

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL BENTUK  
APO PROTEIN FKBP12 DENGAN  
STRUKTUR AWAL 2PPN**



**DWI FITA SETIYONINGSIH**

**2443019074**

**PROGRAM STUDI S1  
FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS KATOLIK WIDYA MANDALA SURABAYA  
2024**

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL BENTUK APO  
PROTEIN FKBP12 DENGAN STRUKTUR AWAL 2PPN**

**SKRIPSI**

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


**OLEH:**

**DWI FITA SETIYONINGSIH**

**2443019074**

Telah disetujui pada tanggal 18 Desember 2023 dan dinyatakan  
LULUS

Pembimbing I



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

NIK. 241.97.3001

Mengetahui,

Ketua Penguji



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

NIK. 241.15.0835

**LEMBAR PERSETUJUAN  
PUBLIKASI KARYA ILMIAH**

Demi perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui skripsi saya, dengan judul : **Simulasi Dinamika Molekul Bentuk Apo Protein FKBP12 Dengan Struktur Awal 2PPN** 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, 18 Desember 2023



Dwi Fita Setiyoningsih  
2443019074

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 plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi berupa pembatalan kelulusan dan atau pencabutan gelar yang saya peroleh.

Surabaya, 18 Desember 2023



FBALX245163179  
Dwi Fita Setiyoningsih  
2443019074

## ABSTRAK

### SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL BENTUK APO PROTEIN FKBP12 DENGAN STRUKTUR AWAL 2PPN

**DWI FITA SETIYONINGSIH**  
**2443019074**

Sistem kekebalan menggunakan reseptor untuk mengatur jaringan pada tubuh. Hal ini biasanya ditemukan pada protein dalam darah, dalam cairan jaringan atau pada permukaan sel. Protein pengikat FK506 (FKBPs) adalah salah satu keluarga dari immunofilin. Seperti immunofilin lainnya, banyak FKBP Memiliki Aktivitas cis-trans peptidyl-prolyl isomerase (PPIase). Selain itu, mereka dapat bertindak sebagai koreseptor untuk produk FK506 dan Rapamycin. Maka dari itu, FK506 dan Rapamycin digunakan sebagai obat untuk menghentikan penolakan sel pada pasien pasca transplantasi. Penelitian ini bertujuan mempelajari interaksi Apo protein FKBP12 dengan struktur awal 2PPN menggunakan metode simulasi dinamika molekul dengan penambahan potensial flooding. Simulasi dinamika selama 40 ns menunjukkan nilai RMSD untuk semua atom protein adalah 0,36 nm dan untuk atom penyusun tulang punggung yang mempunyai nilai RMSD 0,34 nm. Dari nilai hasil perhitungan RMSD tersebut dapat diketahui bahwa semua atom protein setelah disesuaikan dengan atom penyusun tulang punggung memiliki nilai yang lebih tinggi daripada atom dengan penyusun tulang punggung saja.

**Kata Kunci** : FKBP12, RMSD, RMSF, *potensial flooding*

## *ABSTRACT*

### **THE SIMULATION OF MOLECULE DYNAMICS OF APO PROTEIN FKBP12 WITH 2PPN INITIAL STRUCTURE**

**DWI FITA SETIYONINGSIH  
2443019074**

The immune system uses receptors to regulate tissues in the body. It is usually found in proteins in the blood, in tissue fluid or on the surface of cells. FK506 binding proteins (FKBPs) are a family of immunophilins. Like other immunophilins, many FKBPs have cis-trans peptidyl-prolyl isomerase (PPIase) activity. Additionally, they may act as coreceptors for the products FK506 and Rapamycin. Therefore, FK506 and Rapamycin are used as drugs to stop cell rejection in post-transplant patients. This research aims to study the interaction of the Apo protein FKBP12 with the initial structure of 2PPN using the molecular dynamics simulation method with the addition of potential flooding. Dynamics simulations for 40 ns show that the RMSD value for all protein atoms is 0.36 nm and for the backbone atoms the RMSD value is 0.34 nm. From the value of the RMSD calculation results, it can be seen that all protein atoms after adjusting for the backbone atoms have higher values than atoms with the backbone alone.

**Keywords:** FKBP12, RMSD, RMSF, flooding potential

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah Yang Maha Kuasa yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, sehingga skripsi dengan judul **“Simulasi Dinamika Molekul Bentuk Apo Protein FKBP12 dengan Struktur Awal 2PPN”**, 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 terimakasih kepada pihak-pihak yang telah membantu selama proses 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. Yudy Tjahjono B.Sc.Biol.,M.Sc.Biol dan dr Hendy Wijaya., M.Biomed selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktunya untuk menilai, memberikan kritik serta saran demi kelancaran penelitian ini.
4. Apt. Drs. Kuncoro Foe, G.Dip.SC., Ph.D. selaku Rektor Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk bergabung menjadi keluarga UKWMS
5. Apt. Henry Kurnia Setiawan, S.Si., M.Si. selaku penasehat akademik yang telah membimbing penulis dari awal perkuliahan hingga dapat menyelesaikan perkuliahan dengan baik.

6. Dosen-dosen dan staf pengajar yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas ilmu pengetahuan, keahlian dan pengalaman yang telah diajarkan kepada penulis.
7. Seluruh staf Tata Usaha Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya yang sudah banyak membantu dalam proses penelitian ini.
8. Bapak , Mama, Kakak ,dan Adik serta keluarga besar yang tidak berhenti mendoakan dan mendukung penulis dari awal perkuliahan sampai naskah ini dapat terselesaikan.
9. Rekan kerja ( Bu Nani, Bu Mira, Pak Alwi, Bu sofi, Kak Nella, Anita,Kak Elly, dan Zulfa) sebagai teman kerja yang selalu memberikan semangat serta dukungan dari awal penelitian sampai naskah ini dapat terselesaikan.
10. Teman Penelitian ( Oci, Seri, dan Anevia) yang selalu mendukung dan membantu penulis sehingga naskah ini dapat terselesaikan.
11. Sahabat-sahabatku Lutfiah , Della, dan Meyriska yang selalu menyemangati ku dari awal perkuliahan hingga naskah ini selesai.
12. Teman Dekat Kak Guntur Putra yang membantu dan memberikan dukungan dari awal naskah skripsi ini hingga dapat terselesaikan.
13. Dan yang terakhir adalah untuk diriku sendiri yang mampu berjuang dan bertahan sejauh ini “ Terimakasih sudah mampu berjuang dan bertahan , tetap semangat dan terus berdoa untuk langkah selanjutnya”.



Dengan keterbatasan pengalaman , pengetahuan penulis menyadari kekurangan dalam penulisan naskah skripsi ini masih membutuhkan penyempurnaan, Maka dari itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun agar naskah skripsi ini dapat lebih disempurnakan.

Surabaya,18 Desember 2023

Penulis

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
ABSTRAK .....	i
ABSTRACT .....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR SINGKATAN.....	xi
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan Penelitian .....	2
1.4. Manfaat Penelitian .....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. Sistem Kekebalan Tubuh .....	4
2.2. Obat Rapamycin .....	5
2.3. Tinjauan Mengenai FKBP12 .....	6
2.4. Simulasi Dinamika Molekul .....	8
2.4.1. Medan Gaya .....	9
2.4.2. Periodic Boundary Condition (PBC).....	12
2.4.3. Perhitungan Root Mean Square Fluctuation.....	13
2.4.4. Perhitungan Root Mean Square Standard Deviation ....	13
2.4.5. Potensial Flooding .....	14
2.4.6. Ikatan Hidrogen .....	14

	<b>Halaman</b>
BAB 3 METODE PENELITIAN .....	16
3.1. Alat dan Bahan Penelitian.....	16
3.1.1. Alat Penelitian .....	16
3.1.2. Bahan Penelitian.....	18
3.2. Prosedur Penelitian .....	18
3.2.1. Mendapatkan Struktur/Koordinat Awal .....	18
3.2.2. Mendapatkan Topologi Gromacs .....	18
3.2.3. Minimasi Energi .....	18
3.2.4. Mencapai Kesetimbangan .....	18
3.2.5. Menjalankan Simulasi .....	19
3.2.6. Analisis Trayektori .....	20
BAB 4 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....	21
4.1. Hasil Analisa Simulasi Dinamika Molekul.....	21
4.1.1. Root Mean Square Deviation (RMSD) .....	21
4.1.2. Root Mean Square Fluctuation (RMSF).....	21
4.1.3. Ikatan Hidrogen.....	26
4.2. Pembahasan .....	33
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....	37
5.1. Kesimpulan .....	37
5.2. Saran .....	37
DAFTAR PUSTAKA.....	38

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 3. 1	Parameter simulasi dinamika molekul ..... 20
Tabel 4. 1	Visualisasi dalam struktur 2D dari interaksi ikatan hidrogen yang menghubungkan antara donor dan akseptor yang di perlihatkan pada garis putus – putus..... 28
Tabel 4. 2	Lanjutan visualisasi dalam struktur 2D dari interaksi ikatan hidrogen yang menghubungkan antara donor dan akseptor yang di perlihatkan pada garis putus – putus..... 29
Tabel 4. 3	Lanjutan visualisasi dalam struktur 2D dari interaksi ikatan hidrogen yang menghubungkan antara donor dan akseptor yang di perlihatkan pada garis putus – putus..... 29
Tabel 4. 4	Lanjutan visualisasi dalam struktur 2D dari interaksi ikatan hidrogen yang menghubungkan antara donor dan akseptor yang di perlihatkan pada garis putus – putus..... 30
Tabel 4. 5	Lanjutan visualisasi dalam struktur 2D dari interaksi ikatan hidrogen yang menghubungkan antara donor dan akseptor yang di perlihatkan pada garis putus – putus. .... 31

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2. 1	Skema dari kondisi batas Periodik 2 dimensi ..... 12
Gambar 2. 2	Prinsip Potensial Flooding (Lange,2006) ..... 14
Gambar 2. 3	Ilustrasi Ikatan Hidrogen (Prananto,2013)..... 155
Gambar 4. 1	Perubahan RMSD terhadap waktu simulasi. Perhitungan RMSD dilakukan untuk semua atom protein FKBP12 (garis warna hitam) dan untuk atom penyusun tulang punggung protein FKBP12 (garis warna merah)..... 21
Gambar 4. 2	Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul selama waktu 5 – 11 ns. RMSF untuk semua atom protein FKBP12 (garis berwarna hitam) untuk atom tulang punggung (garis berwarna merah)..... 22
Gambar 4. 3	Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul selama waktu 16 – 18 ns. RMSF untuk semua atom protein FKBP12 (garis berwarna hitam) untuk atom tulang punggung (garis berwarna merah). ..... 22
Gambar 4. 4	Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul selama waktu 25 – 28 ns. RMSF untuk semua atom protein FKBP12 (garis berwarna hitam) untuk atom tulang punggung (garis berwarna merah). ..... 23
Gambar 4. 5	Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul selama waktu 32 – 40 ns. RMSF untuk semua atom protein FKBP12 (garis berwarna hitam) untuk atom tulang punggung (garis berwarna merah). ..... 23

Gambar 4. 6	Tumpang tindih RMSF untuk semua atom penyusun tulang belakang dari protein FKBP12, garis berwarna hitam pada simulasi 5 – 11 ns (Gambar 4.2), garis berwarna merah pada simulasi 16 – 18 ns (Gambar 4.3), garis berwarna hijau pada simulasi 25 – 28 ns (Gambar 4.4), dan garis berwarna biru pada simulasi 32 – 40 ns (Gambar 4.5). .....	24
Gambar 4. 7	Struktur 3D dari molekul protein FKBP12. Penomoran berdasarkan urutan struktur sekunder protein dengan sisi pengikatan pada residu asam amino diberikan warna yaitu Y26 (merah); F36 (jingga); D37 (merah muda); F46 (hijau muda); E54 (hijau tua); V55 (coklat); I56 (putih); W59 (merah muda); Y82 (kuning); H87 (ungu); I90 (hijau muda); dan F99 (ungu muda).....	24
Gambar 4. 8.	Struktur 3D dari molekul protein FKBP12 pada waktu 9ns sebelum adanya penambahan potensial flooding. Panah berwarna kuning menunjukan residu yang mengalami perubahan .....	25
Gambar 4. 9	Struktur 3D dari molekul protein FKBP12 pada waktu 15 ns saat ada penambahan terdapat 3 residu yang diberi arah panah menampakan perubahan yaitu F46,Y82, dan H87 .....	25
Gambar 4.10	Struktur 3D dari molekul protein FKBP12 pada waktu 28 ns setelah penambahan potensial flooding residu F46,Y82, dan H87 kembali ke posisi semula .....	26
Gambar 4. 11	Grafik interaksi ikatan hidrogen yang terjadi dari protein FKBP12 pada sisi pengikatan. Visualisasi ikatan hidrogen tersebut dapat dilihat pada tabel 4.1. ....	27
Gambar 4. 12	RMSD bentuk apo dari FKBP12 tanpa ada penambahan potensial flooding (Karin,2021) .....	34

## DAFTAR SINGKATAN

AMBER	: <i>Assisted Model Building with Energy Refinement</i>
AMI-BBC	: <i>Atom Model I – 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>
MD	: <i>Molecular Dynamics</i>
MIP	: <i>Macrophage Infectivity Potentiator</i>
NMR	: <i>Nuclear Magnetic Resonance</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>
TI	: <i>Thermodynamic Integration</i>
TIP3P	: <i>Transferable Intermolecular Potential with 3 Points</i>
VMD	: <i>Visual Molecular Dynamics</i>