

**SIMULASI PROTEIN FKBP12- DENGAN SENYAWA  
SIKLOHEKSIMIDA 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-  
DIMETIL-2-OKSOSIKLOHEKSIL)-2-HIDROSIETIL-  
2,6-DIOKSOPIPERIDIN-1-IL)-N-((1R,5S,7R)-1-  
HIDROKSITRISIKLO[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]DEKAN-3-  
IL)ASETAMIDA**



**CHIKA ISABELLA MOKOLA KHOMARO**

**2443018086**

**PROGRAM STUDI S1**

**FAKULTAS FARMASI**

**UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA**

**2023**

**SIMULASI PROTEIN FKBP12- DENGAN SENYAWA  
SIKLOHEKSIMIDA 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-DIMETIL-2-  
OKSOSIKLOHEKSIL)-2-HIDROKSIEETIL-2,6-DIOKSOPIPERIDIN-  
1-IL)-N-((1R,5S,7R)-1-HIDROKSITRISIKLO[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]DEKAN-3-  
IL)ASETAMIDA**

**SKRIPSI**

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

**OLEH:**

**CHIKA ISABELLA MOKOLA KHOMARO**

**2443018086**

Telah disetujui pada tanggal 09 Juni 2023 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing 1,



Dr.phil.nat. Elisabeth Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si.  
NIK. 241.97.0301

Mengetahui,

Ketua Penguji



Dr. F.V. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si.  
NIK. 241.00.0437

**LEMBAR PERSETUJUAN**  
**PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi saya dengan judul : **Simulasi Protein FKBP12- dengan Senyawa Sikloheksimida 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-Dimetil-2-Oksosikloheksil)-2-Hidroksietil-2,6-Dioksopiperidin-1-Il)-N-((1R,5S,7R)-1-Hidroksitrisiklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]Dekan-3-II)Asetamida** 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, 09 Juni 2023



Chika Isabella Mokola Khomaro  
2443018086

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, 09 Juni 2023



Chika Isabella Mokola Khomaro  
2443018086

## ABSTRAK

### **SIMULASI PROTEIN FKBP12- DENGAN SENYAWA SIKLOHEKSIMIDA 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-DIMETIL-2- OKSOSIKLOHEKSIL)-2-HIDROKSJETIL-2,6-DIOKSOPIPERIDIN- 1-IL)-N-((1R,5S,7R)-1-HIDROKSITRISIKLO[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]DEKAN-3- IL)ASETAMIDA**

**CHIKA ISABELLA MOKOLA KHOMARO  
2443018086**

FK506 *Binding Protein* 12 mengikat Rapamycin dan imunosupresan FK506 sebagai ligannya dan menghambat PPIase. Struktur FKBP12 mempunyai kemiripan dengan MIP, sehingga diperlukan ligan yang bersifat selektif terhadap MIP. Salah satu turunan senyawa sikloheksimida yang mempunyai kemampuan dalam menghambat kerja MIP yaitu 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dekan-3-il)asetamida yang digunakan dalam penelitian ini sebagai ligan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat fleksibilitas yang ditentukan dari nilai RMSD, RMSF, ikatan hidrogen, dan ikatan hidrofobik dari interaksi protein dan ligan dengan menggunakan metode simulasi dinamika molekul. Topologi dan koordinat GROMACS dihasilkan dengan medan gaya AMBER18 untuk mensimulasikan kompleks. Simulasi dinamika molekul 200 ns menunjukkan nilai rata-rata RMSD untuk semua atom protein FKBP12 sebesar 0,15 nm dan untuk atom penyusun tulang belakang sebesar 0,08 nm. Hasil RMSF menunjukkan sub bagian nomor 2, 4, 6, dan 13 memiliki fleksibilitas yang tinggi. Residu asam amino sisi aktif yang terlibat dalam interaksi hidrogen dengan ligan yaitu Y82 dan H87. Interaksi ikatan hidrofobik menjadi interaksi dominan yang melibatkan residu Y26, F36, F37, P45, F46, Q53, E54, V55, I56, W59, Y82, I90, I91, L97, dan F99.

**Kata kunci:** FKBP12, Sikloheksimida, Simulasi dinamika molekuler

## *ABSTRACT*

### **SIMULATION OF FKBP12- PROTEIN WITH CYCLOHEXIMIDE 2-(4-((2*R*)-2-(1*S*,3*S*,5*S*)-3-5-DIMETHYL-2-OXOCYCLOHEXYL)-2-HYDROXYETHYL-2,6-DIOXOPIPERIDIN-1-YL)-N-((1*R*,5*S*,7*R*)-1-HYDROXYTRICYCLO[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]DECAN-3-YL)ACETAMIDE**

**CHIKA ISABELLA MOKOLA KHOMARO  
2443018086**

FK506 Binding Protein 12 binds to Rapamycin and immunosuppressant FK506 as its ligand and inhibits PPIase. The structure of FKBP12 has similarities with MIP, so ligands that are selective to MIP are needed. One of the derivatives of cycloheximide compounds that has the ability to inhibit the work of MIP is 2-(4-((2*R*)-2-(1*S*,3*S*,5*S*)-3-5-dimethyl-2-oxocyclohexyl)-2-hydroxyethyl-2,6-dioxopiperidine-1-yl)-N-((1*R*,5*S*,7*R*)-1-hydroxytricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-3-yl)acetamide which was used in this study as a ligand. The purpose of this study was to see the determined flexibility of RMSD values, RMSF, hydrogen bonds, and hydrophobic bonds of protein and ligand interactions using molecular dynamics simulation methods. The topology and coordinates of GROMACS are generated with the force field AMBER18 to simulate the complex. The molecular dynamics simulation of 200 ns showed an average RMSD value for all FKBP12 protein atoms are 0.15 nm and for the backbone atoms are 0.08 nm. The RMSF results show subsections number 2, 4, 6, and 13 have high flexibility. The active side amino acid residues involved in the interaction of hydrogen with ligands are Y82 and H87. Hydrophobic bond interactions involving residues Y26, F36, F37, P45, F46, Q53, E54, V55, I56, W59, Y82, I90, I91, L97, and F99 were dominant in stabilizing the complex.

**Keywords:** FKBP12, Cycloheximide, Molecular dynamic simulation

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala berkat dan kebaikan-Nya yang telah menyertai penulis sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **Simulasi Protein FKBP12-dengan Senyawa Sikloheksimida 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-Dimetil-2-Oksosikloheksil)-2-Hidroksietil-2,6-Dioksopiperidin-1-II)-N-((1R,5S,7R)-1-Hidroksitrisiklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>])Dekan-3-II)Asetamida.**

Penelitian ini merupakan bagian dari proyek yang diketuai oleh Dr.phil.nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar Sarjana Pendidikan Strata Satu pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Maka dari itu, penulis hendak menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah ikut terlibat dan membantu dalam proses penyusunan skripsi ini:

1. Tuhan Yesus Kristus yang selalu memberikan penyertaan, pertolongan, kesehatan, dan berkat pada setiap langkah hidup penulis sehingga dapat sampai dalam tahap menyelesaikan penulisan skripsi ini hingga akhir serta menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi.
2. Dr. phil. nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. selaku dosen pembimbing pertama yang telah bersedia menyediakan waktu dan membimbing penulis dalam menyusun skripsi ini.

3. Dr.F. V. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku dosen penguji pertama yang telah meluangkan waktu untuk menguji, memberikan banyak nasihat dan masukan demi kelancaran penelitian ini.
4. Yudi Tjahjono B.Sc.Biol.,M.Sc.Biol selaku dosen penguji kedua yang telah meluangkan waktu untuk menguji, memberikan banyak nasihan dan masukan demi kelancaran penelitian ini.
5. 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 Falkutas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan sarana dan prasarana untuk menunjang kegiatan penelitian dan perkuliahan.
6. apt. Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., selaku dosen penasehat akademik yang telah mendampingi, memberikan arahan, dukungan, saran, nasehat, dan semangat selama menempuh pendidikan di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
7. Seluruh dosen pengajar, staff tata usaha, dan laboran Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan ilmu kefarmasian dan bantuan selama proses perkuliahan berlangsung maupun selama proses penyelesaian skripsi ini.
8. Kedua orang tua penulis yang selalu mendoakan, memberikan kasih sayang, motivasi, nasehat, dan selalu sabar menunggu penulis untuk dapat sampai pada tahap menyelesaikan skripsi dan pendidikan Sarjana Farmasi.
9. Seluruh anggota keluarga besar penulis yang selalu memberikan dukungan, mendoakan, dan memberikan semangat dalam setiap proses menempuh pendidikan Sarjana Farmasi.



10. Sahabat penulis (Christania, Windy, Nina, dan Santho) yang selalu menghibur, menemani, dan memberikan dukungan dalam menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi.
11. Teman-teman seperjuangan perkuliahan (Kak Kiki, Milen, Patricia, Jesika, Fabiola, Noviana) yang telah mewarnai dan memberikan dukungan dalam kehidupan perkuliahan penulis dari awal hingga akhir.
12. Teman-teman seperjuangan skripsi (Nadillah, Nisa, Yunia, Kak Firli, Vanessa) yang sudah banyak membantu, mendukung, menemani, dan berbagi informasi sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
13. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, yang telah memberikan dukungan dan bantuan baik secara langsung ataupun tidak langsung selama proses menyelesaikan skripsi dan pendidikan Sarjana Farmasi.
14. Terima kasih kepada diri sendiri yang telah berusaha menyelesaikan semua proses dan memilih untuk tidak menyerah. Selamat atas hasil dari kerja kerasnya selama ini.

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, 09 Juni 2023

Penulis

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i> .....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....	5
2.1 Peran FK506 Binding Protein 12 dalam sistem imun .....	5
2.2 Sikloheksimida sebagai ligan dari FKBP12 .....	7
2.3 Jenis Ikatan Reseptor Ligan .....	9
2.3.1 Interaksi Ikatan Hidrogen .....	9
2.3.2 Interaksi Ikatan Hidrofobik .....	10
2.4 Simulasi Dinamika Molekul .....	11
2.4.1 Medan Gaya.....	12
2.4.2 Periodic Boundary Condition .....	14
2.4.3 Perhitungan Root Mean Square Deviation .....	15
2.4.4 Perhitungan Root Mean Square Fluctuation.....	16
BAB 3 METODE PENELITIAN .....	17
3.1 Alat dan Bahan Penelitian.....	17
3.1.1 Alat penelitian.....	17

	<b>Halaman</b>
3.1.2	Bahan penelitian..... 19
3.2	Prosedur Penelitian..... 19
3.2.1	Mendapatkan struktur awal ..... 19
3.2.2	Parameterisasi Ligan ..... 19
3.2.3	Mengubah format AMBER menjadi formatt Gromacs..... 20
3.2.4	Mendapatkan topologi Gromacs untuk protein ..... 20
3.2.5	Menggabungkan ligan dan protein..... 20
3.2.6	Membuat kotak simulasi..... 20
3.2.7	Mengisi kotak dengan pelarut air..... 21
3.2.8	Kenetralan..... 21
3.2.9	Minimasi energi ..... 21
3.2.10	Mencapai kesetimbangan ..... 21
3.2.11	Menjalankan simulasi..... 22
3.2.12	Analisis trayektori ..... 22
<b>BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN ..... 24</b>	
4.1	Hasil Penelitian Simulasi Dinamika Molekul..... 24
4.1.1	Root mean square deviation ..... 24
4.1.2	Root mean square fluctuation ..... 24
4.1.3	Ikatan hidrogen ..... 27
4.1.4	Interaksi antara ligan 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dikoksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]dekan-3-il)asetamida dengan protein FKBP12 ..... 30
4.2	Pembahasan..... 31
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN..... 35</b>	

	<b>Halaman</b>
5.1 Kesimpulan .....	35
5.2 Saran.....	35
DAFTAR PUSTAKA .....	36

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
<b>Tabel 3. 1</b> Parameter simulasi dinamika molekul.....	23

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1	Visualisasi interaksi sisi aktif dari FKBP12 dengan ligan 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]dekan-3-il)asetamida ..... 7
Gambar 2.2	Struktur dua dimensi (2D) ligan 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]dekan-3-il)asetamida..... 8
Gambar 2.3	Visualisasi interaksi ikatan hidrogen..... 10
Gambar 2.4	Kondisi batas periodik dua dimensi (2D)..... 15
Gambar 2.5	Visualisasi tiga dimenasi (3D) antara jumlah $r_i(t)$ dan $r_i(t_0)$ pada posisi atom setelah dipasang pada waktu $t$ dan $t_0$ , berurutan..... 16
Gambar 4.1	Perubahan RMSD terhadap waktu simulasi. RMSD untuk semua atom dari protein FKBP12 (garis warna hitam) sedangkan RMSD untuk penyusun tulang belakang (garis warna merah). Panah ungu menunjukkan waktu pengambilan <i>snapshot</i> pada Gambar 4.9. (a) 0 ns; (b) 157,29 ns; (c) 200 ns..... 24
Gambar 4.2	Hasil perhitungan RMSF untuk simulasi dinamika molekul selama waktu 0-50 ns untuk semua atom protein FKBP12 (garis warna hitam) dan penyusun tulang belakang (garis warna hitam). Panah biru menunjukkan residu asma amino pada sisi aktif yang berinteraksi dengan ligan Rapamycin menurut van Duyne..... 25
Gambar 4.3	Hasil perhitungan RMSF untuk simulasi dinamika molekul selama waktu 100-130 ns untuk semua atom protein FKBP12 (garis warna hitam) dan penyusun tulang belakang (garis warna hitam). Panah biru menunjukkan residu asma amino pada sisi aktif yang berinteraksi dengan ligan Rapamycin menurut van Duyne..... 25

Gambar 4.4	Hasil perhitungan RMSF untuk semulasi dinamika molekul selama waktu 150-200 ns untuk semua atom protein FKBP12 (garis warna hitam) dan penyusun tulang belakang (garis warna hitam). Panah biru menunjukkan residu asma amino pada sisi aktif yang berinteraksi dengan ligan Rapamycin menurut van Duyne.....	26
Gambar 4.5	Tumpang tindih RMSF untuk semua atom penyusun tulang belakang dari protein FKBP12, garis warna hitam pada simulasi selama 0-50 ns (Gambar 4.2), garis warna merah pada simulasi selama 100-130 ns (Gambar 4.3), garis warna hijau pada simulasi selama 150-200 ns (Gambar 4.4). Panah biru menunjukkan residu asma amino pada sisi aktif yang berinteraksi dengan ligan Rapamycin menurut van Duyne.....	26
Gambar 4.6	Struktur tiga dimensi (3D) dari molekul protein FKBP12 dengan penomoran berdasarkan urutan struktur sekunder protein dengan sisi pengikatan pada residu asam amino diberikan warna yaitu Y26 (biru); F36 (merah); D37 (cokelat); F46 (orange); E54 (kuning); V55 (putih); I56 (silver); W59 (hijau); Y82 (pink tua); H87 (pink); 190 (ice blue); F99 (ungu). .....	27
Gambar 4.7	Grafik interaksi ikatan hidrogen antara residu dengan ligan 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dikoksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]dekan-3-il)asetamida .....	27
Gambar 4.8	Lanjutan grafik interaksi ikatan hidrogen antara residu dengan ligan 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dikoksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]dekan-3-il)asetamida .....	28
Gambar 4.9	Visualisasi dua dimensi (2D) interaksi ikatan hidrogen dari protein FKBP12 dan ligan 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dikoksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1 <sup>3,7</sup> ]dekan-3-il)asetamida .....	29

Gambar 4.10 Visuilisasi struktur dua dimensi (2D) dari interaksi ligan 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dikoksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dekan-3-il)asetamidadengan protein FKBP12 yang diambil dari snapshot pada waktu (a) 0 ns, (b) 157,29 ns, dan (c) 200 ns..... 30

Gambar 4.11 Lanjutan visuilisasi struktur dua dimensi (2D) dari interaksi ligan 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dikoksopiperidin-1-il)-N-((1R,5S,7R)-1-hidroksitrisiklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dekan-3-il)asetamidadengan protein FKBP12 yang diambil dari snapshot pada waktu (a) 0 ns, (b) 157,29 ns, dan (c) 200 ns..... 31