

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL KOMPLEKS
LIGAN TURUNAN SENYAWA SIKLOHEKSIMIDA (2-
[2-(3,5-DIMETIL-2-OKSOSIKLOHEKSIL)-2-
HIDROKSIETIL]-2,6-PIPERIDINDION-N-(3,5-
DIMETILADAMANTAN-1-IL)ETANAMIDA) DENGAN
PROTEIN *MACROPHAGE INFECTIVITY*
POTENTIATOR DARI *Legionella pneumophila***



AURA YUNITA CANTIKA DEWI

2443018182

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2021

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL KOMPLEKS LIGAN
TURUNAN SENYAWA SIKLOHEKSIMIDA (2-[2-(3,5-DIMETIL-2-
OKSOSIKLOHEKSIL)-2-HIDROKSIEETIL]-2,6-PIPERIDINDION-N-
(3,5-DIMETILADAMANTAN-1-IL)ETANAMIDA) DENGAN
PROTEIN MACROPHAGE INFECTIVITY POTENTIATOR DARI
*Legionella pneumophila***

SKRIPSI

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

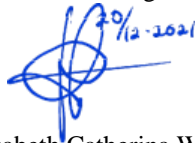
OLEH:

AURA YUNITA CANTIKA DEWI

2443018182

Telah disetujui pada tanggal 9 Desember 2021 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing,



Dr.phil.nat. Elisabeth Catherina Widjajakusuma

NIK. 241.97.0301

Mengetahui,
Ketua Penguji



apt. 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 Kompleks Ligan Turunan Senyawa Sikloheksimida (2-[2-(3,5-Dimetil-2-Oksosikloheksil)-2-Hidroksietil]-2,6-Piperidindion-N-(3,5-Dimetiladamantan-1-il)Etanamida) dengan Protein Macrophage Infectivity Potentiator dari Legionella pneumophila.** 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, 28 Oktober 2021



Aura Yunita Cantika Dewi

2443018182

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, 28 Oktober 2021



Aura Yunita Cantika Dewi

2443018182

ABSTRAK

SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL KOMPLEKS LIGAN TURUNAN SENYAWA SIKLOHEKSIMIDA (2-[2-(3,5-DIMETIL-2- OKSOSIKLOHEKSIL)-2-HIDROKSJETIL]-2,6-PIPERIDINDION-N- (3,5-DIMETILADAMANTAN-1-IL)ETANAMIDA) DENGAN PROTEIN *MACROPHAGE INFECTIVITY POTENTIATOR* DARI *Legionella pneumophila*

**AURA YUNITA CANTIKA DEWI
2443018182**

Bakteri Gram negatif *Legionella pneumophila* menyebabkan penyakit legioner. Bakteri ini memiliki protein *macrophage infectivity potentiator* (Mip), protein virulensi. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari interaksi kompleks protein Mip dengan turunan sikloheksimida, (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil]-2,6- piperidindion-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida), menggunakan metode simulasi dinamika molekul klasik. Topologi dan koordinat GROMACS dihasilkan dengan medan gaya AMBER18 untuk mensimulasikan kompleks. Nilai rata-rata RMSD untuk semua atom protein dan atom tulang belakang masing-masing adalah 0,26 dan 0,18 nm. Hal ini menunjukkan bahwa fleksibilitas atom rantai samping lebih tinggi daripada atom tulang belakang. Analisis nilai RMSF juga dibuktikan dengan hasil *Dihedral angle principal component analysis* (dPCA) yang terdapat pada residu asam amino yaitu I118, V82, Q81, F77 dan P117.

Kata kunci : *macrophage infectivity potentiator, Legionella pneumophila, simulasi MD, turunan sikloheksimida, faktor virulensi*

ABSTRACT

MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION OF LIGAND COMPLEX CYCLOHEXIMIDE DERIVATIVES (2-[2-(3,5-DIMETHYL-2- OXOCYCLOHEXYL)-2-HYDROXYETHYL]-2,6- PIPERIDINEDION-N-(3,5-DIMETHYLADAMANTANE-1- YL)ETHANAMIDE) WITH MACROPHAGE INFECTIVITY POTENTIATOR PROTEIN FROM *Legionella pneumophila*

**AURA YUNITA CANTIKA DEWI
2443018182**

The Gram negative bacteria *Legionella pneumophila* causes Legionnaires' disease. This bacteria has a macrophage infectivity potentiator (Mip), a virulence protein. This work aims to study the interaction of the complex Mip protein with a cycloheximide derivative, (2-[2-(3,5-dimethyl-2-oxocyclohexyl)-2-hydroxyethyl-2,6-piperidindion-N-(3,5-dimethyladamantane-1-yl)ethanamide), using a classical molecular dynamics simulation method. GROMACS topology and coordinates were generated with the AMBER18 force field to simulate the complex. The average value of the RMSD for all protein atoms and the backbone atoms were 0.26 and 0.18 nm, respectively. This indicates that the flexibility of the sidechain atoms was higher than the backbone atoms. The analysis of RMSF value was also proven by the results of the Dihedral angle principal component analysis (dPCA) found in amino acid residues, namely I118, V82, Q81, F77 and P117.

Keywords : macrophage infectivity potentiator, *Legionella pneumophila*, MD simulation, cycloheximide derivative, virulence factor

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat dan rahmatnya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“Simulasi Dinamika Molekul Kompleks Ligan Turunan Senyawa Sikloheksimida (2-[2-(3,5-Dimetil-2-Oksosikloheksil)-2-Hidroksiletil]-2,6-Piperidindion-N-(3,5-Dimetiladamantan-1-il)Etanamida) dengan Protein *Macrophage Infectivity Potentiator* dari *Legionella pneumophila*.”** Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan studi serta dalam rangka 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. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak-pihak yang telah membantu dalam proses penyusunan naskah skripsi ini:

1. Tuhan Yang Maha Esa yang telah menyertai, melindungi dan memberkati penulis mulai dari awal penyusunan hingga terselesaikannya skripsi ini.
2. Ibu Dr.phil.nat. Elisabeth Catherina Widjajakusuma selaku Dosen Pembimbing yang telah banyak menyediakan waktu dan tenaga dalam memberikan bimbingan dan senantiasa memberikan pengarahan, saran, semangat dan dukungan moral yang sangat bermanfaat dalam terselesaikannya skripsi ini.
3. Ibu apt. Caroline, S.Si., M.Si. dan Ibu Prof. Dr. apt. Tutuk Budiati, MS. selaku tim dosen penguji yang telah memberikan kritik dan saran

yang membangun dan bermanfaat dalam perbaikan penyusunan skripsi ini.

4. Keluarga saya yang telah memberikan dukungan baik secara moral, material, doa serta kasih sayang tak terhingga sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
5. Sahabat, yaitu Sita dan Devi yang selalu memberikan dukungan dan semangat yang sangat membantu dalam terselesaikannya skripsi ini.
6. Teman-teman BEM, yaitu Shinta, Ena, Claudia, Fecky, Pirna dan Dyah yang selalu memberikan dukungan dan semangat yang sangat membantu dalam terselesaikannya skripsi ini.
7. Teman satu kelompok skripsi, yaitu Tina dan Karin yang selalu bekerja keras bersama dalam menyelesaikan skripsi 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, 03 November 2021

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan mengenai <i>Legionella pneumophila</i>	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Mekanisme virulensi	7
2.1.3 Pengobatan.....	8
2.2 Tinjauan mengenai <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i> (MIP)	8
2.3 Tinjauan mengenai Sikloheksimida	10
2.4 Tinjauan mengenai Simulasi Dinamika Molekul.....	12
2.4.1 <i>Periodic boundary condition</i>	14
2.4.2 Perhitungan <i>root mean square standard deviation</i> (RMSD)	15
2.4.3 Perhitungan <i>root mean square fluctuation</i> (RMSF)	16

	Halaman
2.4.4 <i>Dihedral angle principal component analysis</i> (dPCA)	16
BAB 3. METODE PENELITIAN	18
3.1 Alat dan Bahan Penelitian	18
3.1.1 Alat penelitian	18
3.1.2 Bahan penelitian	18
3.2 Prosedur Penelitian	18
3.2.1 Mendapatkan struktur awal	18
3.2.2 Mendapatkan topologi Gromacs.....	19
3.2.3 Minimasi energi.....	19
3.2.4 Mencapai kesetimbangan	19
3.2.5 Menjalankan simulasi.....	20
3.2.6 Analisis trayektori	20
BAB 4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	22
4.1 Hasil Analisa Simulasi Dinamika Molekul	22
4.1.1 <i>Root mean square standard deviation (RMSD)</i>	23
4.1.2 <i>Root mean square fluctuation (RMSF)</i>	22
4.1.3 <i>Dihedral angle principal component analysis</i> (dPCA)	25
4.1.4 Ikatan hidrogen.....	36
4.2 Pembahasan	36
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	43
5.1 Kesimpulan Penelitian.....	43
5.2 Saran Penelitian.....	43
DAFTAR PUSTAKA	44

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Parameter simulasi dinamika molekul	21
Tabel 4.1 Nilai perhitungan rata-rata RMSF dari semua residu asam amino pada sisi pengikatan	25
Tabel 4.2 Hasil analisa dPCA dari interaksi pada residu asam amino dengan ligan.....	27

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1.1 Struktur (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida).....	4
Gambar 1.2 Visualisasi interaksi sisi aktif (2-[2-(3,5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-piperidindion-N-(3,5-dimetiladamantan-1-il)etanamida) dengan Mip.....	4
Gambar 2.1 Sisi aktif residu protein Mip dan elemen struktur sekunder	10
Gambar 2.2 Kondisi batas periodik sel 2D	15
Gambar 4.1 Hasil perhitungan RMSD pada simulasi dinamika molekul selama 200 ns. (a) Perhitungan RMSD untuk semua atom protein (garis warna hitam); perhitungan RMSD untuk atom penyusun tulang belakang (garis warna merah) dan (b) perhitungan RMSD untuk ligan (garis warna hitam); perhitungan RMSD untuk ligan setelah disesuaikan dengan struktur kompleks protein-ligan (garis warna merah).....	22
Gambar 4.2 Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul selama 200 ns. RMSF untuk semua atom protein (garis warna hitam); untuk atom C α (garis warna merah).....	23
Gambar 4.3 Struktur 3D dari molekul protein MIP dengan penomoran konformasi sekunder berdasarkan struktur protein sekunder kumparan (abu-abu), lembaran (biru), dan heliks (ungu). Sisi pengikatan pada residu asam amino diberikan warna yaitu Y55 (biru); F65 (merah); D66 (silver); F77 (orange); Q81 (kuning); V82 (hijau lumut); I83 (abu-abu); W86 (hijau); Y109 (putih); P117 (biru kehijauan); I118 (pink) dan F126 (ungu)	24

Halaman

Gambar 4.4	Hasil analisa dPCA struktur 3D dari molekul protein MIP dengan residu asam amino pada sisi pengikatan. Penomoran pada struktur sesuai dengan gambar 4.3. Bagian yang diberikan tanda lingkaran hitam merupakan bagian yang fleksibel.....	26
Gambar 4.5	Hasil analisa dPCA struktur 3D dari residu asam amino pada sisi pengikatan dengan ligan. Ligan diberikan warna berdasarkan nama atom yaitu oksigen (merah), hidrogen (putih), karbon (biru kehijauan) dan nitrogen (biru)	27
Gambar 4.6	(a) Hasil ikatan hidrogen dan (b) hasil ikatan hidrofobik	36