

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL BENTUK APO
PROTEIN FKBP12 DENGAN SENYAWA
SIKLOHEKSIMIDA (2-[2-(3,5-DIMETIL-2-
OKSOSIKLOHEKSIL)-2-HIDROKSJETIL]-2,6-
PIPERIDINDION-N-(3,5-DIMETILADAMAN-1-
IL)ETANAMIDA) DENGAN POSISI GUGUS
ADAMANTAN MENDEKATI Y82**



REGITA SEPTI DWI AMANDA

2443019119

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA

SURABAYA

2023

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL BENTUK APO PROTEIN
FKBP12 DENGAN SENYAWA SIKLOHEKSIMIDA (2-[2-(3,5-
DIMETIL-2-OKSOSIKLOHEKSIL)-2-HIDROKSIEETIL]-2,6-
PIPERIDINDION-N-(3,5-DIMETILADAMAN-1-IL)ETANAMIDA)
DENGAN POSISI GUGUS ADAMANTAN MENDEKATI Y82**

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
memperoleh gelar Sarjana Farmasi Program Studi Strata 1
di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya

OLEH :

REGITA SEPTI DWI AMANDA

2443019119

Telah disetujui pada tanggal 29 Maret 2023 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I

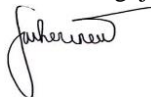


Dr.phil.nat. Elisabeth Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si.

NIK. 241.97.0301

Mengetahui,

Ketua Penguji



apt. Catherine Caroline, S.Si., M.Si.

NIK. 241.00.0444

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi saya, dengan judul : **Simulasi Dinamika Molekul Bentuk Apo Protein Fkbp12 dengan Senyawa Sikloheksimida (2-[2-(3,5-Dimetil-2-Oksosikloheksil)-2-Hidroksietil]-2,6-Piperidindion-N-(3,5-Dimetiladaman-1-il)Etanamida) dengan Posisi Gugus Adamantan Mendekati Y82** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu *Digital Library* perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 29 Maret 2023



Regita Septi Dwi Amanda
2443019119

Saya menyatakan dengan sesungguhnya bahwa hasil tugas akhir ini adalah benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri. Apabila di kemudian hari diketahui bahwa skripsi ini merupakan hasil plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 29 Maret 2023



Regita Septi Dwi Amanda
2443019119

ABSTRAK

SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL BENTUK APO PROTEIN FKBP12 DENGAN SENYAWA SIKLOHEKSIMIDA (2-[2-(3,5-DIMETIL-2-OKSOSIKLOHEKSIL)-2-HIDROKSJETIL]-2,6-PIPERIDINDION-N-(3,5-DIMETILADAMAN-1-IL)ETANAMIDA) DENGAN POSISI GUGUS ADAMANTAN MENDEKATI Y82

**REGITA SEPTI DWI AMANDA
2443019119**

Imunosupresi adalah berkurangnya kapasitas sistem kekebalan tubuh untuk merespon antigen asing secara efektif, termasuk antigen permukaan pada sel tumor. FKBP12 adalah imunofilin 11,8-kDa yang dapat mengikat obat imunosupresan FK506 (tacrolimus) dan rapamycin (sirolimus) dengan afinitas yang tinggi. Kedua ligan tersebut berikatan erat dengan FKBP12 kemudian menghambat aktifitas *cis-trans peptidyl-prolyl isomerase*. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mempelajari interaksi kompleks ligan turunan sikloheksimida, (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil]-2,6-piperidindion-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) dengan bentuk apo dari protein FKBP12 dengan metode simulasi dinamika molekul. Topologi dan koordinat GROMACS dihasilkan dengan medan gaya AMBER18 untuk mensimulasikan kompleks. Simulasi dinamika molekuler 200 ns menunjukkan nilai RMSD rata-rata untuk semua atom protein dan untuk atom backbone masing-masing sebesar 0,16 nm dan 0,08 nm. Hasil rata-rata nilai perhitungan RMSF untuk semua atom protein memiliki rata-rata 0,11 nm, sedangkan dan untuk atom penyusun tulang belakang protein memiliki rata-rata 0,05 nm. Residu yang berinteraksi ikatan hidrogen dengan ligan adalah Y26, R42, dan Y82. Interaksi yang dominan antara protein FKBP12 dengan ligan adalah interaksi hidrofobik.

Kata kunci: FKBP12, imunosupresi, simulasi dinamika molekul, turunan sikloheksimida

ABSTRACT

MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION OF APO PROTEIN FKBP12 FORM WITH CYCLOHEXIMIDE (2-[2-(3,5-DIMETHYL-2-OXOCYCLOHEXYL)-2-HYDROXYETHYL]-2,6-PIPERIDINDION-N-(3,5-DIMETHYLADAMANE-1-) IL) ETHANAMIDE) WITH THE ADAMANTAN CLUSTER POSITION APPROACHING Y82

**REGITA SEPTI DWI AMANDA
2443019119**

Immunosuppression is the reduced capacity of the immune system to respond effectively to foreign antigens, including surface antigens on tumor cells. FKBP12 is a 11.8-kDa immunophilin which can bind to the immunosuppressant drugs FK506 (tacrolimus) and rapamycin (sirolimus) with high affinity. Both of these ligands bind tightly to FKBP12 and then inhibit the activity of cis-trans peptidyl-prolyl isomerase. The aim of this research was to study the interaction of cycloheximide derivative ligand complexes, (2-[2-(3,5-dimethyl-2-oxocyclohexyl)-2-hydroxyethyl]-2,6-piperidindion-N-(3,5-dimethyladamantan- 1-yl)ethanamide) with the apo form of FKBP12 protein using molecular dynamics simulation method. GROMACS topology and coordinates were generated with the AMBER18 force field to simulate complexes. The 200 ns molecular dynamics simulation shows the average RMSD value for all protein atoms and for the backbone atoms of 0.16 nm and 0.08 nm, respectively. The average RMSF calculation value for all protein atoms has an average of 0.11 nm, while for the atoms making up the protein backbone it has an average of 0.05 nm. The residues that interact with the hydrogen bonds with the ligands are Y26, R42, and Y82. The dominant interaction between the FKBP12 and the ligand is hydrophobic interaction.

Keywords: FKBP12, immunosuppression, molecular dynamics simulation, cycloheximide derivatives

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah Yang Maha Kuasa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga skripsi dengan judul **Simulasi Dinamika Molekul Bentuk Apo Protein Fkbp12 dengan Senyawa Sikloheksimida (2-[2-(3,5-Dimetil-2-Oksosikloheksil)-2-Hidroksietil]-2,6-Piperidindion-N-(3,5-Dimetiladaman-1-il)Etanamida) dengan Posisi Gugus Adamantan Mendekati Y82** dapat menyelesaikan Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses pembuatan naskah skripsi ini :

1. Allah SWT yang selalu melindungi dan memberikan hikmat yang luar biasa kepada penulis.
2. Dr. phil. nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing yang telah bersedia menyediakan waktu dan membimbing penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
3. apt. Catherina Caroline, S.Si., M.Si. dan dr. Hendy Wijaya., M.Biomed. selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menilai, memberikan kritik serta saran demi kelancaran penelitian ini.
4. apt. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D. selaku Rektor, apt. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D. selaku Dekan dan apt. Diga Albrian Setiadi, S.Farm., M.Farm. selaku Ketua Program Studi S1 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan

sarana dan prasarana untuk menunjang kegiatan penelitian dan perkuliahan.

5. Farida Lanawati Darsono, S.Si., M.Sc selaku penasehat akademik yang telah membimbing penulis dari awal perkuliahan sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dengan baik.
6. Dosen-dosen dan staf pengajar yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah diajarkan kepada penulis.
7. Seluruh staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu dalam proses penelitian ini.
8. Ayah, Mamah, Kakak serta keluarga besar yang tidak pernah berhenti mendoakan dan mendukung penulis dari awal perkuliahan sampai naskah ini dapat terselesaikan.
9. Rio Prayoga sebagai teman dekat penulis yang selalu mendoakan, menemani dan mendukung penulis dari awal penulisan sampai naskah ini dapat terselesaikan.
10. Teman satu kelompok skripsi (Ajeng, Fildzah, Retha dan Vanessa) yang selalu mendukung dan menemani penulis sehingga naskah ini dapat terselesaikan.
11. *Last but not least, I wanna thank me, I wanna thank me for believing in me, and I wanna thank me for doing all this hard work.*

Dengan keterbatasan pengalaman, pengetahuan maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah Skripsi ini. Akhir kata penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya, 29 Maret 2023

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan Penelitian	2
1.4. Manfaat Penelitian	2
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1 Tinjauan mengenai imunosupresi	3
2.2 Mekanisme FKBP12 dalam sistem imun	4
2.3 Sikloheksimida sebagai ligan dari FKBP12.....	6
2.4 Simulasi Dinamika Molekul	9
2.4.1 Medan Gaya	10
2.4.2 <i>Periodic Boundary Condition</i>	12
2.4.3 <i>Root Mean Square Deviation</i>	13
2.4.4 <i>Root Mean Square Fluctuation</i>	14
2.4.5 Ikatan hidrogen.....	14
2.4.6 <i>Potential Flooding</i>	15
BAB 3. METODE PENELITIAN	17
3.1 Alat dan Bahan Penelitian.....	17
3.1.1 Alat Penelitian	17

	Halaman
3.1.2	Bahan Penelitian17
3.2	Prosedur Penelitian17
3.2.1	Mendapatkan struktur awal17
3.2.2	Mendapatkan topologi gromacs.....17
3.2.3	Minimasi energi.....18
3.2.4	Mencapai kesetimbangan18
3.2.5	Menjalankan simulasi19
3.2.6	Analisis trayektori19
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN21
4.1	Hasil Simulasi Dinamika Molekul21
4.1.1	<i>Root mean square deviation</i>21
4.1.2	<i>Root mean square fluctuation</i>21
4.1.3	Ikatan hidrogen23
4.1.4	Interaksi ligan dengan protein FKBP1226
4.2	Pembahasan27
BAB 5.	KESIMPULAN DAN SARAN30
5.1	Kesimpulan penelitian.....30
5.2	Saran30
DAFTAR PUSTAKA31

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Parameter simulasi dinamika molekul	20
Tabel 4.1 Hasil ikatan hidrogen	24
Tabel 4.2 Hasil ikatan hidrogen	25

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Struktur dua dimensi turunan Sikloheksimida.	7
Gambar 2.2 Visualisasi interaksi sisi aktif bentuk kompleks dari FKBP12 dengan ligan (2-[2-93,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-N-(3,5-dimetiladaman-1-il)etanamida) menggunakan aplikasi VMD.	8
Gambar 2.3 Kondisi batas periodik sel dua dimensi (2D)	13
Gambar 2.4 Visualisasi interaksi ikatan hidrogen	15
Gambar 2.5 Prinsip dari potensial <i>flooding</i>	16
Gambar 4.1 Perubahan RMSD terhadap waktu simulasi.....	21
Gambar 4.2 Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul selama 200 ns.	22
Gambar 4.3 Struktur 3D dari molekul protein FKBP12 dengan penomoran konformasi sekunder berdasarkan struktur protein sekunder	22
Gambar 4.4 Grafik interaksi ikatan hidrogen antara residu dengan ligan.....	23
Gambar 4.5 Visualisasi dua dimensi interaksi protein FKBP12 dengan ligan	26