van Gunsteren, W.F., DiNola, A., and Haak, J.R., 1984. Molecular Dynamics with Coupling to an External Bath. *The Journal of Physical Chemistry* 81, 3684–3690. doi: 10.1063/1.448118.

- Berendsen, H.J.C., van der Spoel, D., and van Drunen, R., 1995. GROMACS: A Message-Passing Parallel Molecular Dynamics Implementation. *Computer Physics Communications* 91, 43–56. doi: 10.1016/0010-4655(95)00042-E.
- Bussi, G., Donadio, D., and Parrinello, M., 2007. Canonical Sampling Through Velocity Rescaling. *The Journal of Chemical Physics* 126, 014101. doi: 10.1063/1.2408420.
- Bux, K., S. Hofer, T., Tarique Moin, S., 2021. Exploring Interfacial Dynamics in Homodimeric S - Ribosylhomocysteine Lyase (Luxs) from *Vibrio Cholerae* through Molecular Dynamics Simulations. *RSC Advances* 11, 1700–1714. doi: 10.1039/D0RA08809A.
- Chao, S., Young, G., Oberg, C., and Nakaoka, K., 2008. Inhibition of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by Essential Oils. *Flavour and Fragrance Journal* 23, 444–449. doi: 10.1002/ffj.1904.
- Craft, K.M., Nguyen, J.M., Berg, L.J., and Townsend, S.D., 2019. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Antibiotic-Resistance and the Biofilm Phenotype. *Medicinal Chemistry Communication* 10, 1231–1241. doi: 10.1039/C9MD00044E.
- Ersoy, S.C., Chambers, H.F., Proctor, R.A., Rosato, A.E., Mishra, N.N., Xiong, Y.Q., and Bayer, A.S., 2021. Impact of Bicarbonate on PBP2a Production, Maturation, and Functionality in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 65, e02621-20. doi: 10.1128/AAC.02621-20.
- Fuda, C., Suvorov, M., Vakulenko, S.B., and Mobashery, S., 2004. The Basis for Resistance to β -Lactam Antibiotics by Penicillin-binding Protein 2a of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Biological Chemistry* 279, 40802–40806. doi: 10.1074/jbc.M403589200.
- Grela, E., Wiczór, M., Luchowski, R., Zielinska, J., Barzycka, A., Grudzinski, W., Nowak, K., Tarkowski, P., Czub, J., and Gruszecki, W.I., 2018. Mechanism of Binding of Antifungal Antibiotic Amphotericin B to Lipid Membranes: An Insight from Combined Single-Membrane Imaging, Microspectroscopy, and Molecular Dynamics. *Molecular Pharmaceutics* 15, 4202–4213. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b00572.
- Hess, B., Bekker, H., Berendsen, H.J.C., and Fraaije, J.G.E.M., 1997. LINCS: A Linear Constraint Solver for Molecular Simulations. *Journal of Computational Chemistry* 18, 1463–1472. doi: 10.1002/(SICI)1096-987X(199709)18:12<1463::AID-JCC4>3.0.CO;2-H.
- Huang, J., Rauscher, S., Nawrocki, G., Ran, T., Feig, M., de Groot, B.L., Grubmüller, H., and MacKerell, A.D., 2017. CHARMM36: An Improved Force Field for Folded and Intrinsically Disordered Proteins. *Biophysical Journal* 112, 175a–176a. doi: 10.1016/j.bpj.2016.11.971.
- Jiang, Z., You, L., Dou, W., Sun, T., and Xu, P., 2019. Effects of an Electric Field on the Conformational Transition of the Protein: A Molecular Dynamics Simulation Study. *Polymers* 11, 282. doi: 10.3390/polym11020282.
- Kutzner, C., Páll, S., Fechner, M., Esztermann, A., de Groot, B.L., and Grubmüller, H., 2019. More Bang for Your Buck: Improved Use of GPU Nodes for GROMACS 2018. *Journal of Computational Chemistry* 40, 2418–2431. doi: 10.1002/jcc.26011.
- Mahasenani, K.V., Molina, R., Bouley, R., Batuecas, M.T., Fisher, J.F., Hermoso, J.A., Chang, M., and Mobashery, S., 2017. Conformational Dynamics in Penicillin-Binding Protein 2a of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*, Allosteric Communication Network and Enablement of Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* 139, 2102–2110. doi: 10.1021/jacs.6b12565.
- Morris, G.M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M.F., Belew, R.K., Goodsell, D.S., and Olson, A.J., 2009. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *Journal of Computational Chemistry* 30, 2785–2791. doi: 10.1002/jcc.21256.
- Motiejūnas, D., and Wade, R., 2007. Structural, Energetic, and Dynamic Aspects of Ligand–Receptor Interactions. *Comprehensive Medicinal Chemistry II* 4, 193–212. doi: 10.1016/B0-08-045044-X/00250-9.
- Mukarram, M., Khan, M.M.A., Zehra, A., Choudhary, S., Naeem, M., and Aftab, T., 2021. Biosynthesis of Lemongrass Essential Oil and the Underlying Mechanism for Its Insecticidal Activity, in: Aftab, T., Hakeem, K.R. (Eds.), *Medicinal and Aromatic Plants: Healthcare and Industrial Applications*. Springer International Publishing, Cham, pp. 429–443. doi: 10.1007/978-3-030-58975-2_18.
- Nanjundaswamy, S., Bindhu, S., Arun Renganathan, R.R., Nagashree, S., Karthik, C.S., Mallu, P., and Ravishankar Rai, V., 2021. Design, Synthesis of Pyridine Coupled Pyrimidinone/Pyrimidinone as Anti-MRSA Agent: Validation by Molecular Docking and Dynamics Simulation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 0, 1–12. doi: 10.1080/07391102.2021.1968496.

- Okwu, M.U., Olley, M., Akpoka, A.O., and Izevbuwa, O.E., 2019. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and Anti-MRSA Activities of Extracts of some Medicinal Plants: A Brief Review. *AIMS Microbiology* 5, 117–137. doi: 10.3934/microbiol.2019.2.117.
- Pronk, S., Páll, S., Schulz, R., Larsson, P., Bjelkmar, P., Apostolov, R., Shirts, M.R., Smith, J.C., Kasson, P.M., van der Spoel, D., Hess, B., and Lindahl, E., 2013. GROMACS 4.5: A High-Throughput and Highly Parallel Open Source Molecular Simulation Toolkit. *Bioinformatics* 29, 845–854. doi: 10.1093/bioinformatics/btt055.
- Torres, M.D.T., and de la Fuente-Nunez, C., 2019. Toward Computer-Made Artificial Antibiotics. *Current Opinion in Microbiology* 51, 30–38. doi: 10.1016/j.mib.2019.03.004.
- Uzair, B., Niaz, N., Bano, A., Khan, B.A., Zafar, N., Iqbal, M., Tahira, R., and Fasim, F., 2017. Essential Oils Showing In Vitro Anti MRSA and Synergistic Activity with Penicillin Group of Antibiotics. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 30(5), 1997–2002.
- Vanommeslaeghe, K., Hatcher, E., Acharya, C., Kundu, S., Zhong, S., Shim, J., Darian, E., Guvench, O., Lopes, P., Vorobyov, I., and Mackerell, A.D., 2009. CHARMM General Force Field: A Force Field for Drug-Like Molecules Compatible with the CHARMM All-Atom Additive Biological Force Fields. *Journal of Computational Chemistry* 31(4), 671-690. doi: 10.1002/jcc.21367.
- Verma, A.K., Ahmed, Sk.F., Hossain, Md.S., Bhojiya, A.A., Mathur, A., Upadhyay, S.K., Srivastava, A.K., Vishvakarma, N.K., Barik, M., Rahaman, Md.M., and Bahadur, N.M., 2021. Molecular Docking and Simulation Studies of Flavonoid Compounds Against PBP-2a of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 0, 1–17. doi: 10.1080/07391102.2021.1944911.
- Wennberg, C.L., Murtola, T., Páll, S., Abraham, M.J., Hess, B., and Lindahl, E., 2015. Direct-Space Corrections Enable Fast and Accurate Lorentz–Berthelot Combination Rule Lennard-Jones Lattice Summation. *Journal of Chemical Theory and Computation* 11, 5737–5746. doi: 10.1021/acs.jctc.5b00726.
- Zouhir, A., Jridi, T., Nefzi, A., Ben Hamida, J., and Sebei, K., 2016. Inhibition of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by Antimicrobial Peptides (AMPs) and Plant Essential Oils. *Pharmaceutical Biology* 54, 3136–3150. doi: 10.1080/13880209.2016.1190763.