

**PERHITUNGAN ENERGI BEBAS MIP-SENYAWA
SIKLOHEKSIMIDA 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-DIMETIL-
2-OKSOSIKLOHEKSIL)-2-HIDROKSJETIL)-2,6-
DIOKSOPIPERIDIN-1-IL)-N-((1R,5R,7S)-1,7-
DIMETILTRISIKLO[3.3.1.1^{3,7}]DEKAN-3-
IL)ASETAMIDA DENGAN METODE MMPBSA**



**VANESSA
2443019276**

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA
2023**

**PERHITUNGAN ENERGI BEBAS MIP-SENYAWA
SIKLOHEKSIMIDA 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-DIMETIL-2-
OKSOSIKLOHEKSIL)-2-HIDROKSJETIL)-2,6-
DIOKSOPIPERIDIN-1-IL)-N-((1R,5R,7S)-1,7-
DIMETILTRISIKLO[3.3.1.1^{3,7}]DEKAN-3-IL)ASETAMIDA DENGAN
METODE MMPBSA**

SKRIPSI

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

OLEH :

VANESSA

2443019276

Telah disetujui pada tanggal 9 Juni 2023 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I



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 : **Perhitungan Energi Bebas Mip-senyawa sikloheksimida 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5R,7S)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida dengan metode MMPBSA** 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, 22 Juni 2023



Vanessa
2443019276

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, 22 Juni 2023



Vanessa
2443019276

ABSTRAK

PERHITUNGAN ENERGI BEBAS MIP-SENYAWA SIKLOHEKSIMIDA 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-DIMETIL-2- OKSOSIKLOHEKSIL)-2-HIDROKSJETIL)-2,6- DIOKSOPIPERIDIN-1-IL)-N-((1R,5R,7S)1,7- DIMETILTRISIKLO[3.3.1.1^{3,7}]DEKAN-3-IL)ASETAMIDA

VANESSA

2443019276

Legionnaires' disease disebabkan oleh bakteri *Legionella pneumophila*. Obat yang sering digunakan dalam pengobatan *Legionnaires' disease* adalah antibiotik, namun penggunaan antibiotik juga memiliki kelemahan yaitu terjadinya resistensi. *Macrophage infectivity potentiator* (Mip) adalah faktor virulensi dalam berbagai patogen termasuk *Legionella pneumophila*. Perhitungan perubahan energi bebas bertujuan untuk mengetahui afinitas, kespontanan dan interaksi antara ligan dan protein target. Metode yang digunakan untuk menghitung perubahan energi bebas kompleks antara Mip dengan ligan 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5R,7S)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida adalah metode *molecular mechanics Poisson-Boltzmann surface area* (MMPBSA). Hasil dari penelitian ini didapatkan perubahan energi bebas pengikatan sebesar -147,325 kJ/mol dan beberapa residu yang berkontribusi dalam interaksi protein dan ligan, terutama pada sisi pengikatan yaitu Y55, F65, D66, F77, Q81, V82, I83, W86, Y109, S113, V114, G116, P117, I118, L124, F126.

Kata kunci: Mip (*macrophage infectivity potentiator*), *Legionella pneumophila*, MMPBSA, turunan sikloheksimida, perubahan energi bebas

ABSTRACT

FREE ENERGY CALCULATION OF COMPLEX MIP-CYCLOHEXIMIDE 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-DIMETHYL-2-OXOCYCLOHEXYL)-2-HIDROXYETHYL)-2,6-DIOXOPIPERIDIN-1-YL)-N-((1R,5R,7S)1,7-DIMETHYLTRICYCLO[3.3.1.1^{3,7}]DECAN-3-YL)ACETAMIDE WITH METHOD MMPBSA

VANESSA

2443019276

Legionnaires' disease is caused by the bacterium *Legionella pneumophila*. Drugs that are often used in the treatment of Legionnaires' disease are antibiotics, but bacteria can become resistant to antibiotics. Macrophage infectivity potentiator (Mip) is a virulence factor in various pathogens including *Legionella pneumophila*. Calculation of free energy changes aims to determine the affinity, spontaneity and interaction between the ligand and the target protein. The method used to calculate the free energy change of the complex between Mip and the ligand 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-dimethyl-2-oxocyclohexyl)-2-hydroxyethyl)-2,6-dioxopiperidine-1-yl)-N-((1R,5R,7S)1,7-dimethyltricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-3-yl)acetamide was the molecular mechanics Poisson-Boltzmann surface area (MMPBSA) method. In this study, we obtained the binding free energy change of -147.325 kJ/mol and several residues were observed to contribute to the interaction of proteins and ligands, especially on the binding site, namely Y55, F65, D66, F77, Q81, V82, I83, W86, Y109, S113, V114, G116, P117, I118, L124, and F126.

Keyword: Mip (*macrophage infectivity potentiator*), *Legionella pneumophila*, MMPBSA, cycloheximide derivative, free energy calculation

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah Yang Maha Kuasa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga skripsi dengan judul **Perhitungan Energi Bebas Mip-senyawa sikloheksimida 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5R,7S)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1^{3,7}]dekan-3-il)asetamida dengan metode MMPBSA** dapat terselesaikan. 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 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. Tuhan Yesus yang selalu menyertai dan memberkati setiap proses yang ada sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik.
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. Dr. F. V. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku dosen penguji pertama yang telah memberikan bimbingan dan nasihat demi kelancaran penelitian ini.
4. Pak Yudy Tjahjono B.Sc.Biol.,M.Sc.Biol selaku dosen penguji kedua yang telah meluangkan waktunya untuk menilai, memberikan kritik serta saran 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 Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikans arana dan prasarana untuk menunjang kegiatan penelitian dan perkuliahan.

6. apt. Yufita Ratnasari S.Farm.,M.Farm.Klin selaku penasehat akademik yang telah membimbing penulis dari awal perkuliahan sehingga penulis dapat menyelesaikan perkuliahan dengan baik.
7. Seluruh dosen dan pimpinan Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah senantiasa sabar dalam berbagi ilmu, mendidik, serta memberikan pelayanan sarana dan prasarana bagi penulis selama menempuh studi S1.
8. Kepada Papa (Samuel B. Pongsapan S.,SE), Mama (Marlinda Rattung), Vico Pongsapan, Vamela B Bunga dan keluarga besar atas doa, perhatian, dukungan, nasehat dan motivasi yang diberikan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik dan penulis dapat menyelesaikan pendidikan Strata-1 di Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.
9. Sahabat-sahabat (Dewi, Jeje, Vivin, Rut, Aldiva dan Adhistry (Jakarta)) yang selalu mendukung dan mendoakan serta memberi semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian dan naskah skripsi ini.
10. Teman-teman seperjuangan dalam skripsi farmasi komputasi (Firli, Kak nadilah, kak chika dan kak nisa) telah mendukung dan menyemangati dalam menyelesaikan penelitian dan naskah skripsi ini.
11. *Last but not least*, berterima kasih kepada diri sendiri yang sudah mau berjuang dan bertahan dari awal perkuliahan hingga proses akhir 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, 22 Juni 2023

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Vanessa', with a stylized flourish at the end.

Vanessa
2443019276

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	i
ABSTRACT	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR SINGKATAN	x
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan	4
1.4. Manfaat	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Legionella pneumophila	5
2.2.1. Insidensi	5
2.2.2. Patogenesis	6
2.2.3. Epidemiologi	7
2.2.4. Pengobatan <i>Legionnaires' disease</i>	7
2.2. <i>Macrophage Infectivity Potentiator (Mip)</i>	8
2.3. Sikloheksimida	9
2.4. Simulasi Dinamika Molekul	11
2.4.1. Medan Gaya	12
2.4.2. Perhitungan Perubahan Energi Bebas Metode MMPBSA	14
2.4.3. TIP3P (<i>Transferable Intermolecular Potential with 3 Points</i>)	18

	Halaman
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	19
3.1. Alat dan Bahan Penelitian.....	19
3.1.1. Alat Penelitian.....	19
3.1.2. Bahan Penelitian	20
3.2. Prosedur Penelitian.....	21
3.2.1. Mendapatkan Struktur Awal.....	21
3.2.2. Parameterisasi Ligan.....	21
3.2.3. Mengubah format AMBER menjadi format gromacs.	21
3.2.4. Mendapatkan topologi Gromacs untuk protein.....	22
3.2.5. Menggabungkan ligan dan Protein	22
3.2.6. Membuat kotak simulasi	22
3.2.7. Mengisi kotak dengan pelarut air.....	22
3.2.8. Kenetralan	23
3.2.9. Minimasi energi	23
3.2.10. Mencapai kesetimbangan.....	23
3.2.11. Perhitungan Perubahan Energi Bebas	24
3.2.12. Analisis Trayektori.....	24
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	26
4.1. Hasil	26
4.2. Pembahasan.....	35
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	38
5.1. Kesimpulan	38
5.2. Saran.....	38
DAFTAR PUSTAKA	39

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1	Parameter simulasi dinamika molekul.....25
Tabel 4.1	Ringkasan perhitungan energi bebas ikatan Mip- ligan 2(4-((2 <i>R</i>)-2-(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-5-dimetil-2- oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin -1-il)-N-((1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1 ^{3,7}] dekan-3-il)asetamida dengan metode MMPBSA27
Tabel 4.2	Kontribusi energi bebas setiap residu dari protein Mip-ligan 2(4-((2 <i>R</i>)-2-(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-5-dimetil-2- oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin -1-il)-N-((1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1 ^{3,7}] dekan-3-il)asetamida dengan metode MMPBSA28
Tabel 4.2	Lanjutan Kontribusi energi bebas setiap residu dari protein Mip-ligan 2(4-((2 <i>R</i>)-2-(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-5-dimetil-2- oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin -1-il)-N-((1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1 ^{3,7}] dekan-3-il)asetamida dengan metode MMPBSA29
Tabel 4.2	Lanjutan Kontribusi energi bebas setiap residu dari protein Mip-ligan 2(4-((2 <i>R</i>)-2-(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-5-dimetil-2- oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin -1-il)-N-((1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1 ^{3,7}] dekan-3-il)asetamida dengan metode MMPBSA30
Tabel 4.2	Lanjutan Kontribusi energi bebas setiap residu dari protein Mip-ligan 2(4-((2 <i>R</i>)-2-(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-5-dimetil-2- oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin -1-il)-N-((1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>S</i>)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1 ^{3,7}] dekan-3-il)asetamida dengan metode MMPBSA31

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1.1	Visualisasi interaksi sisi aktif 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5R,7S)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1 ^{3,7}]dekan-3-il)asetamida dengan Mip menggunakan aplikasi VMD (Humphrey, 1996)..... 3
Gambar 2.1	Struktur 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5R,7S)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1 ^{3,7}]dekan-3-il)asetamida..... 10
Gambar 4.1	Perhitungan perubahan energi bebas kompleks Mip dengan ligan 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5R,7S)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1 ^{3,7}]dekan-3-il)asetamida menggunakan metode MMPBSA..... 26
Gambar 4.2	Visualisasi protein Mip-ligan2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5R,7S)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1 ^{3,7}]dekan-3-il)asetamida dengan pewarnaan berdasarkan kontribusi energi bebas..... 32
Gambar 4.3	Kontribusi Energi Bebas setiap residu dari protein Mip-2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5R,7S)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1 ^{3,7}]dekan-3-il)asetamida..... 33
Gambar 4.4	Energi total dari setiap residu Mip-ligan 2(4-((2R)-2-(1S,3S,5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil)-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R,5R,7S)1,7-dimetiltrisiklo[3.3.1.1 ^{3,7}]dekan-3-il)asetamida..... 34

DAFTAR SINGKATAN

AMBER	: <i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i>
AMI-BBC	: <i>Atom Model 1 - Bond Charge Correction</i>
EPR	: <i>Electron Paramagnetic Resonance</i>
FEB	: <i>Metode Free Energy Perturbation</i>
FKBP	: <i>FK506 Binding Protein</i>
FRET	: <i>Fluorescence Resonance Energy Transfer</i>
GAFF	: <i>Generalized Amber Force Field</i>
GPU	: <i>Graphics Processing Units</i>
GROMACS	: <i>GRONingen MACHine for Chemical Simulations</i>
LIE	: <i>Linear Interaction Energi</i>
LINCS	: <i>Linear Constraint Solver</i>
MD	: <i>Molecular Dynamics</i>
MIP	: <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i>
MMPBSA	: <i>Molecular Mechanics Poisson-Boltzmann Surface Area</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PME	: <i>Particle Mesh Ewald</i>
PPIase	: <i>Peptidyl-Propil cis/trans Isomerase</i>
SASA	: <i>Solvent Accessible Surface Area</i>
SAV	: <i>Solvent Accessible Volume</i>
SHAKE	: <i>Sprecher, Heinzer, and Kollman Extension</i>
TI	: <i>Thermodynamic Integration</i>
TIP3P	: <i>Transferable Intermolecular Potential with 3 Points</i>
VMD	: <i>Visual Molecular Dynamics</i>
WCA	: <i>Weeks Chandler Andersen</i>