

IN SILICO ANALISIS FILOGENETIK, CHEMORECEPTOR DAN SIGNAL TRANSDUKSI DARI BAKTERI KONTAMINASI DENTAL UNIT

IN SILICO PHYLOGENETIC ANALYSIS, CHEMORECEPTOR AND SIGNAL TRANSDUCTION OF BACTERIAL CONTAMINATION DENTAL UNIT

Yudisthira Wahyu¹, Muhammad Darari¹, Adjie Diwantoko¹, Alfian Gilar Ramadhan¹, Aditya Adha Apriandi¹, Muhammad Hisyam¹, Abiyan Athallah¹, Muhammad Tampan¹, Ozhan Faisal¹, Supriyati², Meylida Ichsyani⁴, Pratiwi Nur Widyaningsih², Ryana Budi Purnama³, Tirta Wardana^{4,*}

¹ Mahasiswa Sarjana, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Jl. Dr. Soeparno, Kampus Karangwangkal Gedung E, Karang Bawang, Grendeng, Purwokerto, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah 53122, Indonesia

²Departemen Konservasi, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Jl. Dr. Soeparno, Kampus Karangwangkal Gedung E, Karang Bawang, Grendeng, Purwokerto, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah 53122, Indonesia

³Departemen Ilmu Material dan Teknologi Kedokteran Gigi, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Jl. Dr. Soeparno, Kampus Karangwangkal Gedung E, Karang Bawang, Grendeng, Purwokerto, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah 53122, Indonesia

⁴Departemen Biomedis, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Jl. Dr. Soeparno, Kampus Karangwangkal Gedung E, Karang Bawang, Grendeng, Purwokerto, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah 53122, Indonesia

ABSTRAK

Pentingnya keamanan pasien pada saat melakukan proses perawatan kedokteran gigi dan mulut menjadi hal penting. Namun, tingginya kontaminasi yang telah dilaporkan pada *dental unit* memberikan perhatian khusus, sehingga perlu diidentifikasi dan dipelajari mengenai pola dari bakteri kontaminan dan mekanisme transduksi respon bakteri terhadap lingkungannya. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari mengenai keanekaragaman bakteri kontaminasi pada *dental unit*, *Chemotactic signal* dan jalur dari chemoreseptor melalui penekatan secara *in silico*. Penelitian *in silico* dilakukan dengan menggunakan beberapa software tools yang berbasis online maupun offline dengan pemanfaatan database sequence genomic dari bakteri kontaminasi *dental unit*. Analisis filogenetik tree berdasarkan gen 16s rRNA menggunakan MEGA 6 software, interaksi protein signaling dianalisis menggunakan MiST 3.0 (<https://mistdb.com/>), *signal transduction* dan struktur protein (<https://pfam.xfam.org/>), peran chemotaxis interPro ebi (<https://www.ebi.ac.uk/interpro/structure/>), dan *biological process* menggunakan Ebi QuickGo (<https://www.ebi.ac.uk/QuickGO/>). Analisis menunjukkan 58 species kontaminasi bakteri menunjukkan uji similaritas > 95%. Analisis jalur chemosensory *P. aeruginosa* dengan panjang genome 6.538 Mbp melalui 8 jalur mekanisme persinyalanan dengan total 48 jalur persinyalanan MCP. Analisis persinyalanan MCP kelas yaitu 24H, 36H, 40H, dan 44H, sedangkan identifikasi kelas MCP dikelompokkan berdasarkan dengan chemosensory kelas yaitu CheW, CheA, CheR, CheB, CheV, CheD dan CheZ. Kesimpulan dari penelitian ini, kompleksitas pada jalur interaksi chemoreseptor dalam beradaptasi dengan cepat terhadap lingkungan.

Kata kunci: *Filogenetik tree, bakteri kontaminasi, dental unit, 16srRNA, chemoreseptor, in silico. P. aeruginosa*

ABSTRACT

The importance of patient safety when carrying out dental and oral care processes is essential. However, the high levels of contamination that have been reported in dental units are of particular concern, so it is necessary to identify and study the patterns of bacterial contaminants and the transduction mechanisms of bacterial responses to their environment. This study investigates the diversity of bacterial contamination in dental units, chemotactic signals, and pathways from chemoreceptors through in silico approached. In silico research was carried out using several online and offline software tools utilizing a genomic sequence database from bacteria-contaminated with dental units. Phylogenetic analysis of the tree based on the 16s rRNA gene using MEGA 6 software, protein signaling interactions were analyzed using MiST 3.0 (<https://mistdb.com/>), signal transduction and protein structure (<https://pfam.xfam.org/>), the role of chemotaxis using interPro Ebi (<https://www.ebi.ac.uk/interpro/structure/>), dan biological process using Ebi QuickGo (<https://www.ebi.ac.uk/QuickGO/>). The analysis showed that 58 species of bacterial contamination showed a similarity test > 95%. Chemosensory pathway analysis of *P. aeruginosa* with a genome length of 6.538 Mbp through 8 signaling mechanism pathways for a total of 48 MCP. Signaling pathways.MCP signaling analysis classes are 24H, 36H, 40H, and 44H, while the identification of MCP classes is grouped based on chemosensory classes, namely CheW, CheA, CheR, CheB, Chev, CheD, and CheZ. The conclusion of this study, the complexity of the chemoreceptor interaction pathway in adapting quickly to the environment.

Keywords: *Phylogenetic tree, contaminant bacteria, dental unit, 16srRNA, chemoreceptor, in silico. P. aeruginosa.*

Penulis korespondesi:

Tirta Wardana

Departemen Biomedis, Jurusan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman

Jl. Dr. Soeparno, Kampus Karangwangkal Gedung E, Karang Bawang, Grendeng, Purwokerto, Kabupaten Banyumas, Jawa Tengah 53122, Indonesia

Tirta.wardana@unsoed.ac.id

PENDAHULUAN

Pemeriksaan gigi dengan menggunakan *dental unit* sebagai penunjang bagian dari komponen penting untuk keberhasilan perawatan kedokteran gigi. Komponen *dental unit* terdiri dari *dental chair*, *dental light*, *bowl rinse*, *dental unit waterline*, dan *instrument table*. (Tuttlebee et al., 2002) Namun, beberapa penelitian telah melaporkan mengenai kontaminasi bakteri pada komponen *dental unit* akibat akumulasi infeksi baik dari lingkungan ataupun dari akumulasi pasien. *Dental unit* terakumulasi infeksi dapat memberikan dampak berupa infeksi silang antara, pasien, dokter gigi dan pegawai unit pelayanan dokter gigi, baik secara langsung maupun tidak langsung. (Coleman et al., 2009) Beberapa unit yang banyak dilaporkan dan ditemukan menginfeksi pada *dental unit* pada bagian *handpiece* yang berfungsi penyedia air untuk mendinginkan peralatan gigi dan membilas jaringan mulut. Selama perawatan gigi, pasien dan personel terkena kontak langsung dengan air yang terkontaminasi bakteri dalam bentuk percikan dan dengan aerosol air yang terkontaminasi yang dipancarkan selama bekerja oleh unit *handpiece*, termasuk instrumen berputar dan ultrasonik. (Alkhulaifi et al., 2020)

Analisis filogenetik dilakukan untuk memahami kekerabatan pada bakteri yang telah diketahui mengkontaminasi *dental unit*. Identifikasi berbasis genotype akan memberikan keakuratan yang lebih tinggi mengenai kekerabatan dengan filogenetik tree berdasarkan gen 16sRNA. (Kasi et al., 2019) Analisis filogenetik dilakukan untuk mengetahui hubungan kekerabatan dan evolusi bakteri yang mengkontaminasi *dental unit* untuk melihat keragaman dan kekerabatan antara organisme. Kemampuan bertahan bakteri dengan cepat merespon dan bertahan pada berbagai kondisi, mekanisme persinyalan pada bakteria dikenal dengan system *one component system* (OCS), untuk menggabungkan fungsi sensorik dan pengaturan fungsi pada *single protein*. (Ulrich et al., 2005) salah satu mekanisme signaling OCS melalui system kemosensori transduksi sinyal yang kompleks pada bakteria dalam merespon kondisi lingkungan. Salah satu bakteri paling umum diketahui teridentifikasi mengkontaminasi di beberapa *dental unit* dan fasilitas kesehatan yaitu *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*).

P. aeruginosa banyak ditemukan pada fasilitas kesehatan mengalami resistance antibiotik. Beberapa peneliti telah mengungkapkan beberapa penemuan resistensi dari bakteri *P. aeruginosa* pada berbagai macam tipe antibiotik dengan pola resistensi siprofloksasin pada bakteri *Pseudomonas spp* pada permukaan lingkungan rumah sakit, (Elzen et al., 2016) amoksisilin, (Masyeni et al., 2018) fosfomisin dan polimiksin (Adheline, 2019). Namun, belum ada informasi mengenai kekerabatan dan response bakteri terhadap kondisi lingkungan belum banyak terungkap. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui filogenetik tree, chemoresponse dan mekanisme persinyalan dari bakteria kontaminasi *dental unit* secara *in silico*.

METODE PENELITIAN

Kegiatan penelitian ini dilakukan dengan menggunakan computer dengan edisi Windows 10 Pro, version 1511, prosesor AMD E1-1200 APU with Radeon™ HD Graphics 1.40 GHz, RAM 4.00 GB dengan system operasi 64 bit. Analisis secara *in silico* untuk mengkonstruksi bakteri yang menginfeksi *dental unit* bakteri dari Pubmed NCBI. Data bakteri diidentifikasi species dan hubungan kekerabatan dengan filogenetik tree menggunakan data genomik sequence nukleotida 16 srRNA dari bakteri dengan format FASTA. Analisis filogenetik tree ditampilkan dengan menggunakan MEGA 6 software. (Kumar et al., 2018)

Analisis microbial *signal transduction* menggunakan database *chemosensory system* dalam memodulasi ekspresi gene, pembentukan biofilm, host-patogen dan interaksi yang menguntungkan dengan menggunakan software MiST 3.0 berbasis website database (<https://mistdb.com/>). (Gumerov et al., 2020) Bakteri yang diketahui pada beberapa penelitian di Indonesia banyak ditemukan mengindeksi dental unit yaitu *Pseudomonas aeruginosa*, dilakukan analisis mengenai mekanisme *signal transduction* dan struktur protein (<https://pfam.xfam.org/>), (El-Gebali et al., 2019) yang berperan pada chemotaxis menggunakan interPro ebi (<https://www.ebi.ac.uk/interpro/structure/>). (EMBL-EBI, 2018) Analisis *biological process* untuk mengetahui mekanisme dari protein *P. aeruginosa* menggunakan Ebi QuickGo (<https://www.ebi.ac.uk/QuickGO/>). (Binns et al., 2009)

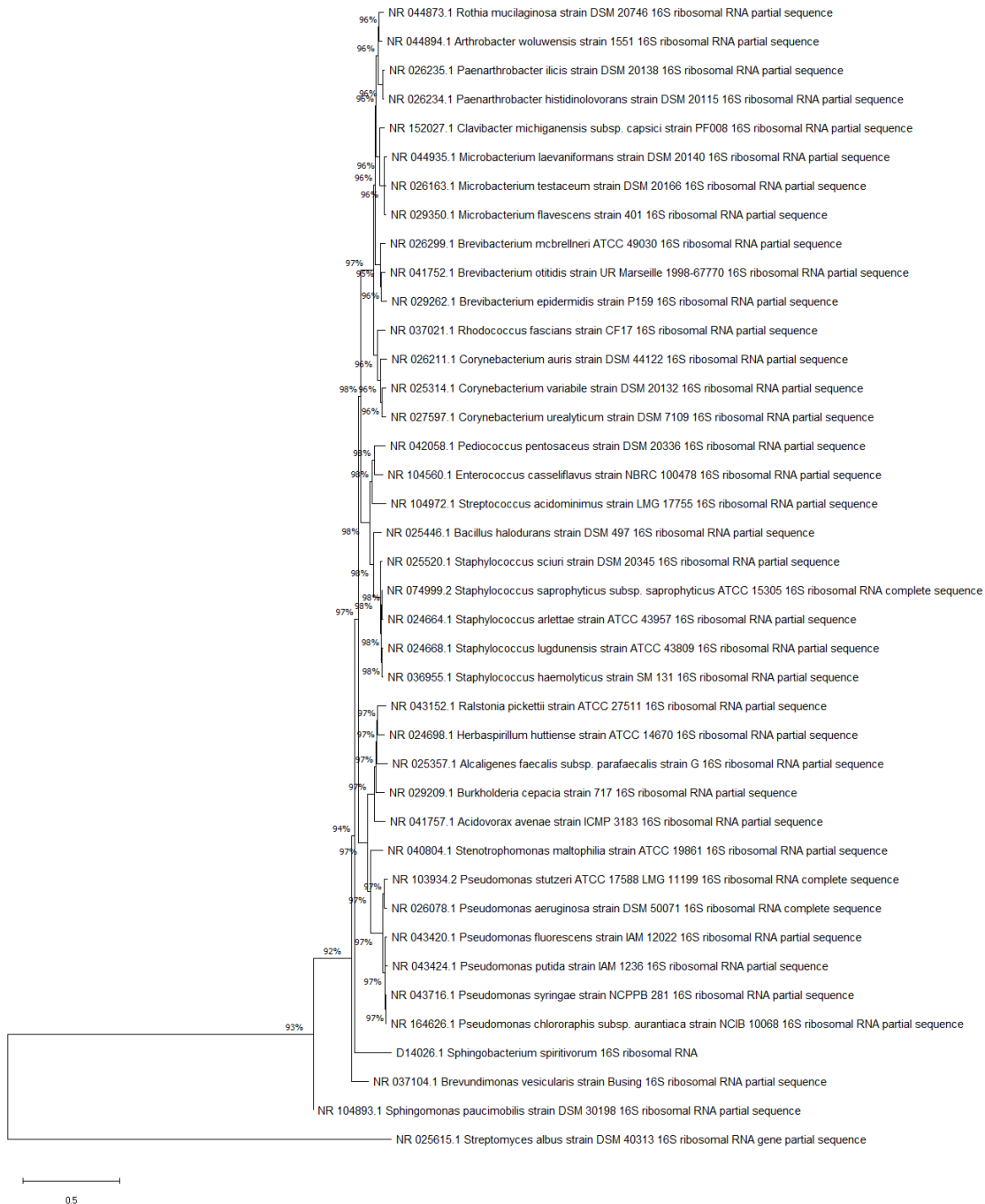
HASIL DAN PEMBAHASAN

Lingkungan klinis kedokteran gigi terutama area pelayanan pemeriksaan di *dental unit* pada beberapa bakteri gram positif-negatif yang bersifat pathogen. Infeksi silang akibat bakteri kontaminasi dapat terjadi antara pasien dan dokter, hingga ke komunitas. Transmisi bakteri penyebab infeksi dapat terjadi melalui beberapa mekanisme seperti *droplet*, *airborne* maupun via kontak langsung, lantai, dinding dan peralatan medis. Terus meningkatnya kejadian infeksi terutama akibat kontaminasi dari fasilitas di pelayanan kesehatan merupakan salah satu yang menjadi perhatian dikarenakan kasusnya terus meningkat dari tahun ke tahun. Pada kejadian perawatan gigi dan mulut dapat berkontak dengan saliva dan darah, dan ditemukan menginfeksi di rumah sakit dengan infeksi silang diperkirakan sekitar 20-40%. (Mokodompit et al., 2019)

Pada penelitian ini kami telah melakukan identifikasi terhadap bakteri yang banyak ditemukan mengkontaminasi pada dental unit. Sebanyak 58 species bakteri kontaminasi bakteri telah dikoleksi dan dianalisis menggunakan data 16sRNA dan format file FASTA. *Neighboring relationship* direkonstruksi menjadi sebuah filogenetik tree dapat dilihat pada gambar 1.

Analisis filogenetik tree menunjukkan paada seluru species yang dianalisis menunjukkan tingkat similaritas lebih dari >95% dari setiap species. Pada analisis species kami menemukan beberapa kluster bakteri yaitu *Paenarthrobacter*, *Microbacterium*, *Brevbacterium*, *corynebacterium*, *staphylococcus* dan *Pseudomonas*. Hasil analisis uji similaritas untuk merekonstruksi fiogenetik tree diketahui bahwa frekuensi nukleotida berupa basa A = 24.98%, T/U = 20.69%, C = 22.48%, dan G = 31.84%. Estimasi dengan nilai ML, *tree topology* dengan nilai *maximum Log likelihood* berbasis komputasi sebesar -17464.478. Codon posisi termasuk 1st+2nd+3rd+Noncoding, dengan 1317 positions pada dataset akhir.

Beberapa peneliti telah banyak melaporkan, *P. aeruginosa* ditemukan pada properti di lingkungan rumah sakit. (Ghane & Azimi, 2014) Uniknya, *P. aerruginosa* mampu mensekresikan faktor virulensi dan *exometabolite* seperti protease, hemolisin, *blue phenazine pyocyanin* (PCN), *the fluorescent green siderophore proverdine* (Pvd) yang dapat membentuk biofilm. *P. aeruginosa* mampu mengoksidasi dan mereduksi molekul lain untuk membunuh pesaingnya agar dapat mendominasi lingkungan melalui proses adhesi, invasi dan penyebaran sel epitel. (Hajardhini et al., 2020) mekanisme yang terjadi melibatkan berbagai jalur aktivasi dan mekanisme transduksi persinyalan. Jalur transduksi persinyalan dapat melibatkan berbagai domain protein yang unik dalam berbagai peran dalam proses lain. Jalur persinyalan kemotaksis yang spesifik melalui jalur kemosensor. Nilai similaritas yang tinggi dari hasil uji keragaman dengan rekonstruksi filogenetik memberikan gambaran asumsi bahwa mekanisme signal transduksi setiap species dimungkinkan memiliki kesamaan yang cukup tinggi.



Gambar 1. Filogenetik tree identifikasi (%) dari kelompok bakteri yang diketahui mengkontaminasi *dental unit* berdasarkan sekuense 16s rRNA

Analisis jalur chemosensory pada species *P. aeruginosa* dengan panjang genome 6.538 Mbp melalui 8 jalur mekanisme persinyalanan dengan total 48 jalur persinyalanan MCP (Gambar 2). MCP merupakan pengklasifikasian berdasarkan jumlah heptad heliks yang terdiri dari pengenalan domain pensinyalanan dengan mempertimbangkan jalur kelas kemosensori berbasis evolusi.

(Alexander & Zhulin, 2007; Wuichet & Zhulin, 2010) analisis persinyalan MCP kelas yaitu 24H, 36H, 40H, dan 44H, sedangkan identifikasi kelas MCP dikelompokkan berdasarkan dengan kem sensori kelas yaitu CheW, CheA, CheR, CheB, CheV, CheD dan CheZ. (Wuichet & Zhulin, 2010)

Chemosensory systems

Accession	Name	Size (Mbp)	MCP	CheW	CheA	CheR	CheB	CheCX	CheV	CheD	CheZ	Other	Total
NC_008463.1	ANONYMOUS	6.538	24H 2	7	ACF 1	ACF 1	ACF 1		F6 1	F7 1	F6 1		48
			36H 1		F6 1	F6 1	F6 1						
			40H 22		F7 1	F7 1	F7 1						
			44H 1		Tfp 1	Tfp 1	Tfp 1						
			Total		24H 2	ACF 1	ACF 1	ACF 1		F6 1	F7 1	F6 1	
	36H 1	F6 1	F6 1	F6 1									
	40H 22	F7 1	F7 1	F7 1									
	44H 1	Tfp 1	Tfp 1	Tfp 1									

Gambar 2. Chemosensory system pada species *P. aeruginosa* degenerate menggunakan MiST 3.0 (Gumerov et al., 2020)

Analisis detail pada bakteri yang ditemukan menginfeksi *dental unit* dan memiliki peran pada mekanisme chemotaxis secara detail dapat dilihat pada table 2. Analisis data menentukan informasi bakteri, input dan output domain (persinyalan), ukuran genome dan mekanisme gene/protein yang terlibat pada *chemosensory system*.

Tabel I. Hasil pengamatan rata-rata kadar kreatinin serum pada tikus *Sprague dawley* yang diinduksi Parasetamol, ekstrak etanol daun sirsak

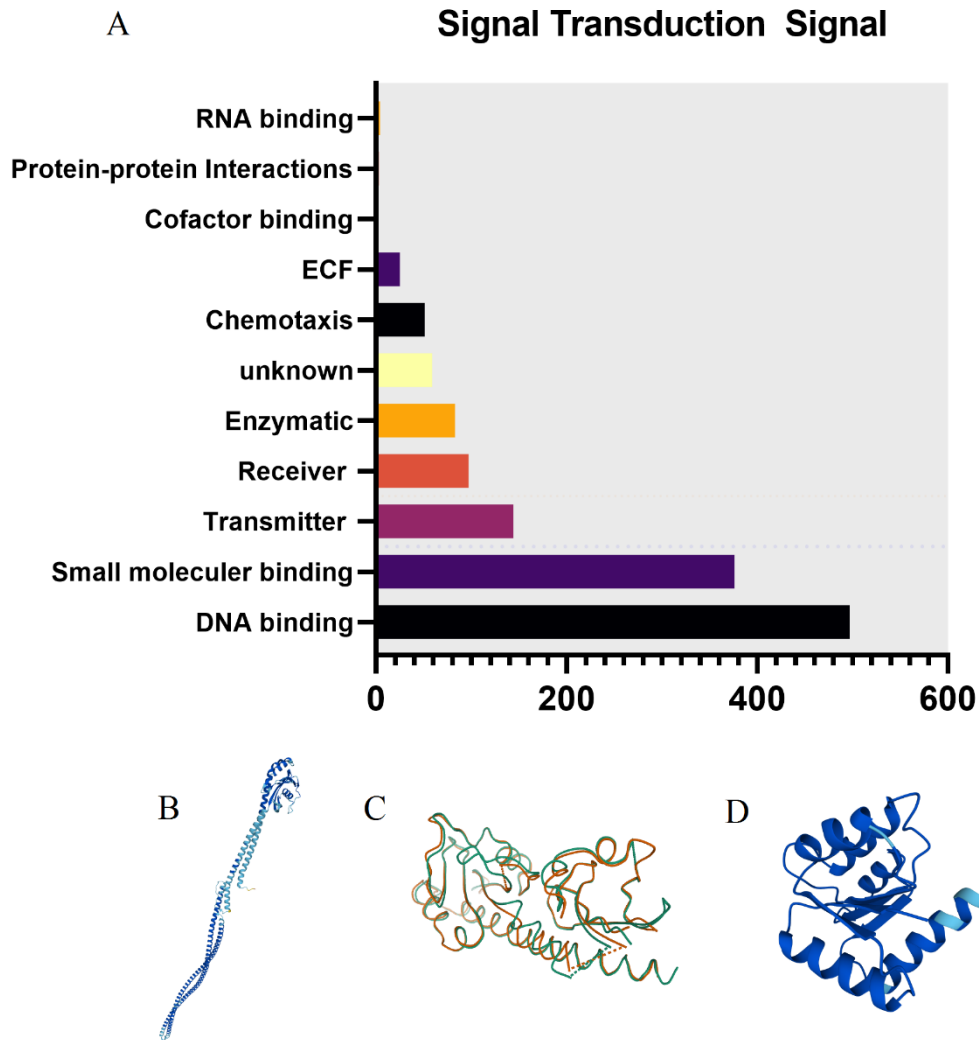
No	Organisme	Input domains	Output domains	Size (Mbp)	Chemosensory System	Total
1	<i>Rhodococcus fascians</i>	PAS	EAL, GGDEF	3.066	CheB_Methylest, CheR_N, Cher, PAS_10, PAS_3, PAS_8, PAS_9, GGDEF, EAL	9
2	<i>Enterococcus casseliflavus NBRC 100478</i>	dCache_1, Pas		3.498	MCP, CheW, CheCX, MCPsignal	4
3	<i>Ralstonia pickettii</i>	dCache_1, PilJ, dCache_2, 4HB_MCP, Cache_3-Cache_2		4.316	MCPSignal, dCache_1, HAMP, CheW, Pilj, HPT, sCache_2, TarHC, Cache_3-Cache_2	10
4	<i>Alcaligenes faecalis</i>	PAS, dCache_2		4.075	MCPSignal, PAS_3, TarH, HAMP, CheZ, Response_reg, CheB_methylest, CheR_N, HPT, HATPase_c, CheW, sCache_2	13

5	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	HBM, 4HB_MCP, FIST, FIST_C, FIST, FIST_C, dCache_1, PilJ, PAS,	4.526	HBM, HMP, MCPsignal, CheR, CherR, CheW, Response_reg, sCache_2, HAMP, Response_reg, CheB_methylest, CheZ, 4HB_MCP_1, FIST, FIST_C, dCache_1, PilJ, PAS_9, PAS_3, dCache_1, CheR_N, HPT, CheB_Methylest, HAMP, F6, CheV, dCache_2, Methyl-accepting chemotaxis protein, 40H, Chemotaxis, Tfp, MAC2, 4HB_MCP_1, HAMP, MCPsignal, HBM, dCache_1, CheW, CheR, ACF, Chemotaxis, CheA, Hpt, HATPase_c, Response_reg, CheB_methylest, CheV, F6, CheR_N, CheR, PilJ, sCache_2, 40H, PAS_3, CheZ, F6, Methyl-accepting chemotaxis protein, CheB, HBM, 24H, CheW, Response_reg, CheR_N, CheR, PAS_3, MCPsignal, 4HB_MCP_1, HAMP, CheZ, Hpt, HATPase_c, CheW, CheA, CheB, F6, CheB_methylest, MCPsignal, dCache_1, PAS_10, PAS_9, sCache_2, HBM, mcp-40H, mcp-44H, mcp-24H, mcp_52H, mcp-38H, Tfp, ACF, F1, F7, F8, F3, F6, F13, MAC2, MAC1, Uncat, ACF, NIT, HAMP, MCPsignal, HBM, CheW, PilJ, Hpt, HATPase, dCache_1, CheZ, Hpt, Response_reg, CheB_methylest, PAS_3, CheR_N, CheR, MAC2, PAS_4, PAS_10, HiSKA, sCache_2, TarH, 40H, MCP, Tfp, ACF, F1, F2, F7, Chemotaxis, CheZ, F6, F4, F5, F17, MAC1, Uncat, Methyl-accepting chemotaxis protein,	43
6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4HB_MCP, HBM, dCache_1, 4HB_MCP, PilJ, dCache_2, PAS.	6.264	HBM, HMP, MCPsignal, CheR, CherR, CheW, Response_reg, sCache_2, HAMP, Response_reg, CheB_methylest, CheZ, 4HB_MCP_1, FIST, FIST_C, dCache_1, PilJ, PAS_9, PAS_3, dCache_1, CheR_N, HPT, CheB_Methylest, HAMP, F6, CheV, dCache_2, Methyl-accepting chemotaxis protein, 40H, Chemotaxis, Tfp, MAC2, 4HB_MCP_1, HAMP, MCPsignal, HBM, dCache_1, CheW, CheR, ACF, Chemotaxis, CheA, Hpt, HATPase_c, Response_reg, CheB_methylest, CheV, F6, CheR_N, CheR, PilJ, sCache_2, 40H, PAS_3, CheZ, F6, Methyl-accepting chemotaxis protein, CheB, HBM, 24H, CheW, Response_reg, CheR_N, CheR, PAS_3, MCPsignal, 4HB_MCP_1, HAMP, CheZ, Hpt, HATPase_c, CheW, CheA, CheB, F6, CheB_methylest, MCPsignal, dCache_1, PAS_10, PAS_9, sCache_2, HBM, mcp-40H, mcp-44H, mcp-24H, mcp_52H, mcp-38H, Tfp, ACF, F1, F7, F8, F3, F6, F13, MAC2, MAC1, Uncat, ACF, NIT, HAMP, MCPsignal, HBM, CheW, PilJ, Hpt, HATPase, dCache_1, CheZ, Hpt, Response_reg, CheB_methylest, PAS_3, CheR_N, CheR, MAC2, PAS_4, PAS_10, HiSKA, sCache_2, TarH, 40H, MCP, Tfp, ACF, F1, F2, F7, Chemotaxis, CheZ, F6, F4, F5, F17, MAC1, Uncat, Methyl-accepting chemotaxis protein,	48
7	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Cache_3-Cache_2, HBM, dCache_1, PilJ, PAS, 4HB_MCP, dCache_2, HBM.	6.02	HBM, HMP, MCPsignal, CheR, CherR, CheW, Response_reg, sCache_2, HAMP, Response_reg, CheB_methylest, CheZ, 4HB_MCP_1, FIST, FIST_C, dCache_1, PilJ, PAS_9, PAS_3, dCache_1, CheR_N, HPT, CheB_Methylest, HAMP, F6, CheV, dCache_2, Methyl-accepting chemotaxis protein, 40H, Chemotaxis, Tfp, MAC2, 4HB_MCP_1, HAMP, MCPsignal, HBM, dCache_1, CheW, CheR, ACF, Chemotaxis, CheA, Hpt, HATPase_c, Response_reg, CheB_methylest, CheV, F6, CheR_N, CheR, PilJ, sCache_2, 40H, PAS_3, CheZ, F6, Methyl-accepting chemotaxis protein, CheB, HBM, 24H, CheW, Response_reg, CheR_N, CheR, PAS_3, MCPsignal, 4HB_MCP_1, HAMP, CheZ, Hpt, HATPase_c, CheW, CheA, CheB, F6, CheB_methylest, MCPsignal, dCache_1, PAS_10, PAS_9, sCache_2, HBM, mcp-40H, mcp-44H, mcp-24H, mcp_52H, mcp-38H, Tfp, ACF, F1, F7, F8, F3, F6, F13, MAC2, MAC1, Uncat, ACF, NIT, HAMP, MCPsignal, HBM, CheW, PilJ, Hpt, HATPase, dCache_1, CheZ, Hpt, Response_reg, CheB_methylest, PAS_3, CheR_N, CheR, MAC2, PAS_4, PAS_10, HiSKA, sCache_2, TarH, 40H, MCP, Tfp, ACF, F1, F2, F7, Chemotaxis, CheZ, F6, F4, F5, F17, MAC1, Uncat, Methyl-accepting chemotaxis protein,	46
8	<i>Pseudomonas putida</i>	NIT, HBM, PilJ, dCache_1, PAS, dCache_2	6.484	HBM, HMP, MCPsignal, CheR, CherR, CheW, Response_reg, sCache_2, HAMP, Response_reg, CheB_methylest, CheZ, 4HB_MCP_1, FIST, FIST_C, dCache_1, PilJ, PAS_9, PAS_3, dCache_1, CheR_N, HPT, CheB_Methylest, HAMP, F6, CheV, dCache_2, Methyl-accepting chemotaxis protein, 40H, Chemotaxis, Tfp, MAC2, 4HB_MCP_1, HAMP, MCPsignal, HBM, dCache_1, CheW, CheR, ACF, Chemotaxis, CheA, Hpt, HATPase_c, Response_reg, CheB_methylest, CheV, F6, CheR_N, CheR, PilJ, sCache_2, 40H, PAS_3, CheZ, F6, Methyl-accepting chemotaxis protein, CheB, HBM, 24H, CheW, Response_reg, CheR_N, CheR, PAS_3, MCPsignal, 4HB_MCP_1, HAMP, CheZ, Hpt, HATPase_c, CheW, CheA, CheB, F6, CheB_methylest, MCPsignal, dCache_1, PAS_10, PAS_9, sCache_2, HBM, mcp-40H, mcp-44H, mcp-24H, mcp_52H, mcp-38H, Tfp, ACF, F1, F7, F8, F3, F6, F13, MAC2, MAC1, Uncat, ACF, NIT, HAMP, MCPsignal, HBM, CheW, PilJ, Hpt, HATPase, dCache_1, CheZ, Hpt, Response_reg, CheB_methylest, PAS_3, CheR_N, CheR, MAC2, PAS_4, PAS_10, HiSKA, sCache_2, TarH, 40H, MCP, Tfp, ACF, F1, F2, F7, Chemotaxis, CheZ, F6, F4, F5, F17, MAC1, Uncat, Methyl-accepting chemotaxis protein,	54

9	<i>Pseudomonas syringae</i>	HBM, PAS, FIST, FIST_C, 4HB_MCP, dCache_1.	6.094	24H, 34H, 36H, 40H, ACF, F6, F8, Tfp, MAC2, MCP, CheW, CheA, CheR, CheB, CheCX, CheV, CheD, CheZ, mCPsignal, HBM, HAMP, PAS_3, PAS_2, FIST, FIST_C, 4HB_MCP_1, dCache_1, response_reg, CheR_N, Hpt, HATPase_c, PAS_4, PAS_3. MCP, CheW, CheA, CheR, CheB, CheV, CheD, CheZ, 24H, 40H, 44H, ACF, F6, MAC2, F6, Hpt, PilJ, MCPsignal, Cache_3-Cache_2, dCache_1, Response_reg, HAMP, PAS_9, PAS_3, CheR_N, CheR, Response_reg, sCache_2, 4HB_MCP_1, CheB_methylest, HBM, CheR, CheB, MAC2, CheB_methylest	77
10	<i>Pseudomonas chlororaphis</i>	PilJ, Cache_3-Cache_2, dCache_1, PAS,	7.122	Cache_2, dCache_1, Response_reg, HAMP, PAS_9, PAS_3, CheR_N, CheR, Response_reg, sCache_2, 4HB_MCP_1, CheB_methylest, HBM, CheR, CheB, MAC2, CheB_methylest	49
11	<i>Sphingobacterium spiritivorum</i>		5.137		4

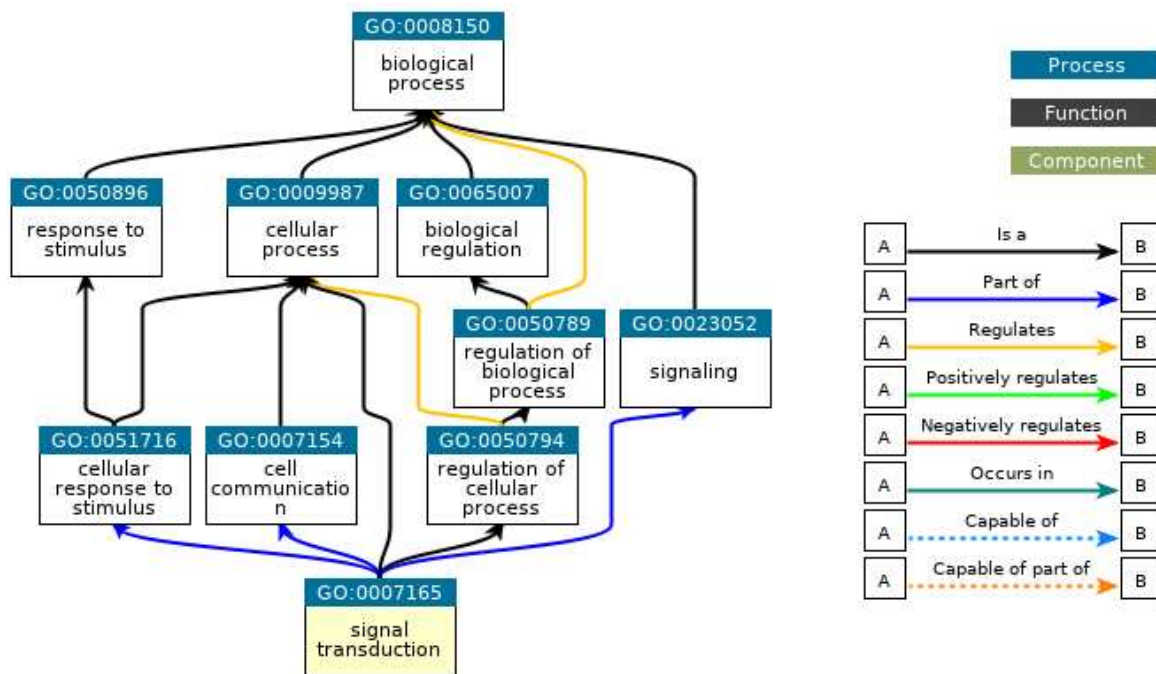
Dalam kompleks kemosensori, kemoreseptor dapat berinteraksi dengan kinase, adptor, dan satu sama lain melalui subdomain berbeda yang sangat *conserve*. Oleh karena itu, analisis jalur persinyalan dapat bervariasi dalam pola mengarah pada spesifitas jalur. Pada *P. aeruginosa* kami mengidentifikasi beberapa mekanisme persinyalan yang berhubungan dengan kemoreseptor yang melibatkan beberapa protein dalam jalur transduksi (Gambar 3a). Beberapa protein yang terlibat penting pada mekanisme kemoreseptor kami visualisasikan daam bentuk kristalografi protein yaitu Methyl-accepting chemotaxis protein, Methyl-accepting chemotaxis protein, dan Chemotaxis protein CheY (Gambar 3b-d).

Proses pemetaan persinyalan pada *P aeruginoma* menunjukkan terdapat 8 input domain protein yang terlibat dalam mekanisme kemoreseptor-binding sites dari consensus sequence adaptor protein (Table 1). *P. aeruginosa* memiliki spesifik persinyalan yang melibatkan CheR methyltransferases yang tidak hanya conserved hanya pada sequence, akan tetapi juga spesifik pada heptad C13 di 19 kemoreseptor (semua kelas 40H).(García-Fontana et al., 2013, 2014)



Gambar 3. Chemoreseptor mekanisme pada *P. aeruginosa*, A. signal transduksi yang berhubungan pada chemoreseptor, B. kristalografi protein Methyl-accepting chemotaxis protein, C. Kristalografi protein Methyl-accepting chemotaxis protein, D. Kristalografi protein Chemotaxis protein CheY

Analisis mekanisme dari chemotaxis *P. aeruginosa* menunjukkan terlibatnya beberapa mekanisme biological proses yang terjadi (gambar 4). Menetapkan jalur mekanisme reseptor yang berbeda merupakan hal yang cukup sulit untuk diungkap mengingat jumlah dari reseptor yang terlibat dalam jumlah tinggi pada setiap kategori. 48 kemoreseptor yang kemungkinan bekerja pada empat jalur yang berbeda perlu dipelajari dengan lebih eksplisit terutama dalam memahami interaksi protein-protein melalui metilasi atau interaksi subdomain misalnya pada CheA dan CheW kinase.



QuickGO - <https://www.ebi.ac.uk/QuickGO>

Gambar 4. Signal transduction yang terlibat dalam proses chemotaxis *P. aeruginosa* melalui analisis in silico menggunakan QuickGO.

Komputasional prediksi memberikan pemahaman yang begitu kompleks pada jalur interaksi chemoreseptor dalam beradaptasi dengan cepat terhadap lingkungan. Beberapa penelitian yang telah mencoba memprediksi secara komputasi dan experimental bahwa WsPA merupakan satu-satunya reseptor yang berinteraksi dengan jalur Wsp, namun membutuhkan pembentukan c-di-GMP oleh regulator respons WspR. (Güvener & Harwood, 2007; Huangyutham et al., 2013; O'Connor et al., 2012; Ortega et al., 2017). Pemanfaatan analisis komparatif genomik memiliki keuntungan yang lebih mudah dibandingkan dengan pembuktian secara eksperimental. Lebih lagi, dalam membahas ataupun menjawab pola urutan yang berbeda dalam memprediksi setiap jalur yang terlibat interaksi pada chemoreseptor.

Namun, analisis secara bioinformatik tidak dapat memberikan gambaran apapun tanpa diperoleh dari berbagai pendekatan secara eksperimental yang telah dilakukan dan dilaporkan oleh banyak kelompok penelitian pada beberapa decade ini. Analisis secara bioinformatik ini hanya memberikan ilustrasi yang kompleks mengenai jalur persinyalan yang terjadi pada *P. aeruginosa* melalui jalur mekanisme chemoreseptor.

KESIMPULAN

Analisis melalui pendekatan bioinformatika pada bakteri yang ditemukan mengkontaminasi *dental unit* menggunakan pendekatan filogenetik tree menunjukkan tingkat similaritas yang tinggi. Kemampuan yang cepat dalam beradaptasi memberikan kemampuan bakteri untuk dapat bertahan pada kondisi lingkungan yang berubah. Analisis chemoreseptor dapat mengamati mengenai gambaran signal transduksi dan mekanisme yang terjadi pada bakteri *P. aeruginosa* melalui beberapa jalur persinyalan dalam merespon lingkungan yang melibatkan proses biologi.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini merupakan hasil dari tugas pada kegiatan bioinformatika pada blok elektif di Jurusan Pendidikan Kedokteran Gigi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman. Oleh karena itu, peneliti mengucapkan terima kasih banyak kepada semua pihak yang telah berpartisipasi terhadap terlaksananya proses pembelajaran dan terselesainya tugas pada kegiatan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Adheline, G. D. (2019). DAUN AFRIKA (*Vernonia amygdalina*) SEBAGAI ALTERNATIF ANTIBIOTIK INFEKSI NOSOKOMIAL YANG DISEBABKAN OLEH *Pseudomonas aeruginosa*. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*, 6(3), 242–246. <https://doi.org/10.33024/jikk.v6i3.2211>
- Alexander, R. P., & Zhulin, I. B. (2007). Evolutionary genomics reveals conserved structural determinants of signaling and adaptation in microbial chemoreceptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(8), 2885–2890. <https://doi.org/10.1073/pnas.0609359104>
- Alkhulaifi, M. M., Alotaibi, D. H., Alajlan, H., & Binshoail, T. (2020). Assessment of nosocomial bacterial contamination in dental unit waterlines: Impact of flushing. *Saudi Dental Journal*, 32(2), 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2019.07.003>
- Binns, D., Dimmer, E., Huntley, R., Barrell, D., O'Donovan, C., & Apweiler, R. (2009). QuickGO: A web-based tool for Gene Ontology searching. *Bioinformatics*, 25(22), 3045–3046. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btp536>
- Coleman, D. C., O'Donnell, M. J., Shore, A. C., & Russell, R. J. (2009). Biofilm problems in dental unit water systems and its practical control. *Journal of Applied Microbiology*, 106(5), 1424–1437. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.04100.x>
- El-Gebali, S., Mistry, J., Bateman, A., Eddy, S. R., Luciani, A., Potter, S. C., Qureshi, M., Richardson, L. J., Salazar, G. A., Smart, A., Sonnhammer, E. L. L., Hirsh, L., Paladin, L., Piovesan, D., Tosatto, S. C. E., & Finn, R. D. (2019). The Pfam protein families database in 2019. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D427–D432. <https://doi.org/10.1093/nar/gky995>
- Elzen, A. S., Altayyar, I. A., Abdalla, A. M., Alsanousi, A., Elzen, G., & Elbreki, M. F. (2016). Prevalence and Antibiotic Susceptibility Pattern of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Hospital Environment in South Libya Antibiotic resistance View project Plant extract antimicrobial effect View project Prevalence and Antibiotic Susceptibility Patter. *Journal of Advanced Laboratory Research in Biology*, 7(2). <https://www.researchgate.net/publication/300690714>
- EMBL-EBI. (2018). *Train online - What is genomics?* Genomics: An Introduction to EMBL-EBI Resources. <https://www.ebi.ac.uk/training/online/course/genomics-introduction-ebi-resources/what-genomics>
- García-Fontana, C., Lugo, A. C., & Krell, T. (2014). Structural biology: Specificity of the CheR2 methyltransferase in *pseudomonas aeruginosa* is directed by a C-terminal pentapeptide in the McpB chemoreceptor. *Science Signaling*, 7(320). <https://doi.org/10.1126/scisignal.2004849>
- García-Fontana, C., Reyes-Darias, J. A., Muñoz-Martínez, F., Alfonso, C., Morel, B., Ramos, J. L., & Krell, T. (2013). High specificity in CheR methyltransferase function: CheR2 of *pseudomonas putida* is essential for chemotaxis, whereas CheR1 is involved in biofilm formation. *Journal of Biological Chemistry*, 288(26), 18987–18999. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.472605>

- Ghane, M., & Azimi, Z. (2014). Isolation, Identification and Antimicrobial Susceptibility of *Pseudomonas* spp. Isolated from Hospital Environment in Tonekabon, North of Iran. *Journal of Applied & Environmental Microbiology*, 2(4), 97–101. <http://pubs.sciepub.com/jaem/2/4/2>
- Gumerov, V. M., Ortega, D. R., Adebali, O., Ulrich, L. E., & Zhulin, I. B. (2020). MiST 3.0: An updated microbial signal transduction database with an emphasis on chemosensory systems. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D459–D464. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz988>
- Güvener, Z. T., & Harwood, C. S. (2007). Subcellular location characteristics of the *Pseudomonas aeruginosa* GGDEF protein, WspR, indicate that it produces cyclic-di-GMP in response to growth on surfaces. *Molecular Microbiology*, 66(6), 1459–1473. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.06008.x>
- Hajardhini, P., Susilowati, H., & Yulianto, H. D. K. (2020). RONGGA MULUT SEBAGAI RESERVOIR POTENSIAL UNTUK INFEKSI *Pseudomonas aeruginosa*. *ODONTO : Dental Journal*, 7(2), 125. <https://doi.org/10.30659/odj.7.2.125-133>
- Huangyutitham, V., Güvener, Z. T., & Harwood, C. S. (2013). Subcellular clustering of the phosphorylated WspR response regulator protein stimulates its diguanylate cyclase activity. *MBio*, 4(3). <https://doi.org/10.1128/mBio.00242-13>
- Kasi, P. D., Ariandi, & Tenriawaru, E. P. (2019). Identifikasi Bakteri Asam Laktat dari Limbah Cair Sagu dengan Gen 16S rRNA. *Majalah Ilmiah Biologi Biosfera*, 36(1), 35–40. <https://doi.org/10.20884/1.mib.2019.36.1.924>
- Kumar, S., Stecher, G., Li, M., Knyaz, C., & Tamura, K. (2018). MEGA X: Molecular evolutionary genetics analysis across computing platforms. *Molecular Biology and Evolution*, 35(6), 1547–1549. <https://doi.org/10.1093/molbev/msy096>
- Masyeni, S., Sukmawati, H., Siskayani, A. S., Dharmayanti, S., & Sari, K. (2018). Antimicrobial susceptibility pattern of pathogens isolated from various specimens in Denpasar-Bali: A two years retrospective study. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 11(1), 493–502. <https://doi.org/10.13005/bpj/1399>
- Mokodompit, M. F. M., Wowor, V. N. S., & Mintjelungan, C. N. (2019). Pencegahan dan Pengendalian Infeksi Silang pada Tindakan Ekstraksi Gigi di Poliklinik Gigi Rumah Sakit Pancaran Kasih Manado. *Jurnal E-Biomedik*, 7(2). <https://doi.org/10.35790/ebm.7.2.2019.23878>
- O'Connor, J. R., Kuwada, N. J., Huangyutitham, V., Wiggins, P. A., & Harwood, C. S. (2012). Surface sensing and lateral subcellular localization of WspA, the receptor in a chemosensory-like system leading to c-di-GMP production. *Molecular Microbiology*, 86(3), 720–729. <https://doi.org/10.1111/mmi.12013>
- Ortega, D. R., Fleetwood, A. D., Krell, T., Harwood, C. S., Jensen, G. J., & Zhulin, I. B. (2017). Assigning chemoreceptors to chemosensory pathways in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(48), 12809–12814. <https://doi.org/10.1073/pnas.1708842114>
- Tuttlebee, C. M., O'Donnell, M. J., Keane, C. T., Russell, R. J., Sullivan, D. J., Falkiner, F., & Coleman, D. C. (2002). Effective control of dental chair unit waterline biofilm and marked reduction of bacterial contamination of output water using two peroxide-based disinfectants. *Journal of Hospital Infection*, 52(3), 192–205. <https://doi.org/10.1053/jhin.2002.1282>
- Ulrich, L. E., Koonin, E. V., & Zhulin, I. B. (2005). One-component systems dominate signal transduction in prokaryotes. In *Trends in Microbiology* (Vol. 13, Issue 2, pp. 52–56). <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.12.006>

Wuichet, K., & Zhulin, I. B. (2010). Origins and diversification of a complex signal transduction system in prokaryotes. *Science Signaling*, 3(128). <https://doi.org/10.1126/scisignal.2000724>