

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL BENTUK APO
PROTEIN *MACROPHAGE INFECTIVITY*
POTENTIATOR DENGAN STRUKTUR AWAL 2UZ5**



**MARGARETHA YULIANI BR SIMATUPANG
2443019231**

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

**SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL BENTUK APO PROTEIN
MACROPHAGE INFECTIVITY POTENTIATOR DENGAN
STRUKTUR AWAL 2UZ5**

SKRIPSI

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

OLEH :
MARGARETHA YULIANI BR SIMATUPANG
2443019231

Telah disetujui pada tanggal 29 Maret 2023 dan dinyatakan LULUS.

Pembimbing I



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

NIK. 241.97.0301

Mengetahui,
Ketua Penguji



apt. Catherine 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 Bentuk Apo Protein *Macrophage Infectivity Potentiator* dengan Struktur Awal 2UZ5** 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, 09 Juli 2023



Margaretha Yuliani Br S

2443019231

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, 09 Juli 2023



Margaretha Yuliani BrS

2443019231

ABSTRAK

SIMULASI DINAMIKA MOLEKUL BENTUK APO *PROTEIN* *MACROPHAGE INFECTIVITY POTENTIATOR* DENGAN STRUKTUR AWAL 2UZ5

MARGARETHA YULIANI BORU SIMATUPANG
2443019231

Legionnaires' disease atau penyakit *Legionnaires* termasuk infeksi bakteri akut yang disebabkan oleh adanya bakteri *Legionella pneumophila* pada organ paru-paru manusia. Bakteri *Legionella pneumophila* dapat berkembang biak pada suhu di bawah 20 °C dan dapat berkembang biak pada suhu air berkisar antara 20-45 °C. Salah satu faktor virulensi dari *Legionella pneumophila* adalah *Macrophage Infectivity Potentiator* (MIP) yang mempunyai peran penting pada beberapa bakteri Gram negatif. MIP mempunyai struktur homolognya seperti FKBP12 manusia dengan protein pengikat FK506 (FKBP). Struktur awal protein MIP *Legionella pneumophila* dapat diamati dengan NMR, mengetahui struktur awal tersebut penting untuk mendapatkan hasil akhir simulasinya. Hasil perhitungan RMSD untuk semua atom protein yaitu memiliki rata-rata sebesar 0,39 nm sedangkan untuk atom penyusun tulang belakang memiliki rata-rata sebesar 0,33 nm. Nilai perhitungan RMSF untuk semua atom protein yaitu memiliki rata-rata sebesar 0,29 nm sedangkan untuk atom penyusun tulang belakang memiliki rata-rata sebesar 0,16 nm. Dalam perhitungan RMSF ini penomoran struktur protein terbagi menjadi 14 sub bagian berdasarkan gambar struktur. Ikatan hidrogen yang terbentuk selama 40 ns merupakan hasil 92 ikatan, dari ke 92 ikatan diambil 15 ikatan berdasarkan residu pada sisi aktif. Pengaruh potensial *flooding* tidak dapat dilihat dalam simulasi ini karena sistem tidak mencapai kesetimbangan selama 40 ns. Interaksi ikatan hidrogen Mip yang dapat mempertahankan kestabilan struktur yaitu pada residu T50, Q78, Y55, D66, G57, S67, T68, I83, W86, I101, F126, T87, Q81, L90, Y109 dan R112.

Kata kunci: *Legionella pneumophila*, *macrophage infectivity potentiator*, simulasi dinamik molekul, 2UZ5, apo

ABSTRACT

MOLECULAR DYNAMICS SIMULATION OF APO PROTEIN MACROPHAGE INFECTIVITY POTENTIATOR USING 2UZ5 INITIAL STRUCTURE

**MARGARETHA YULIANI BORU SIMATUPANG
2443019231**

Legionnaires' disease is an acute bacterial infection caused by the presence of *Legionella pneumophila* bacteria in the human lungs. *Legionella pneumophila* bacteria can reproduce at temperatures below 20°C and can reproduce at temperatures ranging from 20-45°C. One of the virulence factors of *Legionella pneumophila* is the Macrophage Infectivity Potentiator (MIP) which has an important role in some Gram-negative bacteria. MIP is structurally homologous to human FKBP12 with FK506 binding protein (FKBP). The initial structure of *Legionella pneumophila* MIP protein can be observed by NMR, knowing the initial structure is important to get the final simulation results. The RMSD calculation results for all protein atoms have an average of 0.39 nm while for the atoms making up the spine it has an average of 0.33 nm. The RMSF calculation value for all protein atoms has an average of 0.29 nm while for the atoms making up the spine it has an average of 0.16 nm. In this RMSF calculation, the protein structure numbering is divided into 14 sub-sections based on the structure drawings. The hydrogen bonds that were formed for 40 ns were the result of 92 bonds, from the 92 bonds 15 bonds were taken based on the residue on the active site. The effect of flooding potential cannot be seen in this simulation because the system does not reach equilibrium for 40 ns. Mip hydrogen bond interactions that can maintain structural stability are at residues T50, Q78, Y55, D66, G57, S67, T68, I83, W86, I101, F126, T87, Q81, L90, Y109 and R112.

Keyword: *Legionella pneumophila*, molecular dynamics simulation, *macrophage infectivity potentiator*, 2UZ5, apo

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus atas segala berkat, kebaikan, serta hikmat-Nya sehingga dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **Simulasi Dinamika Molekul Bentuk Apo Protein *Macrophage Infectivity Potentiator* dengan Struktur Awal 2UZ5**. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi syarat menyelesaikan studi serta dalam rangka memperoleh gelar Sarjana Pendidikan Strata Satu pada Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya.

Dalam penyusunan dan penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis dengan tulus hati menyampaikan banyak terima kasih yang sebesar-besarnya dalam membantu dalam penyusunan naskah skripsi ini kepada yang terhormat:

1. Tuhan Yesus Kristus yang telah menyertai, melindungi dan memberkati serta Bunda Maria yang selalu membimbing dan mendoakan penulis mulai dari awal penyusunan hingga terselesaikannya penyusunan skripsi ini.
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. apt. Catherina Caroline, S.Si., M.Si. 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, 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 memberikan sarana dan prasarana untuk menunjang kegiatan penelitian dan perkuliahan.

5. apt. Ida Ayu Andri P. S.Farm., M.Farm., selaku penasehat akademik yang telah membimbing penulis dari awal perkuliahan sehingga penulis 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 telah banyak membantu dalam proses penelitian ini.
8. Ibu, Ayah dan Kakak saya yang telah memberikan dukungan, doa, semangat serta dukungan material dari awal hingga akhir sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
9. Teman seperjuangan di Laboratorium Farmasi Komputasi Regita Ajeng, Fildzah dan Vanessa yang selalu mendukung dan menemani penulis sehingga naskah ini dapat terselesaikan.
10. Teman-teman 24/7 dipantauan Oci, Angel, Lia, Yuli, Tiara, Kirana, Nia, Dea dan Lita yang selalu menjadi tempat cerita serta pendengar terbaik dalam masalah yang dihadapi definisi tidak semua rumah berbentuk bangunan.
11. Teman-teman seperjuangan dari Fakultas Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya angkatan 2019.

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, 09 Juli 2023

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK.....	i
<i>ABSTRACT</i>	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Tinjauan mengenai <i>Legionella pneumophila</i>	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Faktor Virulensi.....	6
2.1.3 Pengobatan Penyakit Legionair.....	7
2.2 Tinjauan mengenai Macrophage Infectivity Potentiator (MIP).....	8
2.3 Tinjauan mengenai Simulasi Dinamika Molekul.....	10
2.3.1. Medan Gaya.....	11
2.3.2. <i>Periodic Boundary Condition</i>	14
2.3.3. Perhitungan <i>Root Mean Square Deviation</i>	15
BAB 3. METODE PENELITIAN.....	17
3.1 Alat dan Bahan Penelitian.....	17
3.1.1. Alat Penelitian.....	17

Halaman

3.1.2. Bahan Penelitian	17
3.2 Prosedur Penelitian	17
3.2.1. Mendapatkan Struktur/Koordinat Awal	17
3.2.2. Mendapatkan Topologi Gromacs	17
3.2.3. Minimasi Energi	18
3.2.4. Mencapai Kesetimbangan	18
3.2.5. Menjalankan Simulasi	19
3.2.6. Analisis Trayektori	19
BAB 4. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	20
4.1 Hasil Analisa Simulasi Dinamika Molekul.....	20
4.1.1 <i>Root Mean Square Deviation</i>	20
4.1.2 <i>Root Mean Square Fluctuation</i>	21
4.1.3 Ikatan Hidrogen	22
4.2 Pembahasan.....	30
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	33
5.1 Kesimpulan Penelitian.....	33
5.2 Saran	33
DAFTAR PUSTAKA.....	34

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Parameter simulasi dinamika molekul.....	19
Tabel 4.1 Visualisasi dalam struktur 2D dari interaksi ikatan hidrogen yang menghubungkan antara donor dan akseptor yang ditunjukkan oleh garis putus-putus.	25

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Rute transmisi dan siklus hidup <i>Legionella pneumophila</i>	6
Gambar 2.2 Struktur bentuk apo dari protein MIP visualisasi menggunakan aplikasi VMD.....	9
Gambar 2.3 Sisi aktif residu protein MIP dan elemen struktur sekunder..	10
Gambar 2.4 Kondisi batas periodik sel dua dimensi (2D).....	14
Gambar 2.5 Skema dari kondisi batas periodic.....	15
Gambar 4.1 Perubahan RMSD terhadap waktu simulasi pada protein MIP. Perhitungan RMSD dilakukan untuk semua atom protein (garis warna hitam) sedangkan RMSD untuk atom penyusun tulang punggung protein (garis warna merah).....	20
Gambar 4.2 Hasil perhitungan RMSF pada simulasi dinamika molekul selama 40 ns. RMSF untuk semua atom protein Mip (garis warna hitam) dan untuk atom C α (garis warna merah).....	21
Gambar 4.3 Struktur tiga dimensi (3D) dari molekul.....	22
Gambar 4.4 Grafik jarak donor dan akseptor ikatan hidrogen yang ada pada sisi pengikatan protein MIP. Visualisasi ikatan hidrogen tersebut dapat dilihat pada Tabel 4.1	24