

**“ SIMULASI MIP 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^{3,7}] DEKAN-3-
IL) ASETAMIDA”**



NADILLAH HIDAYATUL AYU SOLICHAH

2443018152

PROGRAM STUDI S1

FAKULTAS FARMASI

UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA

2023

**SIMULASI MIP 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^{3,7}] 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

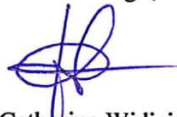
OLEH:

NADILLAH HDAYATUL AYU SOLICHAH

2443018152

Telah disetujui pada tanggal 05 Juni 2023 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



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

NIK. 241.97.0301

Mengetahui,

Ketua Penguji



06 JUL 2023

Yudy Tjahjono B.Sc.Biol.M.Sc.Biol.

NIK. 241.15.0853

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi saya, dengan judul: **Simulasi Mip 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^{3,7}]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, 05 Juni 2023



Nadillah Hidayatul Ayu S.

2443018152

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, 05 Juni 2023.



Nadillah Hidayatul A.S.

2443018152

ABSTRAK

SIMULASI MIP 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^{3,7}] DEKAN-3-IL) ASETAMIDA

**NADILLAH HIDAYATUL AYU SOLICHAH
24433018152**

Bakteri Gram negatif *Legionella pneumophila* merupakan penyebab *Legionnaires' disease*. Bakteri ini memiliki protein *macrophage infectivity potentiator* (MIP), yaitu suatu faktor virulensi utama. Pada penelitian ini akan dipelajari interaksi kompleks 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^{3,7}] dekan-3-il) asetamida dengan protein MIP, menggunakan metode simulasi dinamika molekul. Topologi dan koordinat GROMACS dihasilkan dengan medan gaya AMBER versi 18 untuk mensimulasikan kompleks. Simulasi dinamika molekul 200 ns menunjukkan nilai rata-rata RMSD untuk semua atom protein dan penyusun tulang belakang masing-masing adalah 0,26 nm dan 0,18 nm. Hasil perhitungan RMSF menunjukkan bahwa pada sub bagian 6 dan 13 memiliki fleksibilitas tertinggi. Interaksi antara MIP dan ligan turunan sikloheksimida terjadi melalui interaksi ikatan hidrogen (Y55, D66, Q78, A108, dan Y109) dan interaksi hidrofobik (T50, Y55, F65, D66, F77, Q78, S80, Q81, V82, I83, T86, D106, Y109, G110, R112, F114, I118, dan F126). Selama membentuk kompleks, ligan turunan sikloheksimida mengalami perubahan konformasi.

Kata kunci: *Legionella pneumophila*, *macrophage infectivity potentiator*, simulasi dinamika molekul

ABSTRACT

SIMULATION OF MIP WITH CYCLOHEXIMIDE 2-(4-((2R)-2-((1S, 3S, 5S)-3-5-DIMETHYL-2-OXOCYCLOHEXYL)-2-HYDROXYETHYL-2,6-DIOXOPYPERIDIN-1-YL)-N- ((1R, 5S, 7R)-1-HYDROXYTRICYCLO [3.3.1.1^{3,7}] DEKAN-3-YL) ACETAMIDE

**NADILLAH HIDAYATUL AYU SOLICHAH
24433018152**

The gram-negative bacteria *Legionella pneumophila* cause of Legionnaires' disease. This bacterium has a macrophage infectivity potentiator (MIP), a virulence factor. This study aims to investigate the complex interaction between ligand 2-(4-((2R)-2-((1S,3S,5S)-3-5-dimethyl-2-oxocyclohexyl)-2-hydroxyethyl-2,6-dioxopiperidin-1-yl)-N-((1R,5S,7R)-1-hydroxytricyclo [3.3.1.1^{3,7}] decan-3-yl) acetamide with MIP protein, using molecular dynamics simulation method. GROMACS topology and coordinates were generated with AMBER version 18 force field. The average RMSD values of the 200 ns time of simulations for all protein atoms and backbone atoms are 0.26 nm and 0.18 nm, respectively. The RMSF calculation revealed that the sub part 6 and 13 exhibited the highest flexibility. The interactions between MIP and cycloheximide derivatives occurred through hydrogen bond interactions between residues Y55, D66, Q78, A108 and Y109, and hydrophobic interactions of residues T50, Y55, F65, D66, F77, Q78, S80, Q81, V82, I83, T86, D106, Y109, G110, R112, F114, I118, and F126. During the simulation, conformational changes in cycloheximide derivative ligand were observed.

Keywords: *Legionella pneumophila*, macrophage infectivity potentiator, molecular dynamic simulations

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah Yang Maha Kuasa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga skripsi dengan judul **Simulasi Mip 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^{3,7}] dekan-3-il) asetamida** dapat menyelesaikan 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. 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. Yudi Tjahjono B.Sc.Biol.,M.Sc.Biol selaku dosen penguji pertama yang telah meluangkan waktu untuk menguji, memberikan banyak nasihat dan masukan demi kelancaran penelitian ini.
4. Dr. Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku dosen penguji kedua yang telah meluangkan waktu untuk menguji, memberikan banyak nasihat 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.

6. 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.
7. apt., Dr. R.M. Wuryanto Hadinugroho M.Sc., selaku penasehat akademik yang telah membimbing penulis dari awal perkuliahan sehingga dapat menyelesaikan perkuliahan dengan baik.
8. Seluruh dosen dan staf pengajar yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah diajarkan kepada penulis.
9. Seluruh staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah banyak membantu dalam proses penelitian ini.
10. 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.
11. Seluruh anggota keluarga besar penulis yang selalu memberikan dukungan, mendoakan, dan memberikan semangat dalam setiap proses menempuh pendidikan Sarjana Farmasi
12. Widya Sasmaya Loka S. E., S. H sebagai Kakak penulis yang selalu mendoakan, menemani dan membantu penulis dari awal penulisan sampai naskah ini dapat terselesaikan.
13. Sahabat penulis (Fitri Puspita Sari, Asya Yustika Putri, Aurel Fenina Nawang Wulan P, Salsabila Alifia Nur'aini, Maulidia Flip Flop Sinkron A.S) yang selalu menghibur, menemani, dan memberikan dukungan dalam menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi.

14. Ari Maulana sebagai teman dekat penulis yang selalu menemani dan memberikan penulis dari awal penulisan sampai naskah ini dapat terselesaikan
15. Teman seperjuangan (Chika, Nisa, Kak Firli, Vanessa) yang selalu mendukung, menemani dan berbagi informasi kepada penulis sehingga naskah ini dapat terselesaikan.
16. 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.
17. Serta terima kasih kepada diri sendiri yang telah berusaha menyelesaikan semua proses yang ada 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, 05 Juni 2023

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Penyakit <i>Legionella pneumophila</i>	4
2.2 Macrophage Infectivity Potentiator (MIP) dari Bakteri <i>Legionella pneumophila</i>	5
2.3 Turunan Sikloheksimida sebagai Target MIP.....	7
2.4 Simulasi Dinamika Molekul.....	8
2.4.1 Medan gaya.....	9
2.4.2 Periodic Boundary Condition (PBC).....	11
2.4.3 Perhitungan Root mean square standard deviation (RMSD)..	12
2.4.4 Perhitungan Root mean square fluctuation (RMSF).....	13
2.4.5 Interaksi Ikatan Hidrogen.....	13
BAB 3 METODE PENELITIAN.....	15
3.1 Alat dan Bahan Penelitian.....	15

	Halaman
3.1.1	Alat penelitian..... 15
3.1.2	Bahan penelitian..... 16
3.2	Prosedur Penelitian 16
3.2.1	Mendapatkan struktur awal 16
3.2.2	Parameterisasi ligan 17
3.2.3	Mengubah format AMBER menjadi format gromacs..... 17
3.2.4	Mendapatkan topologi Gromacs untuk protein 17
3.2.5	Menggabungkan ligan dan Protein 17
3.2.6	Membuat kotak simulasi..... 18
3.2.7	Mengisi kotak dengan pelarut air..... 18
3.2.8	Kenetralan..... 18
3.2.9	Minimasi energi 18
3.2.10	Mencapai kesetimbangan 18
3.2.11	Menjalankan simulasi..... 19
3.2.12	Analisis trayektori 20
BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN..... 21	
4.1	Hasil..... 21
4.1.1	Perhitungan Root mean square standard deviation (RMSD).. 21
4.1.2	Perhitungan Root mean square fluctuation (RMSF)..... 21
4.1.3	Interaksi ikatan hidrogen antara ligan turunan sikloheksimid 23
4.1.4	Interaksi antara 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 ^{3,7}] dekan-3-il) dengan protein Mip 27
4.2	Pembahasan..... 28
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN..... 30	
5.1	Kesimpulan Penelitian 32

	Halaman
5.2 Saran Penelitian	32
DAFTAR PUSTAKA.....	33

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Parameter simulasi dinamika molekul	20

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Visualisasi sisi aktif residu asam amino protein MIP dan 2(4-((2R)-2-((1S, 3S, 5S)-3-5-dimetil-2-oksosikloheksil)-2-hidroksietil-2,6-dioksopiperidin-1-il)-N-((1R, 5S, 7R) 1,7-dimetiltrisiklo [3.3.1.1 ^{3,7}] dekan-3-il) asetamida menggunakan program VMD.	6
Gambar 2.2 Struktur 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 ^{3,7}] dekan-3-il) asetamida	8
Gambar 2.3 Kondisi batas periodik dua dimensi (2D)	12
Gambar 2.4 Visualisasi 3D dari jumlah atom, $r_i(t)$ dan $r_i(t_0)$ pada posisi atom setelah dipasang pada waktu t dan t_0 , berurutan.....	13
Gambar 2.5 Visualisasi interaksi ikatan hidrogen donor (biru) dan aseptor (merah).....	14
Gambar 4.1 Perubahan RMSD terhadap waktu simulasi. RMSD untuk semua atom dari protein MIP (garis warna hitam) sedangkan RMSD untuk penyusun tulang belakang (garis warna merah). Panah biru menunjukkan waktu pengambilan snapshot pada Gambar 4.9.....	21
Gambar 4.2 Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul selama waktu 0 – 50 ns untuk semua atom dari protein MIP (garis warna hitam), dan untuk atom penyusun tulang belakang (garis warna merah).....	22
Gambar 4.3 Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul selama waktu 50 – 100 ns untuk semua atom dari protein MIP (garis warna hitam), dan untuk atom penyusun tulang belakang (garis warna merah).....	22
Gambar 4.4 Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul selama waktu 150 – 200 ns untuk semua atom dari protein MIP (garis warna hitam), dan untuk atom penyusun tulang belakang (garis warna merah).....	23

Halaman

Gambar 4.5 Tumpang tindih RMSF untuk semua atom penyusun tulang belakang dari protein MIP, garis warna hitam pada simulasi selama 0 – 50 ns (Gambar 4.2), garis warna merah pada simulasi selama 50 – 100 ns (Gambar 4.3), dan garis warna hijau pada simulasi selama 150 – 200 ns (Gambar 4.4)..... 23

DAFTAR SINGKATAN

AMBER	: <i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i>
AMI-BBC	: <i>Atom Model 1 - Bond Charge Correction</i>
FKBP	: <i>FK506 Binding Protein</i>
GAFF	: <i>Generalized Amber Force Field</i>
GROMACS	: <i>GRONingen MACHine for Chemical Simulations</i>
LINCS	: <i>Linear Constraint Solver</i>
MIP	: <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i>
NMR	: <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
NPT	: <i>Ensemble N, Pressure, and Temperature</i>
NVT	: <i>Ensemble N, Volume, and Temperature</i>
PBC	: <i>Periodic Boundary Condition</i>
PDB	: <i>Protein Data Bank</i>
PME	: <i>Particle Mesh Ewald</i>
PPIase	: <i>Peptidyl-Propyl cis/trans Isomerase</i>
SHAKE	: <i>Sprecher, Heinzer, and Kollman Extension</i>
TIP3P	: <i>Transferable Intermolecular Potential with 3 Points</i>
VMD	: <i>Visual Molecular Dynamics</i>