

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL MACROPHAGE
INFECTIVITY POTENTIATOR DENGAN LIGAN
RAPAMYCIN**



MONICA FREDERICA

2443015286

**PROGRAM STUDI S1
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA
MANDALA SURABAYA
2020**

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL MACROPHAGE INFECTIVITY
POTENTIATOR DENGAN LIGAN RAPAMYCIN**

SKRIPSI

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

OLEH:
MONICA FREDERICA
2443015286

Telah disetujui pada tanggal 17 juli 2020 dan dinyatakan LULUS

Pembimbing I,



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

NIK. 241.97.0301

Mengetahui,

Ketua Penguji



Catherine Caroline, S.Si., M.Si., Apt.

NIK. 241.00.0444

**LEMBAR PERSETUJUAN
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi/karya ilmiah saya, dengan judul: **Simulasi Dinamika Molekul Macrophage Infectivity Potentiator Dengan Ligan Rapamycin** untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain yaitu Digital Library Perpustakaan Unika Widya Mandala Surabaya untuk kepentingan akademi sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

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

Surabaya, 7 Juli 2020



Monica Frederica

2443015286

LEMBAR PERNYATAAN KARYA ILMIAH NON PLAGIAT

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

Surabaya, 7 Juli 2020



Monica Frederica

2443015286

ABSTRAK

SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL *MACROPHAGE INFECTIVITY POTENTIATOR* DENGAN LIGAN RAPAMYCIN

**MONICA FREDERICA
2443015286**

Legionnaires' disease adalah bentuk kronis dari *pneumonia* yang disebabkan oleh bakteri *Legionella pneumophila*. MIP (*Macrophage Infectivity Potentiator*) adalah protein yang dimiliki bakteri *Legionella* fungsinya membantu bakteri masuk ke dalam jaringan paru-paru. Ligan yang digunakan untuk penelitian ini adalah rapamycin. Topologi dan koordinat GROMACS dihasilkan dari AMBER18 untuk mensimulasi kompleks rapamycin selama 40 ns. Hasil penelitian konformasi 5 nilai RMSD semua atom protein 0,32 nm dan nilai RMSD atom tulang punggung 0,26 nm, konformasi 6 nilai RMSD semua atom protein 0,39 nm dan nilai RMSD atom tulang punggung 0,33 nm, konformasi 7 nilai RMSD semua atom protein 0,34 nm dan nilai RMSD atom tulang punggung 0,28 nm. Hasil nilai RMSF konformasi 5, konformasi 6 dan konformasi 7 menunjukkan ikatan hidrofobik lebih dominan dibandingkan ikatan hidrogen. Adanya residu yang fleksibel menyebabkan gerakan *flip* pada ligan rapamycin.

Kata kunci : *Legionnaires' pneumophila*, MIP, Rapamycin, GROMACS, RMSD, RMSF

ABSTRACT

SIMULATION OF THE MOLECULAR DYNAMICS OF MACROPHAGE INFECTIVITY POTENTIATOR WITH RAPAMYCIN AS LIGAND

**MONICA FREDERICA
2443015286**

Legionnaires' disease is a chronic form of pneumonia caused by the bacterium *Legionella pneumophila*. MIP (*Macrophage Infectivity Potentiator*) is a protein owned by the bacterium *Legionella* whose function is to help the bacteria enter the lung tissue. The ligand used for this study was rapamycin. The topology and coordinates of the GROMACS were produced from AMBER18 to simulate the rapamycin complex for 40 ns. The results of the conformation study 5 RMSD values of all protein atoms are 0.32 nm and RMSD values of backbone at 0.26 nm, conformation of 6 RMSD values of all protein atoms are 0.39 nm and backbone RMSD values of 0.33 nm, conformation of 7 values of RMSD all protein atoms are 0.34 nm and backbone RMSD values are 0.28 nm. The results of conformation RMSF values 5, conformation 6 and conformation 7 show that hydrophobic bonds are more dominant than hydrogen bonds. The presence of a flexible residue causes the *flip* movement in rapamycin ligands.

Keywords : *Legionnaires' pneumophila*, MIP, Rapamycin, GROMACS, RMSD, RMSF

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan kasihnya penulis bisa menyelesaikan skripsi dengan judul **“Simulasi Dinamika Molekul Macrophage Infectivity Potentiator Dengan Ligand Rapamycin”** dengan maksud untuk memenuhi persyaratan mendapatkan gelar Sarjana Farmasi di Falkutas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada pihak-pihak yang telah mendukung dan membantu selama pembuatan naskah skripsi ini:

1. Tuhan Yesus yang setia menemani dan memberikan hikmatNya kepada penulis.
2. Dr. phil. nat. E. Catherina Widjajakusuma, S.Si., M.Si. selaku Dosen pembimbing pertama serta Penasehat Akademik yang telah bersedia menyediakan waktu dan membimbing penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
3. Catherine Caroline, S.Si., M.Si., Apt. Selaku Dosen penguji pertama yang telah memberikan banyak nasihat demi kelancaran penelitian ini.
4. Prof. Dr. Tutuk Budiati, MS., Apt. selaku Dosen penguji kedua yang telah memberikan bimbingan dan nasihat demi kelancaran penelitian ini.
5. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.Sc., Ph.D., Apt. selaku Rektor, Sumi Wijaya, S.Si., Ph.D., Apt. selaku Dekan dan Lanny Hartanti, S.Si., M.Si. selaku Ketua Progam Studi S1 Falkutas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan sarana dan prasarana untuk menunjang kegiatan penelitian dan perkuliahan.

6. Orang tua dan teman-teman (Kornelius Kaweono, Patricia Siahu, Andreanto, Alm. Denanda Rosita, dll) yang selalu mendukung dan menemaninya penulis dari awal kuliah sampai naskah ini dapat terselesaikan.
7. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Akhir kata dengan segala keterbatasan penulis menyadari kekurangan dalam naskah ini dan mengharapkan kritik dan saran agar naskah skripsi ini dapat disempurnakan lagi.

Surabaya, 7 Juli 2020

Penulis

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|----------------|
| ABSTRAK..... | i |
| <i>ABSTRACT</i> | ii |
| KATA PENGANTAR..... | iii |
| DAFTAR ISI..... | v |
| DAFTAR TABEL..... | vii |
| DAFTAR GAMBAR..... | viii |
| DAFTAR LAMPIRAN | x |
| BAB I. PENDAHULUAN | |
| 1.1 Latar belakang | 1 |
| 1.2 Perumusan masalah..... | 2 |
| 1.3 Tujuan penelitian | 2 |
| 1.4 Manfaat penelitian | 2 |
| BAB II. TINJAUAN PUSTAKA | |
| 2.1. <i>Legionnaires disease</i> | 3 |
| 2.1.1 Definisi | 3 |
| 2.1.2 Virulensi dan patogenesitas | 4 |
| 2.1.3 Cara penularan <i>Legionnaires disease</i> | 6 |
| 2.2 <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i> (MIP)..... | 7 |
| 2.3 Rapamycin..... | 10 |
| 2.4 Tinjauan interaksi ikatan hidrogen dan ikatan hidrofobik..... | 10 |
| 2.5 Tinjauan simulasi dinamika molekul | 11 |
| 2.6 Analisis trajektori..... | 12 |
| 2.1.4 RMSD..... | 13 |
| 2.1.5 RMSF | 13 |

Halaman

| | |
|---|----|
| 2.7 <i>Dihedral Principal Component Analysis (dPCA)</i> | 14 |
| 2.8 <i>Particle Mesh Ewald (PME)</i> | 14 |
| BAB III. METODE PENELITIAN | 15 |
| BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN | |
| 4.1. Hasil | 17 |
| 4.1.1 RMSD..... | 17 |
| 4.1.2 RMSF | 19 |
| 4.1.3 dPCA | 22 |
| 4.2 Pembahasan | 33 |
| BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN | |
| 5.1. Kesimpulan penelitian..... | 38 |
| 5.2. Saran penelitian | 38 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 39 |
| LAMPIRAN | 44 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|----------------|
| Tabel 2.1 Karakteristik utama penyakit <i>Legionnaire</i> dan <i>demam Pontiac</i> | 4 |
| Tabel 4.1 Konformasi sisi aktif residu Phe65 dan rapamycin | 24 |
| Tabel 4.2 Konformasi sisi aktif residu Asp66 dan rapamycin | 25 |
| Tabel 4.3 Konformasi sisi aktif residu Phe77 dan rapamycin | 26 |
| Tabel 4.4 Konformasi sisi aktif residu Gln81 dan rapamycin | 27 |
| Tabel 4.5 Konformasi sisi aktif residu Ile83 dan rapamycin | 29 |
| Tabel 4.6 Konformasi sisi aktif residu Ttyr109 dan rapamycin | 30 |
| Tabel 4.7 Konformasi sisi aktif residu Pro117 dan rapamycin..... | 31 |

DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|----------------|
| Gambar 2.1 Siklus hidup <i>Legionella pneumophila</i> di protozoa dan macrofag manusia..... | 5 |
| Gambar 2.2 Overlay struktur larutan protein MIP bebas dan rapamycin..... | 7 |
| Gambar 2.3 Sisi aktif residu protein MIP dan elemen struktur sekunder..... | 8 |
| Gambar 2.4 Protein MIP mengatalisis interkonversi ikatan prolyl (kiri) dan protein MIP membantu transmigrasi <i>Legionella</i> melalui matriks ekstraseluler (ECM), yang akhirnya mengarah pada infeksi makrofag. Warna hitam dan biru menunjukkan satuan asam amino, lingkaran garis putus-putus adalah ikatan peptidyl yang terlibat dalam interkonversi. Warna merah menunjukkan perubahan posisi <i>cis</i> dan <i>trans</i> | 9 |
| Gambar 2.5 Struktur rapamycin 2 dimensi | 10 |
| Gambar 2.6 Interaksi ikatan hidrogen. Lingkaran merah adalah atom yang bersifat elektronegatif, dan lingkaran putih adalah atom hidrogen | 11 |
| Gambar 2.7 Interaksi ikatan hidrofobik..... | 11 |
| Gambar 2.8 Rumus RMSD | 13 |
| Gambar 2.9 Rumur RMSF | 13 |
| Gambar 4.1 Perubahan RMSD terhadap waktu hasil analisa dPCA, Warna hitam adalah perhitungan RMSD yang dilakukan untuk semua atom protein; warna merah adalah atom penyusun tulang punggung protein. (Konformasi 1-8 bisa dilihat di lampiran A) | 17 |
| Gambar 4.2 Perubahan RMSF terhadap atom. Warna hitam adalah perhitungan RMSF yang dilakukan untuk semua atom protein; warna merah adalah atom penyusun tulang punggung protein; warna hijau adalah Ca..... | 19 |
| Gambar 4.3 Molekul protein MIP dengan penomoran konformasi | |

Halaman

| | |
|--|----|
| sekunder berdasarkan gambar 4.2 | 22 |
| Gambar 4.4 Penamaan atom dari rapamycin posisi 1 mengacu pada force field AMBAR (GAFF) | 22 |
| Gambar 4.5 Penamaan atom dari rapamycin posisi 2 mengacu pada force field AMBAR (GAFF) | 23 |
| Gambar 4.6 Penamaan sisi aktif residu Phe65, Asp66, Phe77, Gln81, Ile83, Tyr109, Pro117 (Keterangan warna bisa dilihat di lampiran A dan B)..... | 23 |
| Gambar 4.7 Konformasi 5,6 dan 7 sisi aktif residu Phe65 dan rapamycin | 24 |
| Gambar 4.8 Konformasi 5,6 dan 7 sisi aktif residu Asp66 dan rapamycin | 25 |
| Gambar 4.9 Konformasi 5,6 dan 7 sisi aktif residu Phe77 dan rapamycin | 26 |
| Gambar 4.10 Konformasi 5,6 dan 7 sisi aktif residu Gln81 dan rapamycin | 27 |
| Gambar 4.11 Konformasi 5,6 dan 7 sisi aktif residu Ile83 dan rapamycin | 28 |
| Gambar 4.12 Konformasi 5,6 dan 7 sisi aktif residu Tyr109 dan rapamycin | 30 |
| Gambar 4.13 Konformasi 5,6 dan 7 sisi aktif residu Pro117 dan rapamycin | 31 |

DAFTAR LAMPIRAN

Halaman

| | |
|--|----|
| Lampiran A Penamaan warna semua sisi aktif residu tampak samping | 44 |
| Lampiran B Penamaan warna semua sisi aktif residu tampak depan | 45 |